



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI GUGLIELMO MARCONI

Centro Studi per la Ricerca Multidisciplinare Rigenerativa

Master di II Livello in

Anti-Aging e Medicina Preventiva.

Low Dose Medicine: Il Nuovo Paradigma

DIRETTORE DEL MASTER

PROF. TORELLO LOTTI

Project Work

**Anti-Aging e Medicina Preventiva con
Radio Electric Asymmetric Conveyer Technology**

**STUDENTE:
DOTT. GIULIO PELLEGATA**

**RELATORE
PROF. TORELLO LOTTI**

ANNO ACCADEMICO: 2015/ 2016

*Indice**pag.*

1) Riassunto	3
2) Aging genetico ed epigenetico	7
3) Adattamento e risposta Allostatica	9
4) Adattamento Disfunzionale: osservazioni preliminari	12
5) Le Metodiche Rinaldi-Fontani	15
6) Come nasce l'idea della Radio Electric Asymmetric Conveyer (REAC) Technology	17
7) Descrizione del funzionamento della Tecnologia REAC	19
8) Protocolli di Trattamento con REAC Technology ad effetto Anti-Aging e Preventivo	21
9) Ambiti di intervento clinico dei protocolli Anti-Aging con dispositivo B.E.N.E	25
10) Conclusioni	34
11) Bibliografia	37

1) *Riassunto*

Nelle società ad alto sviluppo tecnologico, in poco più di un secolo, la vita media delle popolazioni si è allungata sensibilmente raggiungendo gli attuali 85 anni, grazie al miglioramento delle condizioni socio economiche e ai progressi della medicina moderna. Ciò non ostante, in apparente contraddizione rispetto ai notevoli avanzamenti nella conoscenza delle malattie e delle cure, si assiste ad un preoccupante incremento delle patologie degenerative e tumorali, come anche infiammatorie croniche, autoimmunitarie e metaboliche (1-2-3-4-89). Negli ultimi anni si è concentrata l'attenzione sull'alimentazione in quanto elemento di forte squilibrio nello stile di vita, conseguenza del benessere socio economico attuale (5-7). Si sono meglio compresi quali sono i fattori nutrizionali nocivi che abbinati a comportamenti alimentari sbilanciati, favoriscono e/o causano le condizioni fisiopatologiche *dell'infiammazione cronica sistemica di basso grado*, o anche *inflamm aging* in quanto fattore di innesco determinante delle malattie che affliggono la terza età (3-4-6-7-8-90-91-92).

Insieme a queste ricerche, molte altre hanno studiato l'utilizzo dei bassi dosaggi di principi attivi, sviluppando un *nuovo paradigma*, la "*Low Dose Medicine*", evoluzione della Medicina Biologica Omotossicologica (9-10). In particolare in Italia, a partire dalla metà degli anni 80, si è meglio definito un nuovo approccio terapeutico, basato sulla *Low Dose Medicine* definito "*Medicina Fisiologica di Regolazione*", efficace nel contrastare e prevenire le manifestazioni di malattia tipiche della senescenza (11-12-13).

Sempre in Italia tra gli anni 1970-80, un altro studio indipendente, ha posto in forte evidenza una *causa misconosciuta* all'origine delle malattie che sempre più spesso affliggono il periodo dell'invecchiamento. Ponendo una particolare attenzione agli aspetti clinici che caratterizzano la "*sindrome generale di adattamento*" (*SGA*) (87-88) ed ai suoi sviluppi più recenti che conducono alla definizione di "*allostasi, carico allostatico e stato allostatico*" come fattori determinanti la perdita di equilibrio dei sistemi biologici (14-15-16-30), si è capito che i processi di adattamento funzionali alla sopravvivenza di un organismo, così come della singola cellula, perdono costantemente e progressivamente "*la giusta misura di funzionamento*" (*dismetria*). Alcune osservazioni hanno indotto ad ipotizzare che ciò avviene principalmente a causa della legge fisica nota come *entropia*. Infatti mentre sul piano evolutivo *l'entropia* non ha potuto impedire l'evoluzione della

specie verso un progressivo miglioramento adattativo, manifestato da sistemi di funzionamento organico sempre più complessi, sul piano individuale si sono riscontrate evidenze che *l'entropia* risulta nociva per la sopravvivenza. Attraverso test clinici ed inizialmente pratica di semeiotica (22-23-28), si è riusciti a capire che l'organismo cade in un *complesso disordine funzionale Sistemico (PNEI: Neuro Psico Immuno Endocrino) e periferico cellulare*, in grado di ostacolare seriamente la capacità di “*auto guarigione*” innata ed appresa di cui la vita è potenzialmente dotata. Da queste ricerche e riflessioni nasce un progetto terapeutico che si concretizza nella realizzazione di una esclusiva **Tecnologia**, la **Radio Electric Asymmetric Conveyer (REAC)** (18-19) in grado di *catalizzare* il recupero delle capacità funzionali allostatiche (*selfhealing*) di un organismo vivente complesso come l'uomo o di un tessuto cellulare osservato in laboratorio. Le caratteristiche del circuito della Tecnologia REAC e della sua attuale evoluzione **B.E.N.E (Bio-Enhancer Neuro-Enhancer)**, introducono una idea di innovazione realizzando il *convogliatore asimmetrico*, circuito dotato di un solo polo, costituito da una sonda che preleva dai sistemi cellulari micro-correnti indotte dall'interazione con una debolissima (2mv all'emettitore) onda elettromagnetica a frequenza radio, che (*il convogliatore asimmetrico*) concentra ed espone in impulsi di pochi millisecondi al tessuto biologico che si vuole trattare. La REAC Technology agisce nell'ottimizzare i flussi ionici a livello molecolare, realizzando l'ottimizzazione dei meccanismi molecolari che guidano i processi di asimmetria e polarizzazione cellulare: “*cell polarity*” (21). La novità sta che le micro-correnti indotte nel Sistema biologico sono “*informazioni autologhe*” in quanto sono generate e trasmesse dall'attività elettrochimica delle cellule dell'organismo sottoposto a trattamento. Questo Sistema di “*stimolazione*” radioelettrica, rappresenta un “*nuovo paradigma*” nell'ambito di dispositivi che emettono campi magnetici o elettrici (31-32), perché l'effetto che la REAC catalizza, promuovendo il recupero funzionale di regolazione, riparazione e rigenerazione, si sviluppa esclusivamente in relazione alle potenzialità genetiche ed epigenetica che il Sistema biologico possiede (44-45-51-52-53-54-65-68-70). Si tratta infatti di un processo di modulazione che agisce solo quando serve e non rischia mai di forzare alcun meccanismo biologico di regolazione o trascrizione genica. Recenti studi mirati a studiare gli effetti derivanti dai protocolli di trattamento di tipo Rigenerativo (RGN), hanno evidenziato l'interessante legame esistente tra Acido Ialuronico (HA) endogeno e le proteine leganti HA e l'azione svolta dalla REAC, in

relazione alla modulazione dei processi di “*cell polarity*” e di sviluppo intracellulare che spiegano risultati anti-aging come non si sono mai osservati prima (21-51). Infatti in relazione agli effetti anti senescenza indotti da REAC, un dogma della medicina rigenerativa è stato sfatato, in quanto si è osservata la riattivazione della telomerasi e riallungarsi del telomero attraverso l’espressione del gene TERT, e contemporaneamente l’espressione del gene Bmi1 (via telomerasi indipendente), gene che gerarchicamente controlla la trascrizione dei geni della “staminalità”, caratterizzato dalla capacità di “far ringiovanire le cellule” (58-79).

L’idea di realizzare la REAC dotata di caratteristiche tecnologiche specifiche per convogliare in modo asimmetrico segnali autologhi ad intensità ultra debole, garantisce la totale sicurezza dell’effetti terapeutici e spiega anche il motivo per cui gli stessi effetti manifestino la tendenza a stabilizzarsi. Infatti si potrebbe facilmente ipotizzare che la Terapia con REAC sia il risultato di una forma di apprendimento incondizionato “autoreferenziale” (80).

La Tecnologia REAC ha avuto la “*Certificazione Europea*” come dispositivo medico per la “*stimolazione cardiovascolare finalizzata a processi rigenerativi del miocardio e all’ottimizzazione neurofisiologica del cuore*”, così come ha avuto una seconda certificazione come “*Bio stimolatore e Neuro stimolatore*” (B.E.N.E) che ha un ampio utilizzo clinico per vari protocolli di trattamento che costituiscono già oggi un valido contributo di tipo non farmacologico e non integrativo nutrizionale, per contrastare e prevenire i danni conseguenti all’invecchiamento (54-76-77-78-81). Ogni protocollo di trattamento realizza sempre un obiettivo terapeutico mirato che può avere ampie ricadute generali in quanto neuro-modulazione ad effetto Sistemico (PNEI), così come può essere orientato, per esempio, all’ottimizzazione di una specifica funzione neuromotoria, strategica nel caso di un processo di tipo Neuro-Riabilitativo, oppure Bio-Modulante agendo direttamente sulle regioni corporee afflitte da una patologia. Per esempio l’ottimizzazione del microcircolo, eccellente drenaggio della matrice extracellulare (ECM), sviluppa un potente effetto “simil cortisonico” che diventa estremamente utile, senza effetti indesiderati, nella gestione di un processo infiammatorio locale.

Nuove ricerche stanno osservando la possibilità di riprogrammare cellule tumorali, come documentato e pubblicato su linee cellulari del feocromcitoma (cellule cromaffini del surrene) di ratto PC12, trasformate in neuroni secernenti dopamina (83). In tutti questi

studi, oltre alla riprogrammazione delle cellule tumorali, si osserva sempre un importante incremento dell'apoptosi di queste ultime, di nuovo a sottolineare come l'ottimizzazione delle capacità di "*auto guarigione*" che la REAC catalizza, generi sempre la tendenza a ripristinare la normalità di funzionamento dei sistemi biologici e mai il rischio di forzare il sistema in direzione potenzialmente nocive.

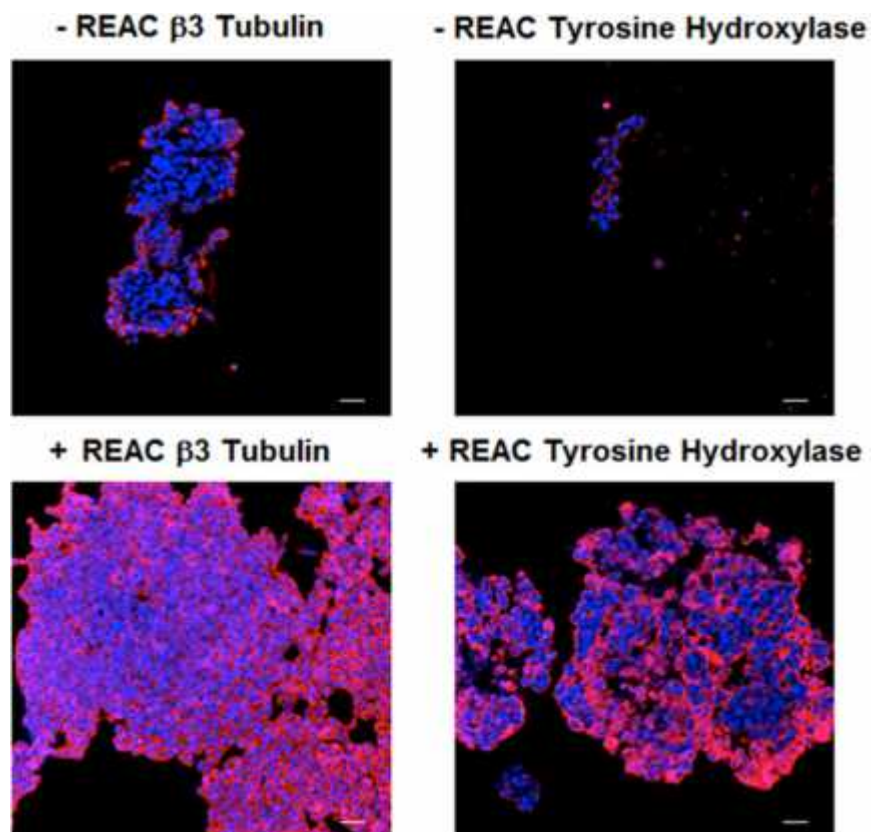


Fig. 1: linee cellulari indifferenziate PC12 incubate per 168 ore (7giorni) orientate verso un fenotipo neurale, sottoposte a trattamento rigenerativo con REAC (+) o senza REAC (-). Immagini di immunostochimica a fluorescenza con monitoraggio delle proteine markers di differenziazione cellulare - β 3 tubulina e tirosina idrossilasi.

2) *Aging genetico ed epigenetico*

Il fenomeno dell'invecchiamento prevede un progressivo deterioramento dei tessuti cellulari che costituiscono la struttura del corpo umano e ne permettono il funzionamento (89). A livello genetico l'aspettativa di durata di vita si aggira in un'età compresa tra i 120 e i 140 anni (50). In condizioni ambientali particolarmente favorevoli, alcuni piccoli gruppi di esseri umani, dimostrano la capacità di raggiungere e superare l'età di 100 anni, in apparenti discrete condizioni di salute. Al mondo esistono tre popolazioni, tra le più longeve: gli abitanti dell'isola giapponese di Okinawa, i centenari della provincia dell'Ogliastra, zona centro orientale della regione/isola Sardegna in Italia e il popolo degli Hunza che vive al confine nord del Pakistan all'interno di una valle sulla catena Himalayana, sparsi in numerosi villaggi situati ad un'altitudine a partire dai 2400 metri rispetto al livello del mare. Il popolo degli Hunza, conosciuto e osservato dalla civiltà occidentale da oltre 200 anni ma studiato con approccio più scientifico negli anni 50-60, risulta essere in assoluto il popolo più longevo della terra (50). Questa popolazione vive in media 130-140 anni e non conosce le nostre sempre più frequenti patologie degenerative, il cancro, malattie del sistema nervoso, malattie cardiovascolari. A cent'anni sono ancora molto attivi, lavorano nei campi e alcune donne sono ancora prolifiche anche oltre i novant'anni. Hanno l'abitudine di digiunare, sono quasi completamente vegetariani e bevono un'acqua alcalina presente nelle loro terre. Studiando meglio queste rare nicchie di popolazione, si è capito che la longevità sembra dipendere maggiormente dal basso livello di *stress ambientale (epigenetica)* piuttosto che da fattori genetici, fino ad ora non individuati in modo specifico negli ultra centenari (49-89-92). A rinforzare queste ipotesi, si è osservato che nei casi in cui alcuni individui appartenenti a queste comunità si allontanano dall'ambiente in cui sono cresciuti, o vengono in contatto con le nostre consuetudini alimentari e culturali pur rimando nelle loro terre, si registra un livello di mortalità media simile al resto della popolazione mondiale (49-50). Lo stress ambientale è certamente una condizione multifattoriale e l'influenza della "*Dieta*" nel senso etimologico del termine ossia "*sano stile di vita*" risulterebbe determinante. L'alimentazione corretta, per qualità e quantità, sembra essere una componente fondamentale per prevenire i processi che favoriscono l'invecchiamento. Altri

comportamenti salutari come attività fisica più o meno moderata, in relazione alla costituzione fisica, ma costante così come buone relazioni interpersonali, incidono altrettanto favorevolmente sulla longevità, in quanto riducono significativamente questi altri elementi “trigger” nocivi di stress ambientale provocati da vita sedentaria e/o intenso e prolungato stress emotivo relazionale. Alla luce di queste osservazioni l'*epigenetica* sembra giocare il ruolo principale nell'accelerare i processi di invecchiamento rispetto all'aspettativa di longevità geneticamente ereditata (49-92). Infatti l'*epigenetica* si riferisce ai cambiamenti che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo. L'*epigenetica* è la branca della genetica che studia tutte le modificazioni ereditabili che variano l'espressione genica pur non alterando la sequenza del DNA. Considerare l'*epigenetica* come la componente biologica determinante l'*Aging*, significa parlare di ambiente ossia *stress ambientale/adattamento*. In riferimento alle cellule, l'ambiente corrisponde alla matrice extracellulare (ECM), spazio/ambiente biologico dove tutte l'informazione elettrochimiche influenzano l'espressione genica. Nei sistemi biologici multicellulari più complessi, il Sistema Nervoso (Centrale e Periferico) svolge il ruolo di intermediazione fondamentale tra l'ambiente esterno e l'individuo, in quanto organo specializzato alla sopravvivenza, processo noto come *Sindrome Generale di Adattamento* (SGA) (87-88). Le informazioni che arrivano alle cellule, provengono dal ECM che a sua volta è un sistema gestito dal SNC che gestisce in automatico le risposte fisiologiche, motorie/comportamentali dell'individuo vivente in relazione all'ambiente. Nell'essere umano tale Sistema si complica ulteriormente al punto da definire Sistema PNEI (Psico Neuro Endocrino Immunitario), la funzione superiore esercitata dal SNC nel processo di adattamento di un individuo allo stress ambientale. Definizione (PNEI) che enfatizza il ruolo della componente Psicica inconscia come prevalente rispetto alla componente organica Cervello, nell'esercitare una profonda influenza nell'equilibrio biologico di un essere umano (13). Per riassumere attraverso il SN Centrale e Periferico, il controllo adattativo automatico passa attraverso tappe sequenziate e già ben descritte nella SGA che attivano la risposta strategica di sopravvivenza. Risposta Neuro Psico Immuno Endocrina/Metabolica, Motoria/Posturale, comportamentale, che nel complesso determina la manifestazione del fenotipo, ossia epigenetica (14-15-16-30).

3) *Adattamento e risposta allostatica*

Con il termine *Adattamento*, in biologia si intende un insieme di *fenomeni para-fisiologici disfunzionali* che si presentano in un organismo (già allo stato embrionale) come risultato dell'interazione *ambientale*. Il processo di *Adattamento* è in realtà un programma biologico fondamentale presente in tutti gli esseri viventi che risponde esclusivamente alla sopravvivenza dell'individuo e della sua specie (riproduzione). Pur di sopravvivere e di riprodursi, la vita organica è disposta a scendere a qualsiasi compromesso, compreso il sacrificare la parte del corpo che risulta non essenziale all'insieme (organi più nobili, centro/periferia). Come conseguenza il programma di sopravvivenza condiziona da subito l'equilibrio *omeostatico/allostatico* potenziale di quel sistema vivente in quanto reagendo all'ambiente, attiva una espressione epigenetica del proprio DNA (adattamento fenotipico. Es: geneticamente avrei la P.A media a 100 mm hg, ma gli stressors ambientali mi obbligano a "ritarmi" a 130 mm hg, allo scopo di adattarmi alla nuova condizione). La *risposta di Adattamento* che si esprime con modificazioni comportamentali e fisiologiche, parte sempre da SN ed in seguito si diffonde all'intero organismo. L'*Adattamento* pur nascendo come risposta fisiologica, dovendo rispondere alla legge di sopravvivenza, sottoposta all'enorme pressione del *carico allostatico* (sinonimo di stressors ambientale) si piega (adatta) rapidamente perdendo quella condizione ideale definita *allostasi* termine che ha sostituito *omeostasi* in quanto esprime la capacità di mantenere la stabilità dinamica dei sistemi fisiologici di fronte ad un ambiente mutevole (14-15-16-30).

Didatticamente si suddivide l'*Adattamento biologico* in 4 classi:

- 1) *Adattamento evolutivo*: sono quelle condizioni biologiche trasmesse a livello genetico che si sono manifestate vantaggiose nell'interazione ambientale (es: pelle nera degli africani etc);
- 2) *Adattamento funzionale o fisiologico*: rappresenta la capacità di adeguamento ad una richiesta ambientale ma che deve essere totalmente reversibile (es: l'incremento dei volumi respiratori, poliglobulia in quota, l'aumento dell'enzima

lattasi per assunzione di latte, o l'attivazione del sistema citocromo ossidasi in presenza di alcool a livello epatico).

- 4) *Adattamento disfunzionale* (para-fisiologico): si potrebbe anche definire la condizione di salute apparente di ogni individuo.
- 5) *Adattamento patologico* (pato-fisiologico). La malattia come nuova fisiologia, riconosciuta dal Sistema Nervoso come “normalità” e quindi condizione di “difesa ad oltranza” fino a cedimento, punto di rottura dell'economia del sistema energetico vivente o punto di non ritorno.

Hans Selye descrive per primo la *Sindrome Generale di Adattamento (SGA)* come un'attivazione biologica aspecifica in risposta all'interazione ambientale (87-88).

La suddivide in tre Fasi: *Allarme-Resistenza-Esaurimento*:

- 1) La fase di *Allarme* rappresenta già un totale coinvolgimento del SNC in quanto risposta vegetativa coinvolgente in particolare l'amigdala come nucleo cerebrale primario nel riconoscimento del pericolo e nel generare paura. La risposta di Allarme non si attiva se non è supportata dall'esperienza e si ha da subito un'increzione dei mediatori chimici della fase cronica. Il coinvolgimento psichico che è successivo alla reazione fisica, corrisponde ad un aumento dello stato di allerta ma esso può innescare circoli viziosi di rinforzo per condizionamento dell'esperienza memorizzata.
- 2) La Fase di *Resistenza* potenzia e mantiene nel tempo la risposta immuno-endocrina, fino al raggiungimento della fase di...
- 3) *Esaurimento* che rappresenta il fallimento in quanto risposta inadeguata delle reazioni di adattamento “funzionale”. A questo livello si generano alterazioni permanenti *Neuro-Psico-Fisico-Relazionali*. Nella pratica medica, più si cerca di ostacolare questa risposta e più l'organismo cerca di by-passare “il problema” e verosimilmente che nell'economia generale di quell'essere vivente “aumenta la spesa energetica per sopravvivere”. Questa ultima fase è quella in cui solitamente si manifesta un disturbo e se ne possono percepire i sintomi.

Nella realtà biologica del nostro organismo le tre fasi sono sempre contemporaneamente presenti e rappresentano un “continuum” adattativo in base alle sollecitazioni distrettuali imposte dagli “stressors” ambientali.

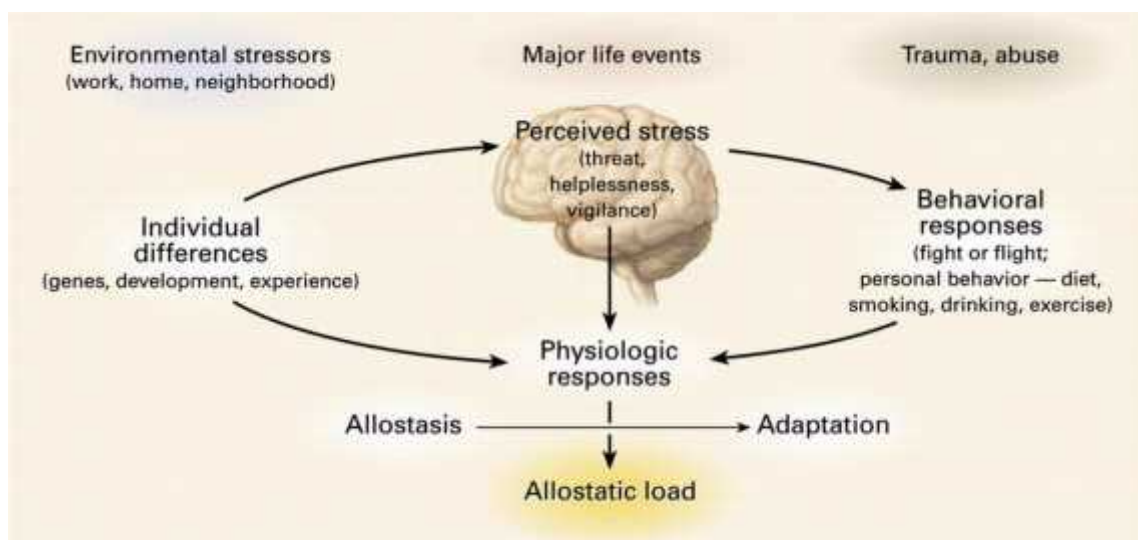


Fig. 2: modello rappresentativo di Allostasi, Stress (carico Allostatico) e Adattamento, secondo McEwen BS.

4) *Adattamento disfunzionale: osservazioni preliminari*

Partendo da queste osservazioni, circa 40 anni fa, una coppia di medici italiani, Salvatore Rinaldi e Vania Fontani, appassionati alla ricerca clinica, si sono dedicati allo studio delle manifestazioni cliniche correlate a disturbi o malattie prodotte da condizioni disfunzionali individuabili attraverso la vista medica. Ipotizzano, studiando la SGA, che i processi *Adattativi* non riescano effettivamente ad esprimere sempre la funzione corretta necessaria. Teorizzano che l'*Allostasi* si dovrebbe intendere più una definizione ideale piuttosto che una condizione reale. Infatti il termine più opportuno per esprimere la condizione biologica dell'essere vivente si definisce "*Stato Allostatico*", ossia presenza di alterazione fisiopatologica (16). Associano a questa definizione il nuovo concetto di *Adattamento disfunzionale* ovvero il risultato complessivo di un'alterata risposta fisiologica sottoposta a *carico allostatico*. L'idea centrale di "*disfunzione*" è che "*l'errore*" nel SNC e quindi nell'organismo, diventa "*normalità*". Ciò genera "*un costo biologico*" talvolta accettabile altre volte "*fatale*" per lo stesso essere vivente che lo ha prodotto, in quanto biologicamente troppo "caro": "*un debito impagabile*".

Per poter sostenere la tesi, concentrano la loro attenzione su un dato già descritto in letteratura scientifica: il fenomeno della "*Fluctuating Asymmetry*" (24-25-26-27). L'*Asimmetria Fluttuante* si manifesta in ogni essere vivente, vegetale o animale ed è un indicatore associato all'intensità e durata di *carico allostatico (stress ambientale)*. *Adattamento* significa processo di apprendimento, processo di memoria adattativa della forma della struttura morfologica dell'organismo vivente che diviene asimmetrica, deviando dalla naturale simmetria geneticamente programmata. Concludono che in Natura l'insieme dei meccanismi che regolano *l'adattamento (SGA)* si devono sempre considerare funzionalmente non corretti. Introducono la definizione di *Adattamento disfunzionale* alla base della SGA. L'osservazione clinica, fondata sulla semeiotica, permette alla coppia di ricercatori di individuare un segno clinico di disordine dello schema motorio, durante l'esame obiettivo, documentabile in tutti i soggetti visitati, senza nessuna eccezione (22-23-28). Chiamano il segno clinico osservato, già osservato da altri (29), ma variamente interpretato, "*dismetria funzionale*" e lo descrivono come "*Il movimento asimmetrico della muscolatura simmetrica del corpo che si manifesta sempre*

in un soggetto esaminato che muove il corpo simmetricamente". Attribuiscono a questo segno fisiopatologico la principale "responsabilità" di essere la causa della manifestazione morfologica (corporea) della *Fluctuating Asymmetry*. Teorizzano che il fenomeno può unicamente dipendere da un disordine complessivo dell'equilibrio elettrochimico del SNC che influisce negativamente sulla "precisione" del suo operato. Definiscono tale disordine una causa primaria di *Adattamento disfunzionale* della SGA con tutte le conseguenze epigenetiche del caso. Attribuiscono la responsabilità del fenomeno osservato principalmente alla legge fisica nota in termodinamica come *entropia*, definita come una "grandezza fisica che misura il livello di caos di un sistema fisico". L'*entropia* aumenta in relazione all'aumento spontaneo del disordine di un sistema ordinato. Postulano che ogni processo adattativo Neuro Psico Fisico Relazionale comporti un effetto "dismetrico" tanto motorio (posturale: *dismetria funzionale*), quanto vegetativo, quindi infiammatorio, immunitario, endocrino, metabolico, psichico e quindi comportamentale. Nel 1980 non esisteva l'idea, oggi scientificamente condivisa di *inflamm aging* ossia *low grade chronic inflammation* tradotto come *infiammazione cronica (silente e sistemica) di basso grado* (90-91-92-96-97). Secondo questa nuova definizione ormai accettata sul piano delle pubblicazioni scientifiche, in una chiave di lettura aggiornata a seguito di queste originali osservazioni, *inflamm aging* è una manifestazione di *dismetria del processo infiammatorio* sistemico o locale, indipendentemente dalla noxa patogena che l'ha provocata. Da questo punto di vista *inflamm aging* si dovrebbe considerare il funzionamento *dismetrico* del Sistema Nervoso Autonomo in quanto primo attivatore periferico tissutale/cellulare (ECM) della risposta macrofagica e della cascata infiammatoria.

Per riassumere:

- 1) SGA che da *allostasi* potenziale, devia sempre verso uno *stato allostatico* sinonimo di *adattamento disfunzionale*, provocato dall'interferenza fisica dell'*entropia* sui Sistemi Biologici. Generazione di un nuovo equilibrio precario più o meno stabile definibile "equilibrio entropico";
- 2) evidenza scientifica della *Fluctuating Asymmetry* come indicatore di *adattamento disfunzionale*;

- 3) evidenza clinica nell'uomo della *dismetria funzionale*, segno clinico obiettivo di presenza di *adattamento disfunzionale* nel soggetto esaminato;
- 4) approccio clinico basato sullo studio dell'*atteggiamento* del soggetto in cura, allo scopo di individuare le cause dei *processi adattativi disfunzionali* che sono alla base dei disturbi e delle patologie del paziente.

Da questi studi nascono, le metodiche Rinaldi Fontani.

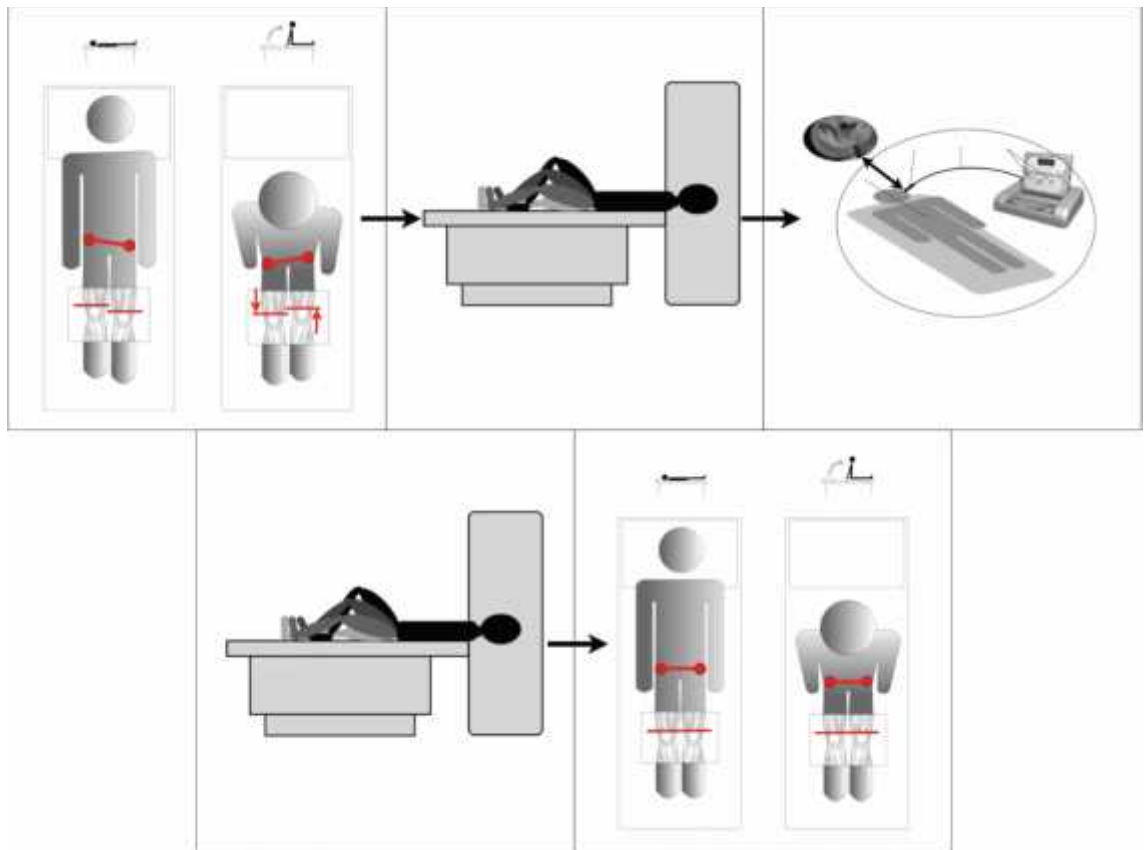


Fig.3: esempio di *dismetria funzionale* (sopra) e correzione stabile nel tempo subito dopo applicazione di Ottimizzazione Neuro Posturale (NPO).

5) Le metodiche Rinaldi Fontani

Si tratta di un approccio medico che ha come obiettivo il recupero della corretta auto percezione inconscia dello schema sensoriale/motorio. La metodica basata sull'osservazione clinica ed una specifica semeiotica, ha finalità diagnostica e terapeutica e si fonda sullo studio degli atteggiamenti, o stati neuro psico fisico relazionali, in cui i soggetti esaminati si trovavano ad esprimersi attraverso l'atteggiamento posturale che sottende la morfologia acquisita del corpo e lo schema di movimento involontario (34-35-36-37-38-39-40-41). I ricercatori si sono ispirati alle attuali conoscenze in campo neuro scientifico che descrivono la distribuzione quantitativa dei neuroni dell'encefalo. Secondo la prima rappresentazione fatta da Wilder Penfield dell'Homunculus somato-sensoriale e motorio, il SNC in relazione al numero di cellule nervose dedicate alle singole parti del soma, non rispecchia la proporzione reale dell'estensione fisica del corpo. Infatti alcune funzioni di aree specifiche del soma necessitano di un raffinatissimo controllo dell'encefalo cioè di un centuplicato numero di neuroni e collegamenti sinaptici. In particolare nell'Homunculus si evidenzia l'enorme supremazia delle mani e della faccia per la bocca, labbra, lingua, occhi, etc (fig 4). Il metodo permette di riconoscere la presenza di schemi adattativi disfunzionali osservando l'atteggiamento posturale delle mani, della mimica facciale in condizioni statiche e durante il movimento. La conoscenza degli schemi corretti e delle modificazioni percettive che il soggetto è in grado di sperimentare alla richiesta di un cambiamento dello schema stesso, attiva nel cervello un apprendimento inconscio che produce interessanti ripercussioni sul piano clinico. L'utilizzo di questa raffinata semeiotica durante la visita medica, permette di fare diagnosi differenziale distinguendo la componente organica/strutturale del processo di malattia dalla componente funzionale/disfunzionale che l'accompagna inevitabilmente. Questo innovativo approccio medico permette di misurare il peso della componente disfunzionale e di ridurla progressivamente aiutando il SN ad apprendere in auto percezione lo schema adattativo più adeguato rispetto al precedente adattamento. Come conseguenza alleggerisce la manifestazione patologica dalla componente erronea/disfunzionale ad essa sempre associata. Le metodiche Rinaldi Fontani nascono prima della realizzazione delle Tecnologia REAC, il cui primo prototipo si assembla nel 1987, anno in cui l'avanzamento

tecnologico delle componenti dell'apparecchiatura rendono possibile la sua costruzione. Le metodiche ancora oggi sono per il medico che si appropria all'utilizzo della REAC Technology, il principale criterio diagnostico e prognostico valutativo ed in certe condizioni, un importante contributo terapeutico che si affianca all'utilizzo dell'apparecchiatura. Per il medico esperto della materia, osservare per esempio le minime modificazioni dell'espressione del volto, invitare il paziente a percepire i cambiamenti della postura linguale prima e dopo esecuzione di protocollo di Ottimizzazione Neuro Psico Fisica (NPO), applicazione che dura 250 ms, è di grande vantaggio per la prognosi in relazione alle risposte che si osservano (17-42-55-80).



Fig.4: Homunculus motorio nella rappresentazione tridimensionale secondo W.Penfield

6) Come nasce l'idea della Radio Electric Asymmetric Conveyer (REAC) Technology

L'apprendimento dello studio dell'atteggiamento e la complessità dovuta alle grandissime variabili individuali, insieme alla difficoltà a trasferire al paziente alcuni elementi di pratiche, *tecniche di attivazione segmentale specifica* necessarie all'auto percezione correttiva, inducono i ricercatori a trovare un metodo semplice e rapido che attui, in modo ancora più completo e veloce, quel processo di auto apprendimento correttivo di tutti gli errori acquisiti in fase di *adattamento* (SGA). In particolare si preoccupano di realizzare un sistema in grado di "bypassare" il filtro cognitivo allo scopo di evitare qualsiasi distorsione del risultato terapeutico indotto.

L'idea che ispira la realizzazione della Tecnologia REAC, è favorire, senza influenzare, la naturale capacità di un organismo o di una cellula di rimanere in equilibrio dinamico rispetto ad un ambiente in costante mutamento: principio ben descritto con il termine *allostasi* ossia la capacità fisiologica di autoregolazione, riparazione e rigenerazione che ogni organismo, con potenzialità diverse ma simili, possiede e che nella realtà biologica non riesce mai ad esprimere (14-15-16-30). Per i due ricercatori, aver compreso bene questa evidenza, risulta fondamentale per pensare ad uno strumento costruito per funzionare "*al contrario*" rispetto a tutti gli altri dispositivi già realizzati.

Tutti i dispositivi elettromedicali che esistevano e tutt'ora esistono in commercio e che emettono segnali elettromagnetici di tipo non ionizzante (31-32), utilizzano intensità e caratteristiche di frequenza specifiche, al fine di produrre uno stimolo in grado di indurre una qualche modificazione funzionalmente migliorativa. Tali stimoli, vengono sempre percepiti e codificati dal sistema biologico come informazioni eterologhe, ossia provenienti dall'ambiente esterno e come tali vengono apprese e processate all'interno del *filtro cognitivo esperienziale* del sistema biologico a cui si applicano. Si tratta di un processo di adattamento che genera variazioni di funzionamento dell'organismo in base al tipo di segnale e al suo significato esperienziale precedentemente appreso. Tale effetto "terapeutico", provocato da questi stimoli, rientra nella definizione di *carico allostatico* o *stress ambientale* e quando e se si manifesta, induce il meccanismo della SGA. Naturalmente il *quadro disfunzionale di fondo* resta invariato o tende a peggiorare perché

al sistema biologico è stato aumentato il *carico allostatico*.

Il dispositivo REAC ribalta l'obiettivo: i segnali/informazioni che si espongono al sistema biologico non provengono dall'ambiente esterno, ma provengono dall'interno del sistema biologico a cui si applica il circuito REAC.



Fig. 5: modello Bio Enhancer Neuro Enhancer (B.E.N.E) by REAC Technology

7) *Descrizione del funzionamento della Tecnologia REAC*

Le radiofrequenze interagiscono con tutte le strutture che contengono cariche elettriche, come ad esempio il corpo umano, e inducono in esse delle correnti. Queste correnti variano in accordo con le caratteristiche molecolari dei tessuti.

La Tecnologia REAC genera un'emissione a radiofrequenza di bassissima intensità (2mW all'emettitore). La sua peculiarità non è l'emissione in sé, ma la particolare connessione tra l'apparecchio ed il corpo del paziente. La sonda convogliatore asimmetrica (Asymmetric Conveyor Probe - ACP) rappresenta questa connessione. Questo aspetto costituisce l'assoluta innovazione della Tecnologia REAC, che per questo fatto è un brevetto di invenzione, riconosciuto a livello internazionale (18-19).

La Tecnologia REAC si definisce asimmetrica perché mentre un normale circuito elettrico è dotato di due poli, uno negativo e uno positivo (circuito simmetrico), la Tecnologia REAC è dotata di un solo polo fisico (circuito asimmetrico). Questo polo diviene l'attrattore (convogliatore asimmetrico - Asymmetric Conveyor) delle correnti indotte nel corpo dall'emissione a radiofrequenza.

Questo schema è stato ideato per uno specifico scopo: creare un circuito asimmetrico per meglio interagire con il meccanismo asimmetrico che sta alla base della *cell polarity* (21), al fine di ottimizzarne le funzioni. Infatti, la Tecnologia REAC è in grado di modulare i flussi di corrente esistenti a livello cellulare e a livello dell'organismo, solo nella misura in cui questi flussi si presentino alterati.

Un'altra peculiarità della Tecnologia REAC è la bassa potenza usata nell'emissione a radio frequenza. Questo è necessario per indurre flussi di corrente comparabili con quelli della *cell polarity*. Livelli più alti di potenza disturberebbero i meccanismi di aggiustamento della *cell polarity*. Una disregolazione della *cell polarity* può causare disordini nell'evoluzione cellulare. Infatti la *cell polarity* è coinvolta nei processi di differenziazione, proliferazione e morfogenesi delle cellule ed è alla base dell'organizzazione asimmetrica delle componenti e strutture della cellula. La creazione e il mantenimento della *cell polarity* comportano molti processi, tra i quali le cascate di segnale, gli eventi di traffico di membrana e le dinamiche del citoscheletro (84-85-86).

Questi processi devono essere coordinati in modo altamente regolamentato (93).

La Tecnologia REAC non dipende dall'emissione a radiofrequenza usata. L'apparecchio REAC usa soltanto due frequenze (2.4 and 5.8 GHz). Queste due frequenze sono state scelte per due motivi. Innanzitutto, queste sono le due frequenze più utilizzate ed autorizzate a livello internazionale. In secondo luogo, sulla base della esperienza clinica e scientifica, la frequenza a 2.4 GHz è stata scelta per meglio interagire con i tessuti e le colture cellulari (73-94), mentre la frequenza a 5.8 GHz è stata scelta per meglio interagire con il sistema nervoso (78-80).

Per quanto riguarda le diverse strategie di applicazioni, si è teorizzato e successivamente sperimentato, che quando si vogliono indurre effetti di modulazione funzionale, sono efficaci trattamenti di breve durata (protocolli di Neuro-Modulazione); quando invece si vogliono indurre modifiche nell'evoluzione cellulare, il processo di induzione deve essere accompagnato passo dopo passo nel suo sviluppo e per questo sono necessari trattamenti di lunga durata (protocolli di Bio-Modulazione Rigenerativa).

In entrambi i casi, lo scopo della Tecnologia REAC è ottimizzare i flussi ionici a livello molecolare e concentrare le micro-correnti prodotte da questi flussi ionici in punti o aree specifiche del corpo, allo scopo di ottimizzare le attività elettrogena ed elettrometabolica delle cellule e dei tessuti (*cell polarity*). Tutto ciò induce notevoli effetti biologici, dalla modulazione genica (52-53-76-81-82-83) alla rimodulazione funzionale globale (20-54-80).

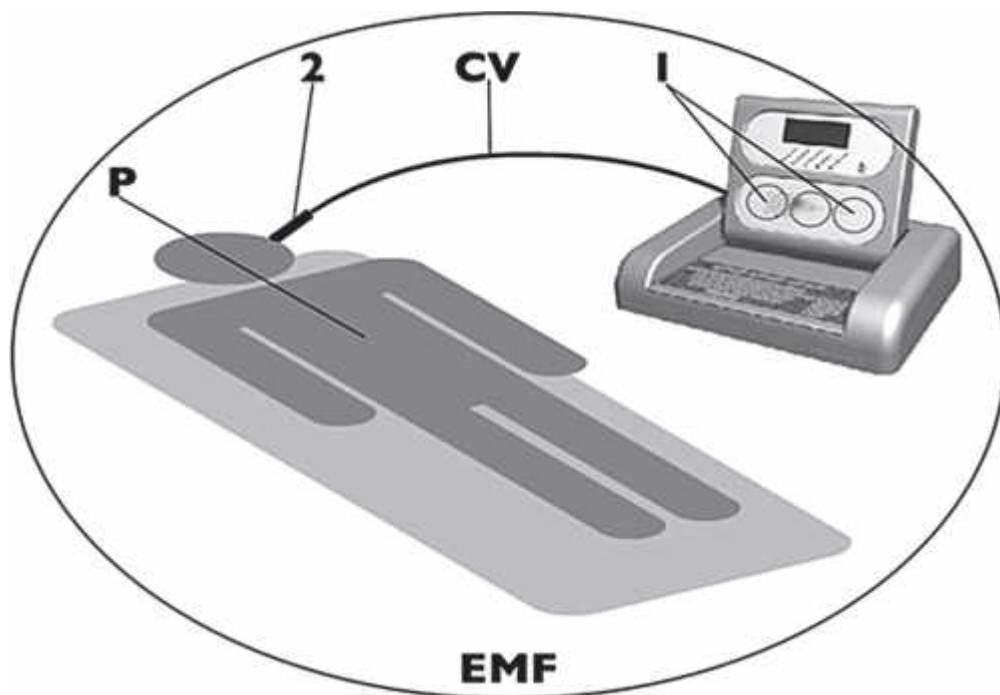


Fig. 6: schema del circuito REAC applicato all'uomo: antenna emittente (1), campo elettromagnetico interattivo (EMF), sonda convogliatore asimmetrico (2), connessione via cavo (CV) al soggetto (P).

8) Protocolli di Trattamento con REAC Technology ad effetto Anti-Aging e Preventivo

I protocolli anti-aging della tecnologia REAC si suddividono fondamentalmente in due categorie:

- 1) la Neuro-Ottimizzazione
- 2) la Bio-Ottimizzazione.

Il termine *Ottimizzazione* è stato scelto in passato per meglio definire il processo biologico che accompagna l'organismo verso la sua naturale ed innata propensione ad esprimere capacità allostatica di funzionamento.

Inizialmente i primi dispositivi REAC permisero di attivare esclusivamente processi di Ottimizzazione mediati dalla modulazione correttiva indotta dal Sistema Nervoso Centrale. In particolare l'Ottimizzazione delle funzioni di regolazione del Sistema Nervoso Autonomo o Vegetativo che possiede un ruolo strategico nel controllare la cascata di attivazione infiammatoria-immuno-endocrina (SGA). Per questo fine, furono messi a punto due protocolli specifici che utilizzano modalità di somministrazione di tipo puntiforme mediante un apposito manipolo a punta sottile arrotondata, che funge da convogliatore asimmetrico:

- 1) protocolli di Ottimizzazione Neuro Posturale (NPO) e di Ottimizzazione Neuro Psico Fisica (NPPO), entrambi caratterizzati da brevissime applicazioni sul padiglione auricolare destro. I protocolli NPO e NPPO rientrando nell'ambito delle tecniche di Neuro-Modulazione, sono prevalentemente finalizzati al risanamento di disturbi in ambito neurologico, psichiatrico, fisiatrico-riabilitativo, neuro psicofisiologico. Il protocollo NPO consiste in un unico impulso di 250 ms, mentre il protocollo NPPO in sette impulsi di 500 ms secondo una precisa sequenza. Il protocollo NPO consiste in un unico trattamento che si monitorizza clinicamente durante l'esame obiettivo *per effetto istantaneamente misurabile di ripristino di movimento simmetrico della muscolatura simmetrica dei muscoli del corpo*. Facendo sdraiare e sedere il paziente sul lettino di visita, si apprezza sempre uno schema asimmetrico, misurato alle rotule, che gli autori hanno definito *dismetria funzionale*, e che hanno riscontrato in tutti i soggetti esaminati (22-23-28). Se l'applicazione NPO viene eseguita correttamente, la *dismetria funzionale* scompare subito, in quanto segno fisiopatologico di *adattamento*

disfunzionale manifesto nello schema motorio. Il fenomeno è rimasto per lungo tempo, l'unica evidenza clinica obiettiva, in quanto misurabile, dell'effetto terapeutico del protocollo NPO. Dall'esperienza clinica ventennale, si sapeva però che applicare un contatto con il convogliatore REAC, anche se di brevissima durata (250mm/sec), in un punto specifico del padiglione auricolare, riconducibile secondo le mappe auricolari della Medicina Tradizionale Cinese ad una zona che coincide per corrispondenza somatotopica ad una regione del Tronco Encefalico, genera un impatto di grande rilevanza clinica. Nell'ipotesi originaria per cui era stato scelto quel punto, vi era l'aspettativa di osservare una importante rimodulazione Vegetativa di natura Primitiva in quanto punto corrispondente ad un'area del Sistema Nervoso strategica, a partire dalla nascita, per il controllo delle risposte essenziali di sopravvivenza: respirazione, riflesso di suzione e antigravitario. Quando si è resa possibile l'opportunità di osservare, attraverso Risonanza Magnetica Funzionale, l'effetto Neuro Funzionale di tale processo di modulazione, si sono confermati, al di là di ogni lecito dubbio dovuto all'empirismo dei test clinici di misurazione della *dismetria funzionale* (28), che esiste una condizione "di disturbo di fondo" di base (noise), di tipo elettrochimico, condizionante il funzionamento dei complessi sistemi neurali fra loro interconnessi, che è responsabile del fenomeno osservato, nel momento in cui si ripristina una condizione di "normalità": effetto dell'Ottimizzazione Neuro Posturale (17-55-80). In un successivo studio elettrofisiologico sul cervello del ratto si sono ulteriormente dettagliati gli effetti di ottimizzazione dell'attività neurale registrata su più livelli (20).

Il protocollo NPPO consiste in una ripetizione di 18 applicazioni che nell'insieme concludono un ciclo di trattamento la cui durata complessiva, indipendentemente dalla velocità di somministrazione delle sedute (che variano da pochi giorni ad 1 o 2 mesi), necessita di un tempo di 4/6 mesi per terminare il processo di modulazione neuroplastica. Al termine del periodo, gli effetti terapeutici ottenuti tendono a durare nel tempo, fatta eccezione per quelle situazioni in cui la reiterazione di comportamenti nocivi, riproducono nuovi elementi di danno al sistema biologico. Lo scopo dei cicli di trattamento di NPPO consiste nella modulazione correttiva di precedenti processi di apprendimento adattativo disfunzionali, depositati in circuiti neurali di memorie a lungo termine.

- 2) Nell'ambito della Bio-Ottimizzazione i vari protocolli di Ottimizzazione Tissutale (TO) assumono denominazioni specifiche secondo le caratteristiche di impiego e sono finalizzati alla riprogrammazione cellulare e tissutale in tutti suoi settori applicativi.

Si definisce TO-B (Base), una particolare applicazione di Neuro/Bio-Modulazione vegetativa locale già disponibile da numerosi anni prima dell'avvento dell'aggiornamento Tecnologico della REAC di ultima generazione, B.E.N.E (Bio-Enhancer Neuro-Enhancer). Attraverso La B.E.N.E da qualche anno è possibile somministrare i nuovi protocolli di TO Circolatoria (CO) e Metabolica (MO), o di tipo Riparativo (RPR), così come altri protocolli di tipo Rigenerativo (RGN). Le modalità dei trattamenti TO sono caratterizzati dall'applicazione su superfici più ampie di sonde laminari di alluminio (*comprese nei claims brevettuali*) flessibili e plastiche in modo che possano adattarsi al profilo delle superfici da trattare. Alcuni specifici protocolli finalizzati al Neuroenhancing, permettono inoltre la Neuro-Modulazione periferica e l'induzione di processi riparativi neurologici (protocollo NMO per l'Ottimizzazione Neuro Muscolare e protocollo ANM per la Neuro Modulazione Antalgica). La durata dei vari tipi di TO varia da 15 ai 30 minuti (RPR) a seconda del protocollo fino a durare numerose ore consecutive nelle applicazioni TO-RGN.

Tutti i protocolli di trattamento sopra descritti somministrati mediante REAC Tecnologia non sono invasivi o nocivi e sono completamente indolori. Il motivo per cui si determina questa condizione insolita per una terapia medica, che sottoposta a controllo placebo (sostanzialmente non rilevabile) dimostra un'efficacia molto significativa (44-57-70), si fonda su 2 specifiche condizioni:

- 1) L'interazione fisica provocata dalla Tecnologia REAC (2mW all'emissione) è sotto soglia rispetto alla definizione di rumore di fondo di stress ambientale ed è pertanto impossibile generare *carico allostatico/stress ambientale*, e quindi risposta di *Adattamento*.
- 2) Il processo terapeutico così catalizzato dalla Tecnologia REAC si sviluppa in modo autonomo nel sistema biologico e si può considerare una forma di apprendimento capace di "sottrarre disordine" ed aumentare l'efficienza funzionale dell'attività elettrochimica cellulare (20). L'effetto terapeutico è il risultato che si ottiene *sottraendo* "ciò che nuoce al sistema biologico" in

quanto è già presente nel sistema biologico come “noise”, “rumore di fondo”. In medicina l’effetto terapeutico si realizza sempre *aggiungendo* un’informazione (Omeopatia) o segnale/stimolo (agopuntura o campi elettrici o di luce laser o magnetici) o sostanze (nutrienti) o materia attiva (farmaco). Ciò produce inevitabilmente un’interazione chimica o fisica che passa attraverso un processo adattativo che non può modificare il quadro disfunzionale di fondo.

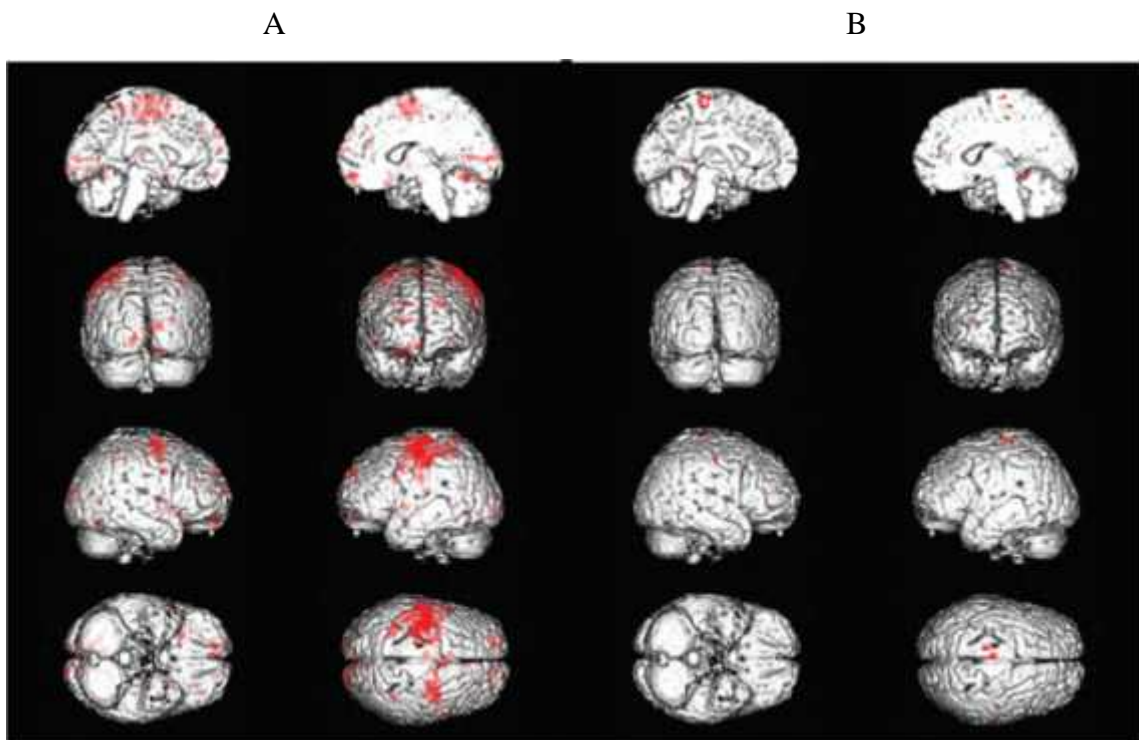


Fig.7: soggetti volontari sani sottoposti a Risonanza Magnetica Funzionale, durante esecuzione di movimento di “tamburellamento” delle dita delle mani (finger-tapping) prima (**A**) e dopo applicazione (**B**) effettuata con un singolo impulso della durata di 250 ms, somministrato su un punto specifico del padiglione auricolare con sonda convogliatore asimmetrico del dispositivo REAC, mediante protocollo di Ottimizzazione Neuro Posturale (NPO).

9) Ambiti di intervento clinico dei protocolli Anti-Aging con dispositivo B.E.N.E (Bio-Enhancer Neuro-Enhancer)

I protocolli di trattamento di Neuro-Ottimizzazione e Bio-Ottimizzazione presentano varie indicazioni nell'ambito delle patologie legate all'invecchiamento così come la possibilità di prevenirle, in base al principio di azione che promuove il processo terapeutico catalizzato dalla REAC Technology.

A) I protocolli di Neuro-Ottimizzazione, possono avere una ricaduta terapeutica *Sistemica*, oppure più *Specifica*, a seconda della modalità di applicazione e (localizzazione e durata) e del conseguente obiettivo terapeutico.

I trattamenti ad effetto *Sistemico* sono l'Ottimizzazione Neuro Posturale (NPO) e l'Ottimizzazione Neuro Psico Fisica (NPPO). Si somministrano facilmente e rapidamente per contatto della sonda convogliatore tipo puntale, con aree corrispondenti a punti di agopuntura del padiglione auricolare, secondo le mappe della Medicina Tradizionale Cinese.

Entrambi i protocolli svolgono una funzione di tipo curativo in numerose disfunzioni comunemente diffuse che sostengono la presenza di disturbi o malattie già manifeste e/o ne prevengono o rallentano la loro manifestazione in quanto comunque presenti senza segni e sintomi (apparente buona salute). Questi due aspetti paralleli e fra loro collegati a causa dell'*Adattamento disfunzionale*, sono il principale motivo per cui la Neuro-Ottimizzazione svolge un ruolo di prevenzione primaria nei processi legati all'invecchiamento (17-44-45-48-56-59-62-65-66-70-71-77-78). L'aspettativa media di sopravvivenza si aggira intorno agli 80/85 anni. La morte sopraggiunge più frequentemente per malattie che si sono manifestate, o sono comparse, intorno ai 60 anni, età definita di "salute media" della popolazione occidentale. Se l'aspettativa di vita è geneticamente 120 anni, è evidente che l'interazione *stress ambientale (carico allostatico) e Adattamento disfunzionale (stato allostatico o stress biologico aumentato)* risultano essere una combinazione "letale" per la sopravvivenza del singolo individuo.

La Neuro-Modulazione ad effetto Sistemico con REAC Technology offre in questo senso una strategica opportunità terapeutica, potendo essere somministrata più volte (fino a tre cicli ogni anno di NPPO) e per un periodo protratto a seconda delle condizioni cliniche e in base all'età del soggetto in cura. Ha il vantaggio che è stata formulata, come sequenza di punti, nel rispetto dell'ordine naturale delle

diverse fasi dell'adattamento che avvengono di continuo controllate dal Sistema Neuro Vegetativo. Con questa strategia non si influenza in alcun modo la priorità biologica endogena dello sviluppo terapeutico, "costringendolo" ad orientarsi in una direzione piuttosto che in un'altra, magari ritenuta dal medico più conveniente per lenire il disturbo che il paziente lamenta. *"Curare il paziente e non accontentarlo"* è sicuramente la filosofia di fondo del protocollo NPO e NPPO. Una filosofia estremamente aderente al principio deontologico Ippocratico *"Primum non nocere"*, impegnativa per il medico, ma assolutamente vantaggiosa per il paziente che la comprende. La ripetizione di più cicli di trattamento NPPO prolungata per qualche anno, promuove un ripristino di funzionamento biologico orientato verso l'*allostasi*, riferimento autologo di *Adattamento funzionalmente corretto*. Una vera e propria ottimizzazione del Sistema PNEI con una ricaduta positiva sul piano fisiologico nel modulare per esempio *inflamm-aging*, in letteratura scientifica causa condivisa di disfunzionalità biologica di base, in quanto fattore d'innescio di tutte le patologie della senescenza (95-96-97-98-99-100-101-102). Sul piano psico/comportamentale, ripristino di una *"normalità"* neurosensoriale che promuovere un comportamento in grado di gestire meglio i propri bisogni partendo da sensazioni corporee ed emotive più focalizzate. Molti disturbi del comportamento, dall'alimentazione, a vari tipi di dipendenza da alcool, tabacco, sostanze psicostimolanti come il caffè ma anche psicotrope (droghe), sono riconosciuti per la loro nocività, ma dipendono interamente dalla componente inconscia del cervello/mente. I "buoni propositi" normalmente falliscono nel modificare tali comportamenti "autolesivi". Gli importanti risultati ottenuti su numerose patologie psichiche disturbi depressivi e bipolari (63-67-69), disturbi d'ansia (43-46-60-61-68), attacchi di panico (57), disturbi fobico ossessivi (63), anoressia, bulimie e varie dipendenze, segnalano come i trattamenti con NPPO con REAC Technology, possono contribuire a modificare *"il destino della salute"* in numerose situazioni. *"Destino"* che può essere negativamente influenzato da un comportamento nocivo esplicitamente espresso o implicitamente appreso attraverso il *"filtro cognitivo esperienziale"* che, interprete dell'*esperienza vissuta*, distorce la percezione della realtà percepita ed altera le risposte automatiche inconsce che dirigono tutti i differenti tipi di comportamento che caratterizzano la vita di ogni individuo, preso singolarmente. In considerazione del fatto che il primo comportamento inconscio che manifestiamo è l'atteggiamento posturale, diviene chiaro quale ruolo il cervello/mente (PNEI)

svolge nel provocare patologie estremamente diffuse dell'apparato locomotore (33-34-35-36-37-38-39-40-41), e quanto i protocolli NPO e NPPO possano essere i trattamenti più indicati, perchè oggettivamente curativi, in numerose patologie articolari, peri-articolari, miofasciali, fibromialgici ed altre disfunzioni dello scheletro come la scoliosi (48-59-62-65). Un effetto combinato che racchiude nello stesso processo terapeutico, da un lato la possibilità di correggere l'atteggiamento posturale scorretto e dall'altro, modulare il processo infiammatorio favorendo la riparazione dei tessuti malati.

In sintesi i protocolli di trattamento di Neuro-Modulazione/Ottimizzazione ad effetto *Sistemico*, svolgono tre principali funzioni terapeutiche:

- 1) *Curativo*, per correzione di tutti i processi neuro psico e fisiologici disfunzionali.
- 2) *Preventivo*, in quanto freno delle disfunzioni e quindi recupero delle capacità di adattamento allostatico.
- 3) *Anti-Aging* prodotti dallo stesso meccanismo di azione: promuovere la correzione delle dismetrie funzionali fisiche e comportamentali, acquisite durante i processi di adattamento, responsabili di un'accelerazione di processi di usura delle strutture biologiche.

Secondo queste evidenze cliniche, il motivo più probabile per cui non si muore di vecchiaia a circa 80 anni, ma si muore di malattia durante l'invecchiamento, diviene ancora più chiaramente comprensibile.

I protocolli di Neuro-Ottimizzazione ad effetto più *Specifico*, si suddividono in tre diverse tipologie e agiscono in diversi ambiti di condizioni fisiopatologiche:

- = *Ottimizzazione Neuro Muscolare (NMO)*, che si può definire una forma di "riabilitazione avanzata". Svolge un ruolo potenzialmente strategico in tutti i casi in cui un soggetto ha subito una lesione neurologica, periferica (lesione di radice o di tronco o di ramo di nervo) o centrale (trauma cranico con ematoma, Ictus, etc), oppure un trauma fisico all'apparato locomotore, per cui il paziente viene sottoposto a riduzione chirurgica di una frattura o ad una prolungata immobilizzazione (gesso, etc). Il protocollo NMO svolge in questi casi un contributo prezioso che può ottimizzare al massimo la riabilitazione impostata dal fisiatra, durante tutto il percorso fisioterapico. Si tratta di attivare un processo di

sincronizzazione e sinergia tra gruppi muscolari agonisti ed antagonisti controlaterali che messi in apposito confronto neuro funzionale, attraverso l'applicazione del protocollo NMO, riprendono a manifestare la migliore capacità di funzionare in senso fisiologico.

A metà strada tra un processo di Neuro-Modulazione e di Bio-Modulazione vi sono altri due protocolli:

- *Ottimizzazione Tissutale Base (TO-B)* che svolge un ruolo fondamentale nel “riconnettere” un’area periferica affetta da disfunzione cronica di natura prevalentemente infiammatoria, al controllo neurovegetativo centrale, che fisiologicamente dovrebbe modulare il processo infiammatorio a seguito di una qualsiasi aggressione esterna. Le applicazioni hanno lo scopo biologico di “evidenziare” alla componente Vegetativa del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e di conseguenza alle varie interconnessioni esistenti, lo stato di sofferenza del tessuto periferico per permettere una ottimizzazione/normalizzazione della risposta vegetativa/infiammatoria a finalità riparativa (47-72-73-74).
- *Neuro Modulazione Antalgica (ANM)*, protocollo che può essere somministrata solamente con il nuovo dispositivo B.E.N.E (Bio-Enhancer Neuro-Enhancer) ed è specifica per modulare le alterazioni neurologiche che si sviluppano a seguito di un disturbo o di una lesione che ha generato nel paziente dolore cronico. Il protocollo ANM agisce direttamente sulle vie neuronali del SNC che si sono disfunzionalmente adattate iniziando a trasmettere segnali alterati, in qualche modo “deformati”, che modificano la connettività della retina neurale, responsabile nella sua complessità, della generazione della percezione sensoriale del dolore. Si tratta di una vera e propria modificazione fisiopatologica della struttura architettonica del SNC che il protocollo ANM dimostra di riportare verso la sua naturale fisiologia. Per queste caratteristiche, la ANM è particolarmente indicato nella gestione del dolore neurogenico, anche nelle fasi acute, allo scopo di prevenire l’insorgenza di quelle anomalie fisiopatologiche che in adattamento disfunzionale lo trasformano in breve tempo il dolore cronico (20). Esempi comuni sono la neuralgia post herpetica, i danni per lesioni di nervi periferici che provocano la “sindrome dolorosa da deafferentazione”, una comune radicolopatia in fase acuta o cronica, da compressione di un disco intervertebrale erniato o solo particolarmente protruso, la nevralgia del trigemino etc.

B) I protocolli ad effetto esclusivamente Bio-Ottimizzazione/Modulazione, utilizzano lo stesso principio di azione che caratterizza l'effetto terapeutico catalizzato dalla Tecnologia REAC nella fase di Neuro-Modulazione, ma si possono applicare solo attraverso il nuovo dispositivo B.E.N.E (Bio-Enhancer Neuro-Enhancer). Questi protocolli, con le loro particolarità d'interazione che li distinguono fra loro e anche rispetto a quelli di Neuro-Modulazione, permettono ai tessuti malati, ai sistemi cellulari alterati, danneggiati o degenerati a diversi livelli, di recuperare funzioni e riparare strutture extra o intracellulari od attivare processi rigenerativi da parte di cellule staminali "tessuto residenti" (52-53-54-75-76-79-81-82-83).

Ogni tessuto ha le sue nicchie vascolo stromali ricche di cellule staminali "tessuto residenti" che invecchiano con l'invecchiare dell'organismo. Il "dogma" della scienza biologica che studia i processi cellulari rigenerativi è credere che il processo sia irreversibile. Recenti studi hanno messo in evidenza un fenomeno che non si era mai osservato prima nell'ambito della ricerca rigenerativa, scoperta che ha sfatato il "mito" della irreversibilità del processo d'invecchiamento delle staminali invecchiate "tessuto residenti" (79). Coltivando delle cellule umani staminali del tessuto del grasso umano per 30 passaggi, che significa invecchiate e quindi non più capaci di attivare processi di rigenerazione se trapiantate in tessuti viventi, dopo aver applicato la REAC Technology abilitata con il protocollo Rigenerativo (RGN), si è visto esprimersi il gene TERT che codifica per il "core" catalitico della Telomerasi. Si sono osservati due fenomeni inaspettati:

- 1) riattivarsi la telomerasi e riallungarsi il telomero,
- 2) l'espressione di un gene poco caratterizzato: il Bmi1.

Si tratta di un gene che gerarchicamente controlla la trascrizione dei geni della staminalità su di una via *telomerasi indipendente* e agisce quindi da "regista" della staminalità embrionale, facendo tornare giovani le cellule (58).

Altrettanto interessante si è osservato che se si continua ad applicare il protocollo RGN dopo il 30° passaggio, tutte le cellule muoiono, non rischiano di diventare "immortali" perché si attiva l'apoptosi, la morte programmata cellulare che impedisce la loro trasformazione in cellule tumorali.

Quando si applica il protocollo RGN al 5°-6° passaggio, su cellule sostanzialmente sane, giovani che funzionano, non si osserva alcun effetto. Ciò a dimostrazione che il principio

di azione indotto dalla REAC non può mai nuocere, perché funziona solo quando si esprimono alterazione nelle cellule trattate perché si tratta di un fenomeno di modulazione completamente spontaneo e naturale, piuttosto che una forma di stimolazione indotta, esterna e quindi di natura “aliena” al sistema biologico.

In un altro studio recente sono state trasformate delle cellule tumorali, PC12, in neuroni dopaminergici (83). Si è osservato una cellula tumorale riconosciuta come “*madre di tutte le metastasi*” riprogrammarsi in una cellula staminale normale per poi differenziarsi in un tipo specifico di cellula neuronale per specializzarsi in un sottotipo in grado di produrre dopamina e di ispirare un modello di cura per la Malattia di Parkinson.

Questi studi ed altre ricerche in corso, hanno aperto la strada alla possibilità di utilizzare alcune modalità dei protocolli RGN nell’ambito della riprogrammazione cellulare. Studiando varie linee di cellule tumorali allo scopo di prevenire e contrastare la fase di recidiva metastatica delle malattie tumorali, si è visto una grande attivazione dell’apoptosi, a sottolineare ulteriormente il grande valore dell’effetto bio-modulante e non stimolante, risultato terapeutico che la REAC Technology, in base delle sue caratteristiche brevettuali di funzionamento, dimostra di catalizzare.

Una pubblicazione ancora più recente (2016), ha dimostrato come l’effetto Rigenerativo (RGN) mediato dalla REAC, giochi un ruolo fondamentale in passaggi determinanti delle fasi di regolazione delle staminali. Si è utilizzato un potente inibitore (4-Mu) del 2HA synthase, un enzima endogeno per la sintesi dell’acido ialuronico, che ha antagonizzato in modo estremamente forte l’espressione del gene Bmi1 ed altri coinvolti che attivano il ringiovanimento cellulare dopo il 30° passaggio (51). Lo stesso potente inibitore 4-Mu, si è rivelato anche un potente antagonista dell’espressione del TERT, gene attivatore della telomerasi per l’allungamento dei telomeri. Lo studio ha permesso di mettere in forte rilievo il ruolo che l’acido ialuronico (HA) gioca nella *cell polarity* e nei meccanismi idrodinamici, ruolo fondamentale per una significativa modulazione nei processi di proliferazione, migrazione, morfogenesi e senescenza con profonde implicazioni nell’abilità delle staminali di eseguire i diversi piani di differenziazione (103-104-105). Dal momento che la REAC Technology agisce nell’ottimizzare i flussi ionici a livello molecolare, ottenendo come conseguenza l’ottimizzazione dei meccanismi molecolari che guidano i processi di asimmetria e polarizzazione cellulare, si è meglio capito l’interessante legame esistente tra HA endogeno e le proteine leganti HA e l’azione svolta dalla REAC, in relazione alla modulazione dei processi di “cell polarity” e di sviluppo intracellulare e di seguito gli effetti anti senescenza che ne derivano.

Le prime osservazioni scientifiche che hanno indotto i ricercatori ad approfondire gli studi sui potenziali effetti rigenerativi che la REAC sembrava manifestare, nascono dalle esperienze cliniche ventennali che mostravano e ancora mostrano, gli importanti effetti riparativi dei protocolli base di Ottimizzazione Tissutale (TO-B) (47-73-74). Da queste ricerche nascono i nuovi protocolli di Bio-Modulazione che aprono la strada al loro utilizzo in laboratorio, direttamente su culture cellulari. I protocolli si differenziano fra loro modificando gli intervalli di pausa tra gli impulsi, sempre di durata brevissima (250 ms in funzione degli effetti specifici che si vogliono ottenere, così come la durata dei tempi di trattamento varia da 12-24-72 ore etc, in relazione all'effetto terapeutico che si vuole raggiungere. Ogni protocollo di Bio-Modulazione, "accende" una specifica capacità di comunicazione intra e inter cellulare, che permette ai tessuti in vivo e alle cellule in vitro, di auto-riprogrammare le proprie funzione molecolari, auto-riparare o rigenerare le proprie strutture biologiche. Grazie a questi più recenti sviluppi della Tecnologia REAC si sono iniziati ad osservare le capacità rigenerative che le colture di cellule in laboratorio dimostrano di possedere quando si mettono in contatto per un certo tempo con il campo Radioelettrico, vettore della comunicazione dei segnali elettrici/elettromagnetici delle cellule trattate.

Applicato a cellule embrionali murine (2011) per un periodo breve di 48 ore e lasciando in tessuti in coltura per altri 10 giorni prima di analizzare i dati, si è riusciti ad attivare i geni della miogenesi della cardiogenesi e della neurogenesi. Evidenze molto significative delle capacità di "orchestrazione" che le cellule indifferenziate embrionali, messe in contatto con la REAC, manifestano durante le fasi di differenziazione, nella direzione delle tre maggiori linee di sviluppo (cardiache, muscolari, neuronali) di grande interesse in medicina rigenerativa (52).

In un secondo studio del 2012 (53), si sono utilizzate cellule adulte umane del derma (fibroblasti), ottenendo una riprogrammazione cellulare diretta, nelle tre linee fondamentali di sviluppo, muscolare cardiaca, muscolare scheletrica e neuronale, come già osservato su cellule embrionali (52). Lo studio ripropone i precedenti lavori del Nobel per la medicina Shinya Yamanaka (2012), primo a riuscire ad ottenere cellule simil-embriionali iPS (induced Pluripotent Stem) da cellule somatiche umane adulte o staminali umane adulte allo scopo di orientarle verso diversi destini cellulari. Il neo Nobel Yamanaka era riuscito nella sua impresa nel 2006 (106), utilizzando vettori lenti virali HIV modificati per indurre questo processo di riprogrammazione. Tenere sovra esposti con metodi di ingegneria genetica, geni specifici della pluripotenza cioè geni che si attivano nelle prime 24-48-72 ore nella fase di pluripotenza per poi spegnersi nelle fasi di

differenziazione, porta ad una percentuale dello 0.5% di maturazione delle cellule con un 95-99% di cellule che resta indifferenziato, quindi un rischio molto alto di trasformazione tumorale, come ammesso dagli stessi ricercatori. La conseguenza è che il loro utilizzo è stato escluso dalle pratiche mediche. La novità che i protocolli Rigenerativi applicati con REAC dimostrano di possedere, è la grande quantità di cellule umane, che a partire dallo stato di cellule adulte (fibroblasti), senza regressione allo stadio di cellule pluripotenti (iPS) e tecniche di ingegneria genetica, riescono a differenziarsi spontaneamente nelle tre linee principali (cuore, muscolo, cervello), evitando i pericoli di evoluzione tumorale. Un'immediata possibilità di applicazione in ambito medico, senza alcun effetto potenzialmente nocivo.

Nel 2014 un nuovo studio conferma le ottime capacità di rigenerazione spontanea partendo da cellule staminali umane adulte mesenchimali del tessuto adiposo umano chiamate adipose-derived stem cells (hASCs) ulteriormente trattate con un metodo innovativo non enzimatico *Lipogems* (107), costituito da tessuto adiposo umano microfratturato che favorisce l'aggregazione e l'attività biologica della coltura di cellule adipose lipo-aspirate contenenti un certo numero di hASCs. Anche in questo caso si è proceduto con trattamento continuativo per 72 ore del protocollo REAC-RGN e si sono stati lasciati crescere per 10 giorni prima di procedere ad analisi dei risultati. Come nello studio precedente si sono osservati aumento consistente dell'espressione dei geni della cardiogenesi, vasculogenesi, miogenesi e neurogenesi (82).

In un altro studio, del 2012, coltivando cellule staminali umane adulte del grasso (hASCs) in 20 passaggi, si è utilizzato un biomarker, Beta-Galattosidase, enzima considerato indicatore positivo di senescenza cellulare o di neurodegenerazione in corso. Anche in questi studi, con 12 ore di trattamento, si è dimostrato il significativo rallentamento dell'invecchiamento delle cellule trattate con REAC rispetto ai controlli. Proseguendo fino al 20° passaggio (massimo invecchiamento), si è osservata una conservazione della morfologia simil fibroblastica dell'aspetto delle cellule hASCs sottoposte a REAC, rispetto al tessuto di controllo in cui tale aspetto non era più visibile. (81). Nel 2013, altri studi eseguiti sullo stesso tipo di cellule in vitro, oltre a registrare l'enzima Beta-Galattosidase, hanno esteso il monitoraggio a geni mediatori della senescenza, confermando la downregulation dell'espressione di questi geni dopo trattamento con REAC-RGN (76). In un'altra ricerca in vitro del 2013, si sono studiati gli effetti della REAC in un modello di Osteo-Artrosi (OA) misurando l'impatto pro-infiammatorio della Interleuchina 1 su condrociti normali e condrociti degenerati (OA) misurando gli effetti biochimici (sintesi di metalloproteinasi-3 e produzione di ossido nitrico) indotti dalla

citokina e monitorizzando la sintesi di proteoglicano come indicatore positivo della struttura della matrice (54). In entrambi i casi la REAC-RGN applicata ai condrociti Normali e con OA incubati con IL-1 , hanno dimostrato significativa efficacia nel ridurre la sintesi delle sostanze pro-infiammatorie ma addirittura di aumentare la produzione di proteoglicani maggiormente nei condrociti con OA rispetto ai normali. Lo studio (fig.8) ha quindi concluso per una importante indicazione di utilizzo delle REAC in questo tipo di patologia degenerativa ampiamente diffusa nella popolazione anziana (40-41-54).

Tutti questi studi che dimostrano l'evidente efficacia della REAC nel rallentare l'invecchiamento ed attivare processi rigenerativi in cellule in vitro, aprono la strada a nuove conferme scientifiche per studi estesi a molte patologie infiammatorie croniche con esiti degenerativi, potenzialmente trattabili con protocolli di Bio-Modulazione.

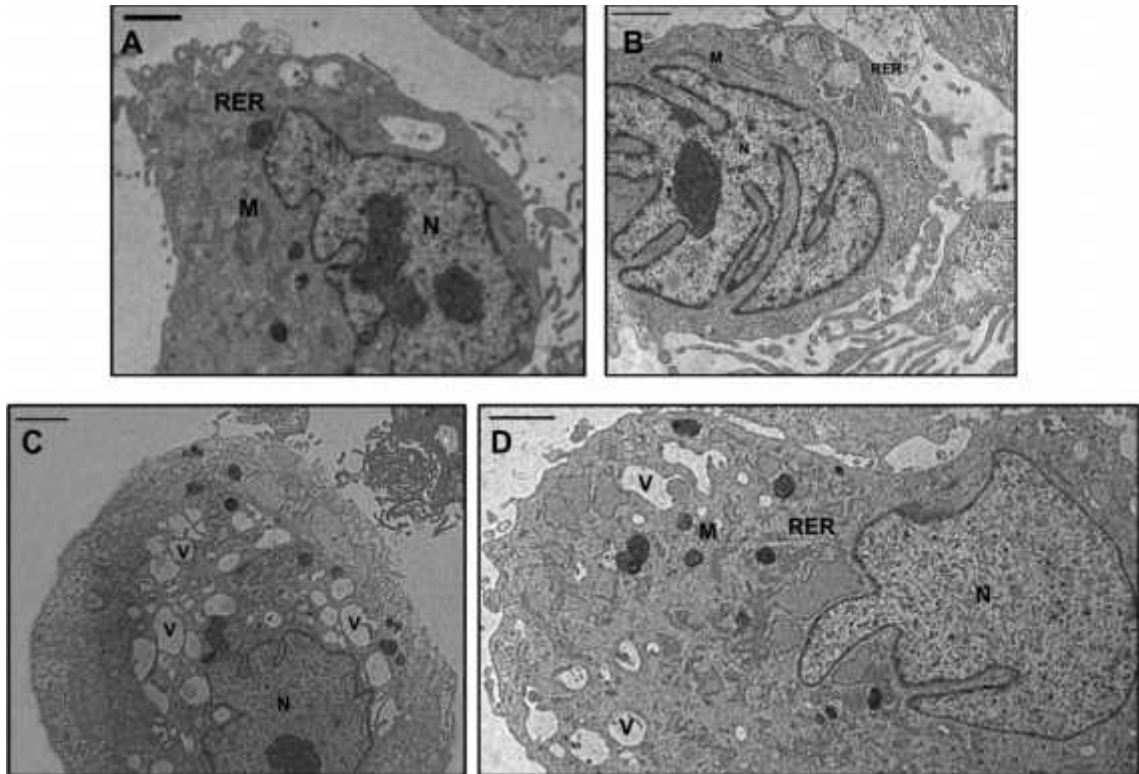


Fig.8: immagine di microscopia elettronica di condrociti con degenerazione Osteo-Artrosiche (OA). Immagine (A) condizioni basali: le cellule presentano un nucleo eucromatico (N), una riduzione della componente citoplasmatica così come del Reticolo Endoplasmatico grezzo (RER) e dei Mitocondri (M). La membrana plasmatica presenta dei processi citoplasmatici. (B) incubazione con REAC-RGN: il nucleo è eucromatico (N), il citoplasma mostra un significativo incremento dei Mitocondri (M) e del Reticolo Endoplasmatico grezzo (RER). (C) incubazione con IL-1 : il citoplasma dimostra diffuse vacuolizzazioni (V) e contiene una ridotta quantità di corpuscoli del Golgi, Reticolo Endoplasmatico e Mitocondri (M). (D) incubazione con REAC-RGN + IL-1 : la cellula recupera in parte la sua morfologia. Il nucleo (N) è eucromatico, il citoplasma presenta una recuperata organizzazione per riduzione del numero dei vacuoli (V), abbondante presenza di Reticolo Endoplasmatico grezzo e Mitocondri. La membrana plasmatica mostra minori quantità di processi citoplasmatici.

10) Conclusioni

I progressi scientifici raggiunti grazie agli sforzi di vari gruppi di ricercatori clinici e di base nell'ambito della comprensione e prevenzione e delle patologie correlate all'invecchiamento (89-90-91), mostrano nuovi scenari all'interno del panorama della medicina moderna e costituiscono una sfida scientifica e culturale in un periodo storico di grandi cambiamenti critici che aprono la strada a innovative strategie terapeutiche (9-10-11-12-13). La REAC Technology ne è certamente un esempio (18,19). L'utilizzo della Radio Electric Asymmetric Conveyor in medicina ha introdotto una straordinaria novità, perché agisce come catalizzatore nel promuovere ciò che in natura è già presente come capacità innata di ogni cellula e di ogni organismo: *il "self Healing", l'allostasi* (13-14-15). Si dava per scontato che l'autoguarigione fosse già un processo ottimale, ma l'aver intuito che fenomeni caotici di natura fisica (Entropia) compromettano gravemente l'equilibrio biologico dei sistemi viventi, ha dato avvio ad una ricerca che ha condotto alla nascita della Tecnologia REAC. Oggi, questa consapevolezza, è una evidenza delle scienze informatiche, ma la traslazione del fenomeno "entropia/caos" in ambito biologico è ancora in gran parte misconosciuta. Si dice che *"La scoperta è vedere quello che vedono tutti, ma pensare come nessuno ha mai pensato"*! Isaac Newton vede cadere la mela dall'albero e si pone una domanda che nessuno si era mai posto prima, e per questo scopre e misura matematicamente la "forza gravitazionale". Salvatore Rinaldi osserva la *"fluctuantig asimmetry"* (24,25,26,27), e misura all'esame clinico la *"dismetria funzionale"* (28) e si pone l'interrogativo se il fenomeno osservato non possa influire negativamente su *l'allostasi* di un organismo vivente (14,15,16). Realizza il dispositivo REAC con questo obiettivo ben focalizzato, e ottiene attraverso le prime evidenze cliniche, oggi sottoposte a rigorose prove scientifiche, che l'ipotesi è corretta (17,22,23,80). I trattamenti di Neuro-Ottimizzazione somministrati con la REAC, realizzano in un "colpo solo": *curare, prevenire e rallentare l'invecchiamento*. I protocolli più recenti di Bio-Ottimizzazione riescono a catalizzare la rigenerazione spontanea di cellule e tessuti gravemente degenerati (52,53,54,81,82). Tutto ciò si rende possibile attraverso la riattivazione del *"self healing"* delle cellule staminali che in ore di trattamento continuativo, vengono "accompagnate" a ricostruire l'architettura degli organi degenerati. La riattivazione del

gene TERT, l'allungamento dei Telomeri nelle cellule invecchiate in laboratorio, attivazioni di geni come il Bmi 1, responsabili del "ringiovanimento cellulare", sono oggi evidenze scientifiche di biologia molecolare (79). La scoperta della possibilità di riprogrammare cellule metastatiche (PC12) e di indurre numerosi processi di apoptosi in questi tipi di cellule, quando la riprogrammazione di queste cellule non si completa, ha aperto ulteriori orizzonti nelle possibilità di applicazione della REAC nelle patologie tumorali per curare e prevenire le recidive (83). Le recenti osservazioni dell'inibizione degli effetti Rigenerativi catalizzati da REAC bloccando la sintesi di alcune proteine leganti l'Acido Ialuronico, componenti fondamentali nel consentire ed orientare processi di *cell polarity*, ha permesso nuove comprensioni dei meccanismi di azione che la REAC catalizza a livello molecolare e gli importanti risultati rigenerativi che si osservano (51).

Quando nascono *nuovi paradigmi*, vi è sempre un periodo di transizione necessario a verificarne la veridicità e che impone di sottoporre il *nuovo paradigma* a rigorosi test di riproducibilità. Ma se la scoperta è autentica, non c'è modo di arrestarla! La scienza più autentica, non conosce compromessi e non serve alcun potere, se non la ricerca della verità, al fine di migliorare le condizioni di vita di ciascun essere umano e dell'intera società. Per raggiungere questi alti obiettivi, occorre realizzare un forte comune interesse scientifico da parte di tutte le differenti discipline coinvolte in queste ricerche. Si rendono necessarie "*prove di evidenza*" sempre più significative e numerose, allo scopo di condividere i dati su pubblicazioni scientifiche di massimo rilievo, collaborazioni tra singoli medici o Istituti di Ricerca privati e pubblici, nazionali e ed internazionali, che siano disposti a mettere da parte il più possibile interessi personali e corporativi. La REAC Technology, la filosofia che l'ha ispirata, gli sforzi per realizzarla e per promuoverla a livello medico, scientifico, in ambito nazionale ed internazionale, sono un esempio di questa sfida del mondo di oggi. I risultati che si ottengono e che da pochi anni si è riusciti a condividere con la comunità scientifica attraverso pubblicazioni, sono solo un trampolino di lancio, ma sono già una buona base di appoggio su cui cominciare a costruire il domani. Da parte mia, avendo lasciato nel 2001 l'attività ospedaliera per svolgere libera professione, ho l'opportunità, da una decina di anni, di curare attraverso i protocolli di trattamento della REAC Technology, che la versione aggiornata B.E.N.E mi permette di applicare in modo ancora più completo. Sembra una "panacea", ma ovviamente non lo è, perché in medicina le difficoltà sono la norma!

Non sempre i pazienti apprezzano i risultati o si accorgono di averli ottenuti, se non sono più che evidenti. C'è la questione del tempo: in alcuni casi il recupero ed il conseguente risanamento è incredibilmente veloce. In altri casi ci sono attese più lunghe, per raggiungere il risultato che ci si aspetta. I protocolli di scelta sono ormai molti e bisogna saper scegliere in base alle caratteristiche di malattia. Molto spesso ciò che fa la differenza nella prognosi, in relazione agli effetti terapeutici che si ottengono, è *l'atteggiamento* del paziente cioè la *neuro psico fisopatologia* del soggetto in cura. Il medico esperto nell'utilizzo della REAC, necessita di una competenza sempre più raffinata per riuscire a prognosticare il decorso clinico che *“l'autoguarigione ottimizzata”* richiede ed altrettanto per gestire al meglio i momenti critici di tali passaggi. Una prognosi corretta già alla prima visita, se ben comunicata, consente di mantenere il rapporto terapeutico per tutto il periodo necessario al fine di ottenere il risultato.

Per quanto riguarda l'impegno personale nella ricerca, cerco contatti per collaborazioni scientifiche (Università, CNR) e contribuisco, sulla base delle mie competenze specialistiche, nello studio della fisopatologia del dolore (20).

In pratica, metto in atto ogni giorno, ciò che un celebre presidente americano, Theodore Roosevelt, premio Nobel per la Pace, disse: *“fate ciò che potete, dove siete, con ciò che avete”*. Mi è sembrata una delle comunicazioni più concrete, da ricordare con costanza, per realizzare i propri obiettivi.



Fig .9: trattamento di Bio-Ottimizzazione (TO-B) con sonda laminare di alluminio (comprese nei claims brevettuali).

Bibliografia

1. Neurath MF, Finotto S. **IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer.** Cytokine Growth Factor Rev 2011; 22:83-9.
2. Butcher SK, Lord JM. **Stress responses and innate immunity: aging as a contributory factor.** Aging Cell. 2004; 3(4):151-60.
3. Bauer ME, Jeckel CM, Luz C. **The role of stress factors during aging of the immune system.** Ann N Y Acad Sci. 2009; 1153:139-52.
4. Freund A, et al. **Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences.** Trends Mol Med. 2010; 16(5):238-46.
5. Yudkin JS et al. **Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?** Atherosclerosis. 2000;148(2):209-14.
6. Ungvari Z, Csiszar A, Kaley G. **Vascular inflammation in aging.** Herz 2004.
7. Van Busse BC, Henry RM, Ferreira I, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Twisk JW, et al. **A healthy diet is associated with less endothelial dysfunction and less low-grade inflammation over a 7-year period in adults at risk of cardiovascular disease.** J Nutr 2015; 145:532-40.
8. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, et al. **Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis.** European Heart Journal 2014; 35:578-89.
9. D'Amico L, Ruffini E, Ferracini R, Roato I. **Low Dose of IL-12 stimulates T Cell response in cultures of PBMCs derived from Non-Small Cell Lung Cancer Patients.** J Cancer Ther 2012;3 :337-42.
10. Barygina V, Becatti M, Lotti T, Moretti S, Taddei N, Fiorillo C. **Treatment with low-dose cytokines reduces oxidative-mediated injury in perilesional keratinocytes from vitiligo skin.** J Dermatol Sci 2011; 79:163-70.
11. Cardani D, Dusio GF, Luchini P, Sciarabba M, Solimene U, Rumio C. **Oral Administration of Interleukin-10 and Anti-IL-1 Antibody Ameliorates Experimental Intestinal Inflammation.** Gastroenterol Res 2013; 6:124-33.
12. Lotti T, Hercogova J, Wollina U, Chokoeva AA, Zarrab Z, Gianfaldoni S, et al. **Vitiligo: successful combination treatment based on oral low dose cytokines and different topical treatments.** J Biol Regul Homeost Agents 2015;29(1 Suppl):53-8.
13. Lotti T, Perra A. **Bases and Principles of Low Dose Medicine and P.N.E.I. Foundations of Low Dose Pharmacology.** Pigmentary Disorders 2014; I: e I O I.

14. McEwen BS. [Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load](#). *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 933:265–277.
15. McEwen BS. [The brain is the central organ of stress and adaptation](#). *Neuroimage*. 2009;47(3):911–913.
16. McEwen BS, Gianaros PJ. [Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease](#). *Ann NY Acad Sci*. 2010; 1186:190–222.
17. Mura M, Castagna A, Fontani V, Rinaldi S. [Preliminary pilot fMRI study of neuro postural optimization with a noninvasive asymmetric radioelectric brain stimulation protocol in functional dysmetria](#). *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2012; 8:149-154.
18. Rinaldi S, Fontani, V., Inventor; Rinaldi, S., Fontani, V., assignee. [Radioelectric Asymmetric Conveyer for therapeutic use](#). US patent EP1301241 (B1). October 11, 2006, 2000.
19. Rinaldi S, Fontani, V., Inventor; Rinaldi, S., Fontani, V., assignee. [Radioelectric Asymmetric Conveyer for therapeutic use](#). US patent 7,333,859. Feb 19 2008, 2001.
20. Zippo, A. G. Rinaldi S, Pellegata G, Caramenti GC, Valente M, Fontani V & Biella G. [Electrophysiological effects of non-invasive Radio Electric Asymmetric Conveyer \(REAC\) on thalamocortical neural activities and perturbed experimental conditions](#). *Sci Rep* 5, 18200, doi:10.1038/srep18200 (2015).
21. Cibrian-Uhalte, E. & Abdelilah-Seyfried, S. in [Encyclopedic Reference of enomics and Proteomics in Molecular Medicine](#) 237-243 (Springer Berlin Heidelberg, 2006).
22. [Evaluation of dysfunctional patellar misalignment at the passage from the supine to the sitting position and vice versa in patients with a negative anamnesis for muscular or bone-relevant trauma](#). Australian NewZealand Clinical Trials Register. 2007. Available from: http://www.anzctr.org.au/trial_view.aspx?id=82480.
23. [Evaluation of the effectiveness of the Neuro Postural Optimization therapy with conveyer of modulating radiance to treat functional dysmetria](#). Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 2008. Available from: http://www.anzctr.org.au/trial_view.aspx?id=82524.
24. Knierim U, Van Dongen S, Forkman B, et al. [Fluctuating asymmetry as an animal welfare indicator – a review of methodology and validity](#). *Physiol Behav*. October 22, 2007;92(3):398–421.
25. Parsons PA. [Fluctuating asymmetry: an epigenetic measure of stress](#). *Biol Rev Camb Philos Soc*. May 1990;65(2):131–145.

26. Parsons PA. [Fluctuating asymmetry and stress intensity](#). *Trends Ecol Evol*. Mar 1990;5(3):97–98.
27. Leary RF, Allendorf FW. [Fluctuating asymmetry as an indicator of stress: Implications for conservation biology](#). *Trends Ecol Evol*. Jul 1989;4(7):214–217.
28. [A new patellar misalignment measurement device: Dismetrometro](#). Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 2007. Available from: http://www.anzctr.org.au/trial_view.aspx?id=82346.
29. Siqueira CM, Lahoz Moya GB, Caffaro RR, et al. [Misalignment of the knees: Does it affect human stance stability](#). *J Bodyw Mov Ther*. 2011;15(2):235–241.
30. Huether G, Doering S, Ruger U, Ruther E, Schussler G. Psychological stress and neuronal plasticity. [An expanded model of the stress reaction process as the basis for understand central nervous system adaptation processes](#). *Z Psychosom Med Psychoanal*. 1996;42(2):107–127. German.
31. Zimmerman M, Hummel FC. [Non-invasive brain stimulation: enhancing motor and cognitive functions in healthy old subjects](#). *Front Aging Neurosci*. 2010; 2:149.
32. Fregni F, Pascual-Leone A. [Technology insight: non-invasive brain stimulation in neurology – perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS](#). *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(7):383–393.
33. Baik JS, Lang AE. [Gait abnormalities in psychogenic movement disorders](#). *Mov Disord*. 2007;22(3):395–399.
34. Hallett M. [Psychogenic movement disorders: a crisis for neurology](#). *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(4):269–271.
35. Hinson VK, Haren WB. [Psychogenic movement disorders](#). *Lancet Neurol*. 2006;5(8):695–700.
36. Nowak DA, Fink GR. [Psychogenic movement disorders: aetiology, phenomenology, neuroanatomical correlates and therapeutic approaches](#). *Neuroimage*. 2009;47(3):1015–1025.
37. Thomas M, Jankovic J. [Psychogenic movement disorders: diagnosis and management](#). *CNS Drugs*. 2004;18(7):437–452.
38. Wright HP. [Psychogenic arthralgia](#). *Ann Rheum Dis*. 1947;6(4):204–207.
39. Zwierzchowski H, Zwierzchowska D. [Psychogenic contractures of the joints](#). *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol*. 1989;54(1):63–66. Polish.

40. Steultjens MP, Dekker J, Bijlsma JW. [Coping, pain, and disability in osteoarthritis: a longitudinal study](#). *J Rheumatol*. 2001;28(5): 1068–1072.
41. Jurman RD. [Stress and the etiology of osteoarthritis](#). *Am J Phys Anthropol*. 1977; 46(2):353–365.
42. Castagna A, Rinaldi S, Fontani V, Mannu P. [Radioelectric asymmetric brain stimulation and lingual apex repositioning in patients with atypical deglutition](#). *J Multidiscip Healthc*. 2011;4(1):209–213.
43. Rinaldi S, Fontani V, Moretti E, et al. [A new approach on stress-related depression and anxiety: neuro-psycho-physical-optimization with radio electric asymmetric conveyer](#). *Indian J Med Res*. 2010; 132:189–194.
44. Rinaldi S, Fontani V, Aravagli L, Mannu P. [Psychometric evaluation of a radio electric auricular treatment for stress related disorders: a double-blinded, placebo-controlled controlled pilot study](#). *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8(1):31.
45. Rinaldi S, Fontani V, Aravagli L, Margotti ML. [Psychological and symptomatic stress-related disorders with radio-electric treatment: psychometric evaluation](#). *Stress and Health*. 2009; Published online: January 20, 2010.
46. Mannu P, Rinaldi S, Fontani V, Castagna A, Lotti Margotti M. [Radio electric treatment vs es-citalopram in the treatment of panic disorders associated with major depression: an open-label, naturalistic study](#). *Acupunct Electrother Res*. 2009;34(3–4):135–149.
47. Rinaldi, S. *et al*. [Physical reparative treatment in reptiles](#). *BMC Vet Res* 9, 39, doi: 10.1186/1746-6148-9-39 (2013).
48. Castagna A, Rinaldi S, Fontani V, Aravagli L, Mannu P, Margotti ML. [Does osteoarthritis of the knee also have a psychogenic component? Psycho-emotional treatment with a radio-electric device vs intraarticular injection of sodium hyaluronate: an open-label, naturalistic study](#). *Acupunct Electrother Res*. 2010;35(1–2):1–16.
49. Gierman H.J, Fortney K, Roach J.K, Coles N.S, Li H, Glusman G, Markov G.J, Smith J.D, Hood L, Coles L.S, and Kim S.K. [Whole-Genome Sequencing of the World’s Oldest People](#). *PLoS One*. 2014; 9 (11).
50. [Longevity in Hunza land](#). *JAMA*. 1961;175(8):706. doi:10.1001/jama.1961.03040080062018.
51. Maioli M, Rinaldi S, Pigliaru G, Santaniello S, Basoli V, Castagna A, Fontani V & Ventura C. [REAC technology and hyaluron synthase 2, an interesting network to slow down stem cell senescence](#). *Sci Rep* 2016 | 6:28682 | DOI: 10.1038/srep28682.

52. Maioli M, Rinaldi S, Santaniello S, et al. [Radiofrequency energy loop primes cardiac, neuronal, and skeletal muscle differentiation in mouse embryonic stem cells: a new tool for improving tissue regeneration](#). *Cell Transplant*. 2012;21(6):1225-1233.
53. Maioli M, Rinaldi S, Santaniello S, et al. [Radio Electric Conveyed Fields Directly Reprogram Human Dermal-Skin Fibroblasts Towards Cardiac, Neuronal, and Skeletal Muscle-Like Lineages](#). *Cell Transplant* 2012; 22:1227-1235.
54. Collodel G, Fioravanti A, Pascarelli, NA, Lamboglia A, Fontani V, Maioli M, Santaniello S, Pigliaru G, Castagna A, Moretti E, Iacoponi F, Rinaldi S, Ventura, C. [Effects of a regenerative Radio Electric Asymmetric Conveyor \(REAC\) treatment on human normal and osteoarthritic chondrocytes exposed to IL-1 . A biochemical and morphological study](#). *Clinical interventions in aging*. 2013; Volume (8): 309-16.
55. Rinaldi S, Fontani V, Castagna A. [Brain activity modification produced by a single radioelectric asymmetric brain stimulation pulse: a new tool for neuropsychiatric treatments. Preliminary fMRI study](#). *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011; 7:649-654.
56. Fontani V, Rinaldi S, Castagna A, Margotti ML. [Noninvasive radioelectric asymmetric conveyor brain stimulation treatment improves balance in individuals over 65 suffering from neurological diseases: pilot study](#). *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2012;8: 73-78.
57. Mannu P, Rinaldi S, Fontani V, Castagna A, Margotti ML. [Radioelectric treatment vs. Es Citalopram in the treatment of panic disorders associated with major depression: an open label, naturalistic study](#). *Acupunct Electrother Res*. 2009;34(3-4):135-149.
58. Molofsky, A. V. et al. [Bmi-1 dependence distinguishes neural stem cell self-renewal from progenitor proliferation](#). *Nature* 2003; 425: 962-967.
59. Rinaldi S, Fontani, V, Aravagli, L, Mannu, P. [Psychometric evaluation of a radioelectric auricular treatment for stress related disorders: a double-blinded, placebo-controlled controlled pilot study](#). *Health and Quality of Life Outcomes*. Mar 20 2010;8(1):31.
60. Rinaldi S, Fontani, V, Aravagli, L, Lotti Margotti, M. [Psychological and symptomatic stress related disorders with radio-electric treatment: psychometric evaluation](#). *Stress and Health*. 2010;26(5):350-358.
61. Rinaldi S, Fontani V, Moretti E, et al. [A new approach on stress-related depression & anxiety: Neuro-Psycho- Physical-Optimization with Radio Electric Asymmetric-Conveyor](#). *Indian J Med Res*. Aug 2010;132:189-194.
62. Castagna A, Rinaldi S, Fontani V, Mannu P, Margotti ML. [Comparison of two treatments for coxarthrosis: local hyperthermia versus radio electric asymmetrical brain stimulation](#). *Clin Interv Aging*. 2011;6:201-206.

63. Fontani V, Mannu P, Castagna A, Rinaldi S. Social anxiety disorder: [radioelectric asymmetric conveyor brain stimulation versus sertraline](#). Patient Prefer Adherence. 2011; 5:581-586.
65. Fontani V, Rinaldi S, Aravagli L, Mannu P, Castagna A, Margotti ML. [Noninvasive radio electric asymmetric brain stimulation in the treatment of stress-related pain and physical problems: psychometric evaluation in a randomized, single-blind placebo controlled, naturalistic study](#). International Journal of General Medicine. 2011; 4:681-686.
66. Mannu P, Rinaldi S, Fontani V, Castagna A. [Radio electric asymmetric brain stimulation in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms in Alzheimer disease](#). Clin Interv Aging. 2011; 6:207-211.
67. Mannu P, Rinaldi S, Fontani V, Castagna A. [Long-term treatment of bipolar disorder with a radioelectric asymmetric conveyor](#). Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:373-379.
68. Mannu P, Rinaldi S, Fontani V, Castagna A, Margotti ML. [Noninvasive brain stimulation by radioelectric asymmetric conveyor in the treatment of agoraphobia: open-label, naturalistic study](#). Patient Prefer Adherence. 2011;5:575-580.
69. Olivieri EB, Vecchiato C, Ignaccolo N, et al. [Radio electric brain stimulation in the treatment of generalized anxiety disorder with comorbid major depression in a psychiatric hospital: a pilot study](#). Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:449-455.
70. Rinaldi S, Fontani V, Aravagli L, et al. [Stress-related psycho-physiological disorders: randomized single blind placebo controlled naturalistic study of psychometric evaluation using a radio electric asymmetric treatment](#). Health and Quality of Life Outcomes. 2011; 9:54.
71. Collodel G, Moretti E, Fontani V, et al. [Effect of emotional stress on sperm quality](#). Indian J Med Res. Sep 2008;128(3):254-261.
72. Collodel G, Rinaldi S, Moretti E, et al. [The effect of radio electric asymmetric conveyor treatment on sperm parameters of subfertile stallions: A pilot study](#). Reprod Biol. Nov2012;12(3):277-284.
73. Castagna A, Fontani V, Rinaldi S, Mannu P. [Radio electric tissue optimization in the treatment of surgical wounds](#). Clin Cosmet Investig Dermatol. 2011; 4:133-137.
74. Fontani V, Castagna A, Mannu P, Rinaldi S. [Radio electric asymmetric stimulation of tissues as treatment for post-traumatic injury symptoms](#). International Journal of General Medicine. 2011; 4:627-634.
75. Rinaldi S, Maioli M, Santaniello S, et al. [Regenerative treatment using a radio electric asymmetric conveyor as a novel tool in antiaging medicine: an in vitro beta-galactosidase study](#). Clinical interventions in aging. 2012; 7:191-194.

- 76.** Maioli M, Rinaldi S, Santaniello S, Castagna A, Pigliaru G, Delitala A, Lotti Margotti M, Bagella L, Fontani V, Ventura C. [Anti-senescence efficacy of Radio electric asymmetric conveyer technology](#). *Age*. 2013; 36: 9-20.
- 77.** Olazarán J, González B, López J, et al. [Motor Effects of REAC in Advanced Alzheimer's Disease: Results From a Pilot Trial](#). *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013; 36(2).
- 78.** Rinaldi S, Calzà L, Giardino L, Biella GE, Zippo AG, Fontani V. [Radio electric asymmetric conveyer: a novel neuromodulation technology in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases](#). *Front Psychiatry*. 2015 Feb 17; 6:22. Collection 2015. Review.
- 79.** Rinaldi S, Maioli M, Pigliaru G, Castagna A, Santaniello S, Basoli V, Fontani V, Ventura C. [Stem cell senescence. Effects of REAC technology on telomerase-independent and telomerase-dependent pathways](#). *Sci Rep*. 2014 Sep 16;4:6373.
- 80.** Rinaldi S, Mura M, Castagna A, Fontani V. [Long-lasting changes in brain activation induced by a single REAC technology pulse in Wi-Fi bands. Randomized double-blind fMRI qualitative study](#). *Sci Rep*. 2014 Jul 11;4:5668.
- 81.** Rinaldi, S. et al. [Regenerative treatment using a radioelectric asymmetric conveyer as a novel tool in antiaging medicine: an in vitro beta-galactosidase study](#). *Clinical Interventions in Aging* 7, 191-194, doi:10.2147/CIA.S33312 (2012).
- 82.** Maioli, M. et al. [Radioelectric asymmetric conveyed fields and human adipose-derived stem cells obtained with a nonenzymatic method and device: a novel approach to multipotency](#). *Cell Transplant* 23, 1489–1500, doi: 10.3727/096368913X672037 (2014).
- 83.** Maioli, M. et al. [Neurological morphofunctional differentiation induced by REAC technology in PC12. A neuro protective model for Parkinson's disease](#). *Sci Rep* 5, 10439, doi: 10.1038/srep10439 (2015).
- 84.** Bornens M. [Organelle positioning and cell polarity](#). *Nat Rev Mol Cell Biol* 9, 874-886, doi: 10.1038/nrm2524 (2008).
- 85.** Florian M. C. & Geiger H. [Concise review: polarity in stem cells, disease, and aging](#). *Stem Cells* 28, 1623–1629, doi: 10.1002/stem.481 (2010).
- 86.** Siegrist S. E. & Doe C. Q. [Microtubule-induced cortical cell polarity](#). *Genes Dev* 21, 483–496, doi: 10.1101/gad.1511207 (2007).
- 87.** Selye H. [The Stress of life](#). 1956, McGraw-Hill (Paperback), New York.
- 88.** Selye H. [Hormones and Resistance](#). 1971, Springer-Verlag, Berlin.

89. Knapowski J, Wieczorowska-Tobis K & Witowski J. [Pathophysiology of ageing](#). *J Physiol Pharmacol* 53, 135-146 (2002).
90. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. [Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence](#). *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Jun; 908:244-54.
91. Xia S, Zhang X, Zheng S, Khanabdali R, Kalionis B, Wu J, Wan W, Tai X. [An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment](#). *J Immunol Res*. 2016; Review Article, 2016:8426874. doi: 10.1155/2016/8426874. Epub 2016 Jul 14.
92. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, and Ginaldi L. [Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity](#). *FEBS Letters* 2005; 579: 2035–2039.
93. From the editors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9, 821-821 (2008).
94. Panaro, M. A. et al. in [Microwave Symposium \(MMS\)](#), 2015 IEEE 15th Mediterranean. 1-4.
95. Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. [Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer](#). *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2009 Jan;3(1):73-80.
96. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, Sokolove J *Nat Rev Rheumatol*. [Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis](#). 2016 Aug 19. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. [Epub ahead of print]
97. Cooke AA, Connaughton RM, Lyons CL, McMorrow AM, Roche HM. [Fatty acids and chronic low grade inflammation associated with obesity and the metabolic syndrome](#). *Eur J Pharmacol*. 2016 Aug 15;785:207-14.
98. Olivieri F, Albertini MC, Orciani M, Ceka A, Cricca M, Procopio AD, Bonafè M. [DNA damage response \(DDR\) and senescence: shuttled inflamma-miRNAs on the stage of inflamm-aging](#). *Oncotarget*. 2015 Nov 3;6(34):35509-21.
99. Olivieri F, Rippo MR, Monsurrò V, Salvioli S, Capri M, Procopio AD, Franceschi C [MicroRNAs linking inflamm-aging, cellular senescence and cancer](#). *Ageing Res Rev*. 2013 Sep;12(4):1056-68.
100. Parmeggiani F, Romano MR, Costagliola C, Semeraro F, Incorvaia C, D'Angelo S, Perri P, De Palma P, De Nadai K, Sebastiani A. [Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration](#). *Mediators Inflamm*. 2012;2012:546786. doi: 10.1155/2012/546786.

- 101.** Cevenini E, Monti D, Franceschi C. [Inflamm-ageing](#). *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013 Jan;16(1):14-20.
- 102.** Cannizzo ES, Clement CC, Sahu R, Follo C, Santambrogio L. [Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence](#). *J Proteomics*. 2011 Oct 19;74(11):2313-23.
- 103.** Solis, M. A. *et al.* [Hyaluronan regulates cell behavior: a potential niche matrix for stem cells](#). *Biochem Res Int* 2012, 346972, doi: 10.1155/2012/346972 (2012).
- 104.** Midgley, A. C. & Bowen, T. [Analysis of human hyaluronan synthase gene transcriptional regulation and downstream hyaluronan cell surface receptor mobility in myofibroblast differentiation](#). *Methods Mol Biol* 1229, 605–618, doi: 10.1007/978-1-4939-1714-3_47 (2015).
- 105.** Simpson, R. M. *et al.* [Age-related changes in pericellular hyaluronan organization leads to impaired dermal fibroblast to myofibroblast differentiation](#). *Am J Pathol* 175, 1915–1928, doi: 10.2353/ajpath.2009.090045 (2009).
- 106.** Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. [Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors](#). *Cell* 131(5):861–872; 2007.
- 107.** Bianchi F, Maioli M, Leonardi E, Olivi E, Pasquinelli G, Valente S, Mendez A. J, Ricordi C, Raffaini M, Tremolada C, Ventura C. [A new non-enzymatic method and device to obtain a fat tissue derivative highly enriched in pericyte-like elements by mild mechanical forces from human lipoaspirates](#). *Cell Transplant*. 22(11):2063–2077; 2013.

