

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio

Italiano

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n°132 - Maggio 1999 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova



Baldassare Messina
Giuseppe Tirri
Antonio Fraioli
Marcello Grassi
Mario De Bernardi di Valserra

Medicina Termale e Termalismo

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

132

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1999

Caleidoscopio

Italiano



Baldassare Messina

Giuseppe Tirri¹

Antonio Fraioli

Marcello Grassi

Mario De Bernardi di Valserra²

Istituto di Idrologia Medica

Università degli Studi "La Sapienza" - Roma

¹Istituto di Clinica Medica Generale

II Università degli Studi - Napoli

²Istituto di Farmacologia II, Sezione di Idrologia

Università degli Studi - Pavia

Medicina Termale e Termalismo

Direttore Responsabile

Sergio Rassu

132

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401

Stampato a Genova 1999

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'*Index Medicus* e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2) Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'*International system of units (SI)*.

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

Ritengo che quanto scritto dal Prof. Messina all'inizio del volume sintetizzi in modo magistrale lo scopo che ci ha spinto a programmare una monografia su questo argomento: la necessità di dare corpo e voce scientifica ad un argomento che a volte, viene trattato in termini sarcastici e che sicuramente ha bisogno di certezze scientifiche. Per tale motivo abbiamo messo a disposizione questo spazio con la convinzione che possa costituire un momento di riflessione e chiarezza coinvolgendo tra i più prestigiosi esperti del settore in Italia.

Il Prof. Baldassare Messina, che ha accettato di coordinare questa monografia, oltre a scrivere il primo capitolo è ordinario di Terapia medica e Medicina Termale, è direttore dell'Istituto e della Scuola di specializzazione in Idrologia medica dell'Università di Roma *La Sapienza*. E' altresì Presidente dell'associazione medica italiana di Idroclimatologia, Talassologia e Terapia fisica dal 1987, e V. Presidente dell'Associazione Medici del mare. E' socio di numerose Società Scientifiche, italiane e straniere.

In precedenza il Prof. Messina è stato Presidente dell'International Society of Medical Hydrology and Climatology (I.S.M.H.) dal 1974 al 1978 e Componente del Consiglio Superiore di Sanità dal 1977 al 1986. Oggi è pure Consulente onorario medico della Difesa, Direzione generale della Sanità militare. Ha pubblicato più di 300 lavori scientifici, collaborato alla stesura di trattati di medicina. Numerose le sue relazioni e le sue conferenze in tutta Italia e all'Estero.

Il Prof. Giuseppe Tirri, ordinario di Reumatologia, è direttore dell'Istituto di Clinica Medica Generale e primario della Divisione di Medicina Generale e Reumatologia della Seconda Università degli Studi di Napoli. E' altresì direttore della Scuola di specializzazione in Reumatologia dello stesso Ateneo.

In precedenza il Prof. Tirri è stato per alcuni anni professore di Idrologia Medica presso la Facoltà di Medicina della Università di Napoli ed è tuttora docente nella Scuola di specializzazione in Medicina Termale. Il Prof. Tirri ha promosso ricerche idrologiche concernenti le indicazioni, le controindicazioni, il meccanismo d'azione della fangobalneoterapia nelle malattie reumatiche. Originali contributi sono stati dedicati anche alla cura idropinica della iperuricemia, alla cura inalatoria delle affezioni croniche delle vie aeree superiori ed inferiori. E' state relatore e moderatore in diversi Congressi nazionali e convegni della Associazione Medica Italiana di Idroclimatologia, Talassologia e Terapia Fisica. Il prof. Tirri è da molti anni consigliere generale della Associazione Medica Italiana di Idroclimatologia, Talassologia e Terapia Fisica e presidente della Sezione Campana. In questo volume ha curato il capitolo dedicato alle malattie reumatiche.

Il Prof. Antonio Fraioli, laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Roma *La Sapienza*, specialista in Idrologia Medica e in Malattie del Fegato e del Ricambio. Professore associato idoneo in Clinica Medica Generale e Terapia Medica, Aiuto presso la Divisione Specialistica di Degenza dell'Istituto di Idrologia Medica. Membro della Commissione di studio per la definizione medico-scientifica del ruolo delle cure termali nell'ambito delle prestazioni del Servizio Sanitario Nazionale - Ministero della Sanità.

E' autore di 120 pubblicazioni attinenti la medicina termale e la fisiopatologia dell'apparato urinario, la maturazione dei fanghi con valutazione della loro attività biologica e terapeutica, le influenze esercitate da acque minerali sulla barriera mucoso-bicarbonato-gastrica, sul sistema endocrino gastro-enteropancreatico (GEP), l'applicazione dei moderni criteri di valutazione statistica degli effetti terapeutici in crenologia reumatologica, i rapporti tra terapia idropinica e indice litogenico biliare e su rilievi clinico-statistici in epatopatie croniche controllate laparoscopicamente e con biopsia. In questa monografia ha curato il capitolo relativo all'apparato urinario.

Il Prof. Marcello Grassi, laureato in Medicina e Chirurgia all'Università di Roma *La Sapienza*, specializzato in malattie del Fegato e del Ricambio e in Ematologia. Libero Docente di Terapia Medica Sistemica, Assistente presso la stessa Università e Aiuto presso la Divisione Specialistica di Degenza dell'Istituto di Idrologia Medica. Attualmente lavora con qualifica Apicale presso il Servizio Speciale di Monitoraggio Cure Termali. E' docente nelle scuole di Specializzazione di Idrologia Medica, Medicina Interna I, Terapia fisica e riabilitazione, Gastroenterologia III; Professore associato dal 1984 di Medicina Termale e successivamente di Terapia Medica e Medicina Termale. E' autore di 160 pubblicazioni su riviste internazionali e nazionali e relatore e correlatore in 60 Congressi scientifici in Italia e all'estero.

Le sue ricerche sull'influenza delle acque minerali nella regolazione delle attività digestive e sulle attività terapeutiche dei mezzi di cura termale e nella sindrome da fatica degli sportivi hanno contribuito allo sviluppo del termalismo scientifico. In questa monografia ha curato il capitolo dedicato alle malattie dell'apparato digerente.

Il Prof. Mario De Bernardi di Valserra, laureato in Farmacia e in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Pavia, ha conseguito la specializzazione in Scienze dell'alimentazione, Analisi cliniche, Farmacologia, Allergologia e Idrologia medica. E' stato prima Assistente, quindi Professore Associato di Tossicologia medica presso l'Università degli Studi di Pavia. Dal 1996 è presidente della P.C.D. - Pharmacokinetics & Clinical Development S.r.l. di Trivolzio (PV). Professore incaricato di Tossicologia medica presso l'Università degli Studi di Pavia e docente nella scuola di specializzazione in Idrologia medica. E' vice-Presidente dell'Associazione medica italiana di Idroclimatologia, Talassologia e Terapia fisica. Il Prof. De Bernardi ha condotto ricerche nel settore della Farmacologia di base, della Chemioterapia, della Farmacologia clinica, della Farmacologia applicata, della Tossicologia e della Idrologia medica. I risultati delle ricerche sono stati oggetto di comunicazioni e relazioni a Congressi nazionali ed internazionali e di oltre 200 pubblicazioni su riviste a larga diffusione internazionale. In questa monografia ha curato il capitolo dedicato all'apparato respiratorio.

Sergio Rassu

Medicina termale e termalismo nella medicina contemporanea

Credo che questo volume voglia dare le basi per rispondere alle domande: alla fine del secondo millennio, la medicina termale può essere considerata una modalità curativa capace di mantenere e/o ripristinare e/o migliorare la salute e la qualità della vita dell'uomo?

Il medico può continuare a prescrivere le cure termali con certezza scientifica ed etica? Quando parlo di medico, intendo il medico immerso nella realtà della scienza, della cultura e della medicina contemporanea (10, 17).

La situazione generale della medicina termale negli ultimi anni si è complicata per valutazione amministrative, mediche, scientifiche, industriali, più o meno giustamente mescolate tra loro. Ne è derivata una attenzione limitativa delle autorità sanitarie per le cure termali, anche se esse gravano in maniera insignificante sul bilancio sanitario e ancora meno su quello statale generale. Si è parlato anche di crisi del termalismo, che ora sembra in via di superamento. Se, come detto, non ci sono rilevanti motivi economici perchè tale atteggiamento delle autorità verso la medicina termale? Forse riappaiono, o permangono, il vecchio istinto a prendersela con il più debole (soprattutto dal punto di vista economico) e la tendenza a considerare in particolar modo, o esclusivamente, i settori della medicina e di ricerca ad alta tecnologia e ad alta emotività per il pubblico? Ciò mentre non può non rilevarsi l'enorme diffusione di malattie "non mortali" dell'apparato digerente, otorinolaringoiatrico, dei vari settori del metabolismo, ecc. per le quali, in rapporto alla fase clinica e alle condizioni generali, sono indicate le cure termali. Sull'atteggiamento limitativo per la crenoterapia potrebbero avere influito anche gli aspetti esteriori della ricerca scientifica termale, cioè dove e da chi è pubblicata; giornali scientifici illustri e, ovviamente, stranieri; approvazioni ugualmente illustri, per es. F.D.A. Una considerazione: prodotti farmaceutici tolti dal commercio perchè considerati pericolosi o non realmente efficaci, non erano stati messi in commercio perchè approvati dalla F.D.A. e le ricerche su di essi pubblicate su riviste illustri?

Del resto c'è in U.S.A. un problema di cui parlano spesso i giornali scientifici; quello delle ricerche scientifiche con risultati non favorevoli ad un farmaco che non vengono pubblicate. Come mai? Infine può aver influito sull'atteggiamento attuale verso la medicina termale di molti sanitari italiani, scienziati e amministrativi, l'orientamento dominante della medicina anglosassone piuttosto indifferente verso le cure termali.

Chi mi conosce sa che ho la mania delle definizioni, altrimenti si danno concetti diversi allo stesso termine (chi ha tempo e voglia si rilegga i Sei personaggi in cerca di autore di Pirandello). Darò, pertanto, alcune definizioni, le più certamente note (18).

Per scienza intendo non un settore dello scibile umano, ma, secondo quanto affermato da Popper (24), un particolare modo di pensare; quello di impostare un problema in modo che l'avversario possa falsificarlo (non che debba riuscirci). Altrimenti, se il nostro presupposto o risultato non può essere dimostrato nè vero nè falso deve, secondo Pascal (pensiero 82), essere definito immaginazione.

Idrologia medica (o medicina termale) è una disciplina medica che studia e insegna le caratteristiche strutturali dei mezzi di cura termale; la modalità della loro applicazione; le loro azioni biologiche e farmacologiche (sperimentali e cliniche); gli effetti terapeutici e la loro valutazione clinica ed epidemiologica.

Per *termalismo* si intende un "sistema" che esprime l'insieme dei fenomeni collegati alla prescrizione e attuazione delle cure termali ed alla valutazione clinica e medico-sociale dei risultati terapeutici ottenuti.

Esso comprende aspetti: medici, politici, sociali, amministrativi, ecologici, ambientali, urbanistici, economici, commerciali, del tempo libero, turistici, ecc. Punto fondamentale sono gli aspetti medici.

Cura termale:

E' l'impiego con differenti modalità tecniche dei mezzi curativi termali prescritti dal medico ai fini di prevenzione, cura, riabilitazione

Mezzi di cura termale:

Acque minerali

Fanghi

Grotte

Acqua minerale

Riporto due definizioni-decreti-legge. La prima, sembra, sia riferibile soltanto alle acque in bottiglia.

Definizione di acqua minerale in Italia secondo il decreto legge 105/92 art. 1.

Sono considerate acque minerali naturali le acque che, avendo origine da una falda o giacimento sotterraneo, provengono da una o più sorgenti naturali o perforate e che hanno caratteristiche igieniche particolari e proprietà favorevoli alla salute. Le acque minerali naturali si distinguono dalle ordinarie acque potabili per la purezza originaria e sua conservazione, per il tenore in minerali e/o altri costituenti e per i loro effetti.

Secondo la legge italiana espressa nel R.D.28.IX.1924: sono considerate acque minerali quelle che vengono adoperate per le loro proprietà terapeutiche od igieniche speciali, sia per bibita, sia per altri usi curativi.

L'acqua minerale fa quindi parte delle acque "naturali" che usa l'uomo; la cui composizione-struttura generale può essere così sintetizzata:

I. Elementi presenti:

1. Elementi di massa
 2. Macroelementi
 3. Elementi in traccia (19)
 4. Isotopi degli elementi (17)
- II. Speciazione di ioni (7)
- III. Sostanze organiche
- IV. Struttura dell'acqua

V. Ecc.

Non sono qui considerate le sostanze "inquinanti".

Cercherò di dimostrare che i problemi e le concezioni "scientifiche" collegati alle cure termali erano e sono gli stessi degli altri tipi di cura, quindi anche con gli stessi errori.

Cominciamo con il passato

L'uso dell'acqua, a parte il berla per soddisfare la sete, è pratica assai antica e ad uno studioso derivano difficoltà per una esatta valutazione del suo uso come: rito religioso o per problemi igienici o come mezzo curativo. In realtà, precisazioni si ebbero sin dall'antico; per esempio, i romani chiamavano *Thermae* quelle che noi oggi chiamiamo bagni pubblici e *Balnea* gli impianti curativi che oggi chiamiamo terme. Le Terme di Caracalla non fanno quindi parte della storia della medicina termale. Ai primi tempi dell'impero romano la cura con le acque comincia ad affermarsi in modo più preciso, basata sui concetti della scienza di allora: e si fanno distinzioni (chimiche e fisiche) sul contenuto delle acque minerali e nella interpretazione dei risultati (a seconda che i medici fossero dogmatici, empirici, metodici).

In quell'epoca, l'acqua era considerata per le sue qualità fisiche e poco per la sua composizione chimica; in seguito iniziò l'identificazione di taluni aspetti qualitativi, valutati soprattutto attraverso i sensi. Per es. le acque (come gli altri medicinali) agivano eliminando i cosiddetti umori peccanti. Anche oggi, pure gente di cultura elevata e forse qualche medico, crede ancora a questo meccanismo. Vitruvio diceva che le acque che noi oggi chiameremo minerali: *humores vitiosus pellunt*, ed ancora che gli *ex-voto* erano più numerosi nei templi vicino ai *balnea* non perchè le guarigioni fossero determinate dagli dei (naturalmente anche allora c'erano i miracoli), ma perchè erano determinati dall'uso delle acque minerali.

Nel Rinascimento, fu soprattutto Paracelso (1493-1541), che pose i problemi biologici su base chimica e lo sviluppo delle tecniche di analisi portò al concetto di Jatrochimica anche per valutare composizione ed effetti delle acque minerali. Il desiderio e la necessità di conoscerne la composizione non è quindi un fenomeno del nostro tempo. Già allora cominciarono a porsi taluni problemi: se l'analisi chimica fosse sufficiente a spiegare le proprietà curative di un'acqua; problemi che esistono ancora oggi dopo la scoperta dei gas nobili, degli elementi in traccia, della radioattività, degli isotopi e, secondo me, si porranno sempre di più nel 2000, con lo studio della "struttura" dell'acqua. Altra questione, viva per certi aspetti ancor oggi, è quella già ricordata se sia possibile riprodurre artificialmente un'acqua minerale e tutte le sue proprietà farmacologiche, biologiche, cliniche (13).

Sydenhan (1624-89) scriveva che l'analisi chimica delle acque minerali era in grado di fornire precise indicazioni sull'uso curativo di esse deducendo che - niente di nuovo sotto il sole - le acque stesse potevano essere composte artificialmente senza differenza da quelle naturali.

L'Accademia di Francia, nel XVII secolo, richiedeva un numero enorme di dati fisici, chimici, clinici ed anche amministrativi, per quello che oggi chiamiamo riconoscimento di un'acqua minerale. La medicina termale era insegnata nelle Università. Nel secolo XVIII inizia la costruzione di locande ed alberghi vicino alle terme. Nel XIX secolo compaiono i primi trattati di Idrologia medica e aumentano le pubblicazioni sull'argomento. Lo storico Pazzini ne ricorda 2.500 di 145 autori nella seconda metà dell'800. Nel nostro secolo è comparso e si è sviluppato l'impiego delle cure termali nell'ambito delle assicurazioni sociali pubbliche (il termalismo sociale fu l'antesignano della medicina sociale). Oggi questo aspetto non è considerato con occhio favorevole.

Presente - Stato dell'arte - della medicina termale

Oggi le modalità generali di studio di un mezzo di cura termale per il riconoscimento della qualifica di "minerale" sono:

Analisi completa della composizione.

Studio delle azioni biologiche.

Studio delle azioni farmacologiche: farmacologia sperimentale e clinica

Studio degli effetti terapeutici

Valutazione delle indicazioni curative

Analisi delle applicazioni nella pratica clinica

Valutazione statistica dei risultati clinici ottenuti

Classificazione delle acque minerali

E' un problema antico. Possono essere classificate in maniera diversa a seconda che si considerino come parametro le proprietà terapeutiche od igieniche speciali, oppure le caratteristiche chimiche, chimico-fisiche.

In base alla definizione che considera le acque minerali come curative, una classificazione ideale dovrebbe rispondere a principi terapeutici. Ne sono state proposte da Guidi (1938): acque diuretiche, purgative, antiflogistiche o risolventi, ricostituenti; da Pisani (1956): acque stimolanti, sedative, risolventi, ricostituenti; e più recentemente da Federici (1979): acque diuretiche stimolanti e/o equilibranti, purgative, antiflogistiche risolventi, toniche ricostituenti, depurative-disintossicanti. A parte la necessità di adeguamento e di verifica della terminologia nell'ottica della farmacologia contemporanea, anche tali classificazioni, in definitiva, considerano l'effetto curativo prevalente e fanno riferimento ad una «precedente» classificazione chimica.

Riguardo alla concentrazione salina si fa riferimento al residuo fisso ottenuto a 180°C (Marotta e Sica); in base alla sua quantità per litro le acque minerali si distinguono in:

Acque oligominerali: con residuo non superiore a mg 200/L.

Acque mediominerali: con residuo superiore a 200 mg/l e inferiore a g l/L.

Acque minerali (propriamente dette): con residuo superiore a g l/L

Tale classificazione non deve generare confusione: essa riguarda il contenuto «in minerali» dell'acqua minerale; pertanto anche le acque oligominerali e le mediominerali sono per la legge italiana «acque minerali», essendo usate per le loro proprietà terapeutiche o igieniche speciali.

Riguardo alla composizione salina, pur tenendo conto di quanto è stato detto a proposito della struttura dell'acqua e delle soluzioni e dell'importanza degli elementi in traccia, riteniamo che una classificazione chimica che valuti i componenti più importanti sia ancora oggi utile. Concettualmente, in termini di farmacologia generale, lo studio della composizione chimica delle acque minerali corrisponde alla farmacognosia. I criteri di classificazione chimica considerano in primo luogo la presenza di un anione preponderante quantitativamente; questo criterio consente di distinguere:

se prevale l'anione bicarbonato, (HCO₃): acque bicarbonate;

se prevale l'anione solfato, (SO₄)²⁻: acque solfate;

se prevale l'anione cloruro, (Cl): acque clorurate o salse;

se prevale l'anione solfidrile, (SH): acque solfuree; ecc.

La caratterizzazione chimica è completata dal catione prevalente. In genere si tratta di cationi alcalini (Li, Na, K, Rb, Cs, Fr) o alcalino-terrosi (Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra) con prevalenza di Ca, Mg, Ra.

La classificazione di *Marotta e Sica* è riportata nella tabella 1.

1) ACQUE DA BIBITA	
I. Acque Oligo-Minerali (Residuo a 180° non superiore a 0,200°/°°)	
II. Acque Medio-Minerali (Residuo a 180° superiore a 0,200°/°° inferiore a 1,00°/°°)	
A) Salse	1. Salse 2. Salso-solfato-alcaline 3. Salso-solfato-alcantino-terrose 4. Salso-bromo-iodiche 5. Salso-iodiche-solfato-alcaline 6. Salso-iodiche-alcantino-terrose
B) Solfuree	1. Solfuree 2. Solfuree-salse 3. Solfuree-salso-iodiche 4. Solfuree-salso-solfato-alcaline
III. Acque Minerali (Residuo a 180° superiore a 1°/°°)	C) Arsenicali-ferruginose 1. Arsenicali 2. Arsenicali-ferruginose
D) Bicarbonate	1. Bicarbonato-alcaline 2. Bicarbonato-alcantino-terrose 3. Bicarbonato-solfato-alcantino 4. Bicarbonato-solfato-alcantino-terrose
E) Solfate	1. Solfato-alcaline 2. Solfato-alcantino-terrose

segue

2) ACQUE DA BAGNO		
I. Acque fredde (temperatura non superiore a 20°C)	A) Salse	1. Salse 2. Salso-bromo-iodiche
	B) Solfuree	1. Solfuree 2. Solfuree-salso-bromo-iodiche
	C) Bicarbonate	1. Bicarbonato-alcaline 2. Bicarbonato-alcantino-terrose
II. Acque ipotermali (temperatura tra 20° e 30°C)	A) Salse	1. Salse 2. Salso-solfato-sodiche
	B) Solfuree	1. Solfuree 2. Solfuree-salso-bromo-e iodiche
	C) Bicarbonate	1. Bicarbonato-alcaline 2. Bicarbonato-alcantine-bromo-iodiche 3. Bicarbonato-alcantino-terrose
III. Acque termali (temperatura tra 30° e 40°C)	A) Salse	1. Salse 2. Salso-solfato-alcantine
	B) Solfuree	1. Solfuree 2. Solfuree-salso-bromo-iodiche
	C) Solfate	1. Solfato-alcantine 2. Solfato-alcantine-terrose
IV. Acque ipertermali (temperatura superiore a 40°C)	A) Salse	1. Salse 2. Salso-bromo-iodiche
	B) Solfuree	1. Solfuree 2. Solfuree-salso-iodiche
	C) Bicarbonate	1. Bicarbonato-alcantine 2. Bicarbonato-solfato-alcantino-terrose
	D) Solfate	1. Solfato-alcantine 2. Solfato-alcantino-terrose

Tabella 1. Classificazione italiana delle acque minerali. [Marotta e Sica: *Annali di Chimica applicata*. Vol. 19 fasc. 12 (1929). Vol. 23 fasc. 6 (1933)].

Per le acque minerali imbottigliate va ricordato il decreto del Ministero della Sanità del 1 febbraio 1983 riguardante le nuove norme per le etichette delle acque minerali (Gazzetta Ufficiale 10-2-1983, n. 40), vista la direttiva CEE in materia di riavvicinamento delle legislazioni degli Stati membri della Comunità europea sulla utilizzazione e la commercializzazione delle acque minerali naturali. Contiene, fra l'altro, all'art. 2:

Possono inoltre essere riportate una o più delle seguenti indicazioni, concernenti il contenuto in sali delle acque minerali naturali:

- 1) «oligominerale» o «leggermente mineralizzata», se il tenore di questi, calcolato come residuo fisso, non è superiore a 500 mg/L;
- 2) «minimamente mineralizzata», se il tenore di questi, calcolato come residuo fisso, non è superiore a 50 mg/L;
- 3) «ricca di sali minerali», se il tenore di questi, calcolato come residuo fisso, è superiore a 1500 mg/L;
- 4) «contenente bicarbonato», se il tenore di bicarbonato è superiore a 600 mg/L;
- 5) «solfata», se il tenore dei solfati è superiore a 200 mg/L;
- 6) «clorurata», se il tenore di cloruro è superiore a 200 mg/L;
- 7) «calcica», se il tenore di calcio è superiore a 150 mg/L;
- 8) «magnesiaca», se il tenore di magnesio è superiore a 50 mg/L;
- 9) «fluorata», o «contenente fluoro», se il tenore di fluoro è superiore a 1 mg/L;
- 10) «ferruginosa» o «contenente ferro», se il tenore di ferro bivalente è superiore a 1 mg/L;
- 11) «sodica», se il tenore di sodio è superiore a 200 mg/L;
- 12) «indicata per le diete povere di sodio», se il tenore di sodio è inferiore a 20 mg/L.

Riguardo alla temperatura le acque minerali vengono suddivise in: acque fredde: con temperatura alla scaturigine inferiore a 20°C; acque calde o termali: con temperatura superiore a 20°C, suddivise in:

- ipotermali con temperatura tra 20° -30°C;
- omeotermali con temperatura tra 30° e 40°C;
- ipertermali con temperatura superiore a 40°C.

La medicina termale è parte intrinseca della medicina e, pertanto, si è adeguata alle caratteristiche fondamentali della medicina contemporanea (9, 10). Ad alcune di esse si farà riferimento. La nostra specializzazione non si ispira a concetti collegati al riduzionismo o alla parcellizzazione dell'organismo e/o della personalità umana; fa riferimento ad una modalità curativa (16).

Criteri generali della cura termale

- deve essere guidata dai momenti eziopatogenetici delle affezioni che la richiedono;
- deve essere prescritta dopo una diagnosi clinica esatta, completa ed il più possibile precoce;
- deve tenere conto della particolare reattività di ogni individuo, specialmente degli anziani;
- deve rispondere al requisito della adeguata prescrivibilità e attuabilità e quindi considerare:
 - durata del periodo di cura, che può essere lungo se prescritto a scopo preventivo o riabilitativo;
 - assenza di tossicità ed effetti indesiderati;
 - necessità di attuare la cura a dosi capaci di indurre efficacia (dosi ridotte non sono efficaci e non diminuiscono gli effetti collaterali indesiderati; ciò vale anche nell'anziano);
 - deve essere ripetutamente controllata ed i risultati giudicati con i moderni criteri di valutazione dei farmaci;
 - possibilità di trattamenti termali per curare patologie contemporaneamente presenti nel singolo curando;
 - possibilità di associare cure termali e fisioterapia;
 - necessità di maggiori attenzioni per le controindicazioni negli anziani;
 - necessità di particolari attenzioni per il ricambio idro-salino;
 - possibilità di associare gli aspetti ecologici e climatici favorevoli.

Nella facoltà di Medicina e Chirurgia abbiamo rapporti consolidati con la medicina interna, igiene, microbiologia, storia della medicina, statistica e con le materie specialistiche con cui le cure termali hanno attinenza: otorinolaringoiatria, pneumologia, reumatologia, gastroenterologia, dermatologia, ginecologia, nefrologia, urologia, gastroenterologia e molte altre.

In altre Facoltà abbiamo interessanti relazioni con le discipline dedicate alla chimica, geologia, informatica, teoria dei sistemi, con quelle che riguardano ingegneria, architettura, urbanistica, merceologia, economia e commercio, giurisprudenza, sociologia, ecc.

In alcuni casi si tratta di relazioni dirette per materie che vengono insegnate nella Scuola di Specializzazione. In altri casi si tratta di rapporti culturali, tecnici, sociali.

Con il termalismo hanno rapporti politico-amministrativi i Ministeri della Ricerca scientifica ed istruzione universitaria, della Sanità, Industria, Agricoltura, Turismo. In ambito regionale, almeno gli assessori alla Sanità all'Industria, al Turismo.

Alle cure termali sono interessati oltre il S.S.N., l'INPS, l'INAIL, la Sanità militare, alcune mutue, alcune Assicurazioni, ecc. C'è, infine, una quota di cittadini che pratica le cure termali a proprie spese.

Concetto positivo di salute e fenomeni collegati alla sua accettazione e diffusione

Oggi è accettato il concetto di salute “positiva” espresso nella definizione dell’O.M.S.: “la salute è uno stato di benessere fisico, mentale e sociale e non consiste soltanto nell’assenza di malattia o di infermità. Il possesso del miglior stato di salute che ciascuno di noi è capace di raggiungere costituisce uno dei diritti fondamentali di tutti gli esseri umani”.

Si parla anche di qualità della vita considerata una situazione (un “sistema”) che dipende, almeno, dall’interazione e dalla integrazione di: stato di salute fisica, mentale, sociale; qualità dell’ambiente (quindi dell’atmosfera e del clima); qualità e quantità dell’economia individuate e generale (23). I progressi sul concetto di salute hanno inoltre prodotto sia mezzi che bisogni - abitudini ai quali si dà il nome di “stile di vita”, le cui variazioni negative non sono facilmente calcolabili, anche se sono certamente importanti (CREPET). Le questioni sulla qualità della vita sono anche collegate ad un argomento sempre più di moda in medicina, compreso il nostro settore: la riabilitazione (14, 15). Purtroppo se ne trascura spesso l’esatta impostazione scientifica.

Metodi e metodologie nuovi

Molti di quelli che si interessano di medicina termale e termalismo, ricercatori, medici, industriali, politici, spesso dimenticano il rinnovarsi continuo dei riferimenti logici ed epistemologici e della necessità di impiegare nuove conoscenze indispensabili, anche nel nostro settore, per impostare le ricerche, raccogliere i dati ottenuti e valutarne i risultati. Poiché non voglio essere creduto sulla parola, ricordo alcuni di questi nuovi aspetti, anche se so bene che i non addetti ai lavori, me compreso, sono concetti difficili; fra essi: vari tipi di logica, moderni aspetti della fisica (quantistica, della complessità, ecc.), semantica tarskiana, processi stocastici, analisi decisionali, intervalli di confidenza, meta-analisi, algoritmi, teorema di Godel, linguaggio Prolog, teorema di Bayes, dinamica lineare e non lineare, sistemi e teoria dei sistemi, teoria delle catastrofi, frattali, attrattori, le continue varianti della valutazione statistica dei risultati, ecc. E’ doveroso ricordarli per sottolineare che ormai anche essi fanno parte dei fondamenti della ricerca scientifica di base,

applicata; sperimentale, clinica, epidemiologica, ecc. Naturalmente anche essi si rinnovano in continuazione (1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 21, 22, 25, 26).

Quanto ora detto ha importanza fondamentale per la valutazione statistica dei risultati anche in medicina termale. Il momento in cui viviamo è caratterizzato dal notevole sviluppo dell'analisi statistica. E' però probabile che i valori di significatività (definiti p) che oggi accettiamo, saranno rivisti. Già dobbiamo saper valutare se la significatività statistica rilevata con un mezzo terapeutico, rispetto al placebo, ad un altro mezzo terapeutico, o a nessun trattamento sia ancora clinicamente importante (9, 27).

Va pure valutata la cosiddetta "potenza dell'esperimento", ciò quale sia il livello di differenza che le metodiche di ricerca impiegate sono in grado di mettere in evidenza (per esempio quelle sulla qualità della vita).

Scoperte di nuove tecnologie

Gli studi clinici e scientifici con le acque minerali hanno sempre tenuto conto delle rinnovate e/o mutate modalità della ricerca, anche se è vero che, come è stato detto, i criteri di analisi e di valutazione non debbono essere considerati immutabili. Nel nostro settore non mancano ricerche eseguite con tecniche ad altissimo livello; per es. per lo studio dei fanghi abbiamo impiegato: analisi termogravimetrica, analisi termica differenziale, colorimetria differenziale di scorrimento, spettroscopia di riflettanza, spettroscopia ai raggi X, risonanza magnetica nucleare, cromatografia gassosa, cromatografia liquida ad alta risoluzione gassosa, cromatografia a spazio di testa, ecc. (8). Per esempio, nello studio della reumatoartropatie sono stati valutati indici neuro-umoral (come i peptidi oppioidi) e parametri connessi con le manifestazioni flogistiche, oltre alle consuete valutazioni cliniche. Nelle ricerche di fisiopatologia dell'apparato uropoietico si è accresciuta la possibilità del dosaggio di sostanze definite come inibitrici della cristallizzazione.

L'ecografia consente di valutare il comportamento delle vie escrettrici urinarie e della colecisti sotto l'azione delle cure idropiniche. In fisiopatologia gastroenterica sono impiegati, oltre alla endoscopia digestiva, il monitoraggio del pH e di enterormoni (gastrina, secretina, somatostatina, ecc.); l'uso del tecnezio radioattivo consente di studiare il tempo di transito gastro-intestinale (Stanguellini). La gascromatografia e la cromatografia in fase liquida aprono nuovi orizzonti per lo studio delle modificazioni e della tendenza alla nucleazione della bile colecistica; in questo settore sono in corso studi anche con la risonanza magnetica nucleare. Ritengo che non convenga in

medicina termale e nel termalismo impegnare una battaglia di retroguardia che salvaguardi quanto di praticabile e di utile rimane nella tradizione (20).

E' un errore grave trascurare la funzione guida della ricerca scientifica.

Le prospettive future di auspicabile, rapida realizzazione sono almeno le seguenti: snellire le procedure amministrative per la concessione delle cure termali, concessione di più tipi di cura termale nello stesso ciclo di cura; aumento della durata del ciclo di cura; consentire più cicli di cura in un anno; realizzazione di ospedali o sanatori termali; superspecializzazione di una qualche pratica crenoterapica nell'ambito della attività polispecialistica della Stazione termale; costante ammodernamento delle strutture termali, costruzione di nuove strutture termali.

Valutazione dei risultati terapeutici

Per la valutazione dei risultati le modalità di base debbono essere identiche a quelle impiegate per i farmaci (v. tab. 2). Si debbono quindi analizzare i seguenti classici criteri, anche se con ottiche sempre nuove.

1. Efficacia

Sul suo significato ancora si discute; penso che possa essere accettato quello che considera efficace un procedimento curativo se sono stati ottenuti gli effetti per i quali era stato attuato.

2. Rapporto beneficio/rischio

La valutazione moderna della qualità della vita è molto importante, perchè potrebbe dare impostazioni nuove e ancor più favorevoli nel settore delle cure termali al rapporto beneficio/rischio.

3. Rapporto costo/beneficio

Il rapporto costo/beneficio del termalismo deve essere considerato:

- in assoluto
- rispetto agli ospedali e ad altri centri di cura (compresi quelli per la riabilitazione)
- rispetto ai valori etici,
- considerando il termalismo come fattore di sviluppo (v. in seguito)

<p>Tipo di malattia: acuta cronica tendenza spontanea alla guarigione recidivante</p> <p>Scopo della cura termale: prevenzione cura riabilitazione</p> <p>Criteri di valutazione diretta: parametri biologici criteri clinici: - soggettivi - obiettivi</p> <p>criteri clinico-terapeutici - uso di altri farmaci - numero ed intensità degli episodi ricorrenti, ecc.</p> <p>Criteri di valutazione indiretta: assenteismo: - professionale - scolare modificazione della classe di invalidità consumo di farmaci nei periodi successivi alle cure termali utilizzo di altre prestazioni mediche</p> <hr/> <p><i>Validità della significazione statistica</i></p>
--

Tabella 2. Valutazione terapeutica (Messina e Grossi).

Previsione dei possibili risultati

Come per tutti gli altri mezzi di cura, un elenco più o meno completo comprende:

- guarigione della malattia;
- miglioramento della malattia;

- scomparsa o attenuazione dei sintomi;
- prevenzione dell'aggravamento della malattia (complicazioni);
- prevenzione della comparsa di altre malattie;
- prevenzione da fattori eziopatogenetici;
- "accettazione" della malattia;
- recupero funzionale (riabilitazione);
- influenze psicologiche.

Già oggi e sempre più nel futuro è indispensabile valutare i problemi che derivano dal rapporto con l'Europa (Unione europea) e con tutti gli altri Paesi europei e no.

A. Considerazioni di base

- definire la posizione delle cure termali in Italia e quindi i cosiddetti "accordi" e "convenzioni";
- riguardo ai possibili scambi di curandi, ricordare che in linea teorica è operante la cosiddetta carta di Strasburgo per lo scambio di curandi; credo che non sia mai stata applicata.

B. Valutare l'impatto con differenti mentalità

- medico scientifiche e amministrative;
- anglo-sassone (in progressiva estensione: indifferenza: Regno Unito, Olanda, Paesi scandinavi, parte della Germania)
- latina: paesi latini; tenere conto della progressiva influenza della mentalità anglo-sassone;
- dei paesi dell'Est: la cura termale dura più a lungo, ci sono ospedali termali talvolta con extra-popolazioni dubbie; ci sono posti molto belli, altri meno belli, tuttavia tecnicamente e scientificamente forse inferiori a noi;
- per la scelta di motivazioni, anche promozionali (salute, turismo, salutismo): non conviene accettare di far promozione per "tecniche" che possono essere praticate anche o più facilmente altrove, anche all'Estero (le Terme italiane non debbono essere il cavallo di Troia dell'entrata del "salutismo").

Quali concorrenze si determinano?

E' giusto che per certe promozioni si interessino strutture amministrative istituzionalmente destinate alla "salute"?

C. Libera circolazione dei capitali

Notevole importanza assume anche la considerazione della circolazione dei capitali dall'Italia e verso l'Italia tanto più se si considera cosa è successo per le acque minerali in bottiglia.

Ritengo che la Medicina termale ed il termalismo possano essere considerati fattori di sviluppo e gli obiettivi sono:

miglioramento della qualità della vita di tutti gli uomini;

sviluppo economico;

sviluppo culturale;

attenuazione delle disuguaglianze sociali: si pensi al cosiddetto termalismo sociale e a quanto operato in questo settore anche dall'INPS, dall'INAIL, ecc. (sembra purtroppo che la soppressione o riduzione di taluni aspetti quali-quantitativi siano indispensabili all'economia nazionale).

Uno schema esplicativo dovrebbe esprimere riguardo al singolo individuo: miglioramento della sua salute, direttamente (prevenzione, cura, riabilitazione) e indirettamente (valutazione complessiva dei problemi terapeutici, istruzione sanitaria nelle terme, ecc.).

Riguardo alle attività umane: miglioramento dello stato economico direttamente (aumento del reddito indotto) e indirettamente, attraverso il miglioramento e/o il ripristino del benessere e della qualità della vita. E inoltre l'accrescimento dei valori culturali derivanti dai rapporti con altri individui di diversa estrazione regionale e culturale, dalla migliore utilizzazione del "tempo libero", ecc.

Dai vantaggi al singolo individuo derivano profitti alla comunità per il miglioramento dello stato di salute e del benessere generale; per lo sviluppo economico indotto dalla effettuazione delle cure termali e dai risultati che ne derivano; dalla crescita culturale, ecc.

Forse il problema delle cure termali è giunto ad un punto cruciale che impone talune scelte:

- si vuole che le cure termali abbiano, con varie modalità, il contributo del S.S.N.?

- si vuole che le cure termali e quanto ad esse attiene, continuino a far parte della medicina?

In definitiva, la cura con le acque minerali ha sempre avuto, nello svolgere dei secoli, rapporti con la medicina ed i relativi livelli scientifici. Ancora oggi, punto cruciale di quanto attiene alle cure termali è il mantenimento di un livello elevato di ricerca scientifica e clinica, soltanto così si potrà continuare il dialogo con scienziati e ricercatori di altri settori della medicina e soddisfare le esigenze etiche e culturali dei medici che le prescrivono.



“Terme” di Caracalla: Mosaico romano.



Acqui Terme. Fonti della “Bollente” sgorganti sul luogo delle terme romane.

Medicina Termale e Malattie Reumatiche

Le cure termali delle reumoartropatie (tab. 1) si fondano sull'uso di particolari mezzi naturali conosciuti anche come peloidi che in Italia sono rappresentati quasi esclusivamente dai fanghi e di acque minerali usate per bagni in vasca, in piscina e sottoforma di docce (1, 7, 28). Nell'ambito dei mezzi naturali adoperati per la cura delle artropatie sono annoverate anche le grotte naturali (tab. 2).

Il valore terapeutico del calore applicato al corpo è noto da molti secoli. La balneoterapia è probabilmente il metodo più vecchio e le numerose testimonianze storiche pervenuteci dimostrano inequivocabilmente come questa pratica fosse molto usata già nei tempi antichi in particolare in quelle con-

Artrosi primitiva e secondaria, localizzata o generalizzata Spondilite anchilosante e altre spondiloartriti sieronegative Artrite reumatoide (solo in casi particolari) Artriti microcristalline (gota, condrocalcinosi, ect) Reumatismi extraarticolari: - generalizzati: reumatismo fibromialgico - localizzati: periartrite della spalla e dell'anca, tendiniti, borsiti, entesiti, etc Sindromi canalicolari (del tunnel carpale, tarsale etc.) Sequela post-traumatiche
--

Tabella 1. Artropatie in cui sono indicate le cure termali.

Fanghi Bagni (in vasca, in piscina, con idromassaggio) Docce Grotte naturali
--

Tabella 2. Principali mezzi termali utilizzati nelle reumoartropatie.

dizioni che comportavano un interessamento sintomatologico dell'apparato muscolo scheletrico.

Anche se i cultori della terapia termale sono d'accordo nel ritenere che il calore induca una riduzione del dolore ed un miglioramento della funzione dell'apparato locomotore, rimane ancora oggi poco conosciuto il meccanismo d'azione attraverso il quale essa svolge la sua attività terapeutica. Pur tuttavia, le ricerche rivolte soprattutto allo studio del meccanismo d'azione della fangobalneoterapia, sembrano dimostrare che gli effetti benefici osservati possano essere ricondotti a modificazioni biologiche che si determinano durante il trattamento termale.

I risultati che si possono registrare con questa pratica terapeutica non sono dovuti esclusivamente all'aumento di temperatura che si determina dopo l'applicazione del mezzo termale, ma anche agli effetti benefici derivanti dagli altri componenti del fango che sono l'acqua minerale con i componenti ionici in varia concentrazione in essa disciolti e la quota organica rappresentata dal cosiddetto *humus*, derivante dall'attività biologica di microrganismi e alghe che si sviluppano rapidamente e ampiamente nel materiale inorganico d'origine.

Il fango maturo, pronto per l'uso terapeutico, è un mezzo caldo-umido che presenta delle caratteristiche di omogeneità e plasticità che gli consentono di aderire in modo uniforme alla cute e di mantenere a lungo la sua temperatura negli strati più interni impedendo altresì importanti variazioni termiche del fango stesso in virtù della sua elevata capacità termica.

L'organismo, per effetto dello stress termico, modificando il circolo ematico superficiale determina una vasodilatazione che incrementa l'apporto di sostanze nutritive e attiva nel contempo l'allontanamento delle sostanze cataboliche. Alla fine di una fangatura la temperatura cutanea aumenta di qualche grado e successivamente anche quella corporea (fino a 37.5°C). È stato calcolato che alla fine di una singola fangatura l'individuo può perdere fino a 600-800 cc di acqua e fino al 3-5% di sodio. Infatti, le variazioni della temperatura e del circolo ematico comportano anche scambi elettrolitici attraverso una intensa sudorazione senza evaporazione, che riduce la dispersione di calore. Molte reazioni biologiche possono essere ricondotte proprio alle variazioni elettrolitiche transmembrana. Infatti, durante l'applicazione di calore è dimostrabile un passaggio di ioni attraverso la cute, in particolare attraverso i follicoli piliferi e le ghiandole sudoripare, che non potrebbe realizzarsi se nella composizione del fango non fosse presente acqua minerale con diversa composizione e contenuto di ioni.

Accanto a questi effetti l'organismo mette in atto altri meccanismi che implicano una stimolazione ipofisaria e cortico-surrenalica. Alcuni studi hanno documentato che alla fine del ciclo di fangatura si determina un aumento dei 17 chetosteroidi urinari, mentre altri hanno messo in evidenza un aumento della concentrazione plasmatica di beta endorfina (9), che compor-

terebbe un aumento della soglia del dolore che spesso si manifesta durante la terapia termale. Oltre a questo effetto analgesico fugace, è stato ipotizzato che la ridistribuzione di beta endorfina che si verifica verosimilmente a livello del SNC, in particolare nell'ipotalamo, determinerebbe anche un aumento della soglia di stimolazione del centro termoregolatore rendendo meglio tollerabile lo stress termico. Infatti non è pensabile che gli effetti benefici, che si osservano a distanza dal termine di un ciclo di fangobalneoterapia, possano essere ascritti solo alle variazioni della concentrazione plasmatica di beta endorfina; è da ritenersi piuttosto che essi siano in relazione con la riduzione delle contratture muscolari antalgiche e con il miglioramento del trofismo tissutale. Tenuto conto infatti che un ciclo di cura termale comprende in media 12 fanghi e 12 bagni attuati in 15 giorni è possibile tuttavia che gli aumenti ripetuti, anche se transitori, della beta-endorfina possano comportare un progressivo miglioramento della sintomatologia articolare e muscolo-tendinea. Questi effetti attribuibili all'effetto analgesico rendono meglio tollerabili le altre pratiche terapeutiche (bagni, massaggi, chinesioterapia) che di norma completano il ciclo di cura termale. Si prospettano inoltre interessanti correlazioni tra beta-endorfina, ACTH e sistema immunitario.

Recettori specifici per la beta-endorfina sono stati scoperti in alcune sottopopolazioni linfocitarie e nel complesso terminale della cascata del complemento (15, 25). D'altro canto sia la beta endorfina che l'ACTH possono essere prodotti anche dai linfociti e interferiscono, alle concentrazioni plasmatiche che sono misurate durante lo stress, con la funzione T linfocitaria (27). Noti sono gli effetti dell'ACTH sulla diminuzione del ricircolo dei T linfociti, così come quelli della beta endorfina che influenza l'attività delle Natural Killer e potenzia l'attività dei T suppressor (20, 26). Queste azioni fanno prospettare l'ipotesi che la beta endorfina e l'ACTH determinino anche effetti immunomodulatori (25) e questo dato appare di particolare rilievo nei pazienti affetti da patologia reumatica in cui spesso sono documentabili alterazioni del sistema immunitario. E' tuttavia da segnalare che questa suggestiva ipotesi necessita di conferme, tenuto conto che alcuni autori in uno studio su volontari sani non hanno potuto dimostrare alcuna influenza della fangobalneoterapia sui livelli di linfociti circolanti e delle diverse sottopopolazioni (6).

Modifiche di altri ormoni (FSH, LH, ACTH, prolattina etc.), che si autolimitano al cosiddetto periodo di reazione al fango, sono spesso associate a variazioni che riguardano un aumento più duraturo di altre sostanze endogene quali ad esempio la calcitonina, che tra l'altro può contribuire a migliorare la sintomatologia dolorosa per il suo effetto analgesico (5).

La balneoterapia in vasca, che segue immediatamente la fangoterapia, unisce agli effetti analgesico, miorilassante e sedativo legati al calore, quello dovuto all'assorbimento di alcuni gas o di ioni disciolti nell'acqua termale. A

tale scopo in alcune stazioni termali viene di solito aggiunta in vasca una certa quantità di ozono, che per un effetto stimolante sull'apparato circolatorio ed in generale sul metabolismo cellulare, contribuisce al miglioramento del trofismo dei tessuti. Gli effetti benefici registrabili nel corso della terapia termale non possono tuttavia essere ascritti esclusivamente all'effetto calore.

Alcune ricerche hanno messe in evidenza che altre fonti di calore (diatermia a microonde e a onde corte, ultrasuoni) non sarebbero infatti in grado di determinare effetti sovrapponibili all'uso del fango maturo. Le ricerche di Cima e coll. (5) hanno inoltre messe in evidenza che l'applicazione di fango giovane (non ancora maturo) o decrepito (preparato da circa 18 mesi), per non corretta maturazione da assenza di rimescolamento delle vasche che ne impedisce l'arricchimento di sostanze di natura lipidica, non determina incremento della beta endorfina e dell'ACTH che tipicamente si osserva tra 2 e 10 minuti dall'applicazione del fango maturo (preparato da 5-6 mesi) (10), anche se si può registrare la graduale e persistente liberazione di prolattina. D'altronde l'aumento di quest'ultima è da considerare una risposta aspecifica, manifestandosi durante ogni stress emozionale e fisico indipendentemente dalla sua entità. L'assenza di variazioni significative riscontrate a carico dei livelli plasmatici di altri ormoni indica che il fango non ancora maturo ed il fango decrepito hanno una ridottissima capacità di stimolare le tipiche risposte neuro-endocrine che si osservano dopo applicazione di fango maturo.

Varie ricerche hanno confermato che il calore applicate sulla superficie del corpo determina effetti anche sulle strutture sottostanti. Normalmente nella spalla, ginocchio ed anca del soggetto sano vi è una temperatura che varia tra i 32.6°C e i 32.8°C (12, 13, 16, 21) sovrapponibile a quella che si rileva nella osteoartrosi in fase non flogistica (13); mentre nelle fasi attive della malattia (13,16) sono state rilevate temperature simili a quelle della artrite

	Totale (spalla, ginocchio, anca, caviglia) (°C)	Ginocchio (°C)
Soggetto sano	32.81±0.8	32.6±1.1
Artrosi	33.0±0.9	32.91±0.9
Artrosi attiva	36.0± 1.0	35.2±0.8
Artrite reumatoide	35.9±1.4	35.2±1.6
Artrite postraumatica	35. 1±1.3	35.2±1.4

Nota: le temperature rilevate al ginocchio rappresentano la media di quelle registrate da diversi autori (12,13,16,21,22).

Tabella 3. Temperature intraarticolari nel soggetto sano e in pazienti con malattie dell'apparato locomotore. (Da Oostervald e Rasker 1994; mod.)

reumatoide (tab. 3), condizione clinica caratterizzata da flogosi cronica, in cui sono state registrate al contrario temperature più elevate oscillanti tra 34.1°C e 35.8 °C (35.2~1.6 C°) (12, 13, 16, 22).

È stato dimostrato in volontari sani che applicando calore sulla superficie cutanea con mezzi diversi (paraffina, ect), ad un aumento della temperatura cutanea del ginocchio di 2.4°C corrisponde un incremento della temperatura intraarticolare di 1.4°C; e che l'applicazione di freddo (ghiaccio o spray di azoto), al contrario, induce una riduzione della temperatura cutanea da 16.4°C a 15°C, mentre quella intraarticolare si riduce da 9.4°C a 4.1°C (21, 22). Gli studi che hanno valutato le modifiche del flusso sanguigno durante le applicazioni di caldo e freddo hanno dato risultati contraddittori dal momento che sono stati messi in evidenza talora aumento o diminuzione e tal'altra assenza di effetto. Tuttavia la soglia del dolore appariva aumentata sia con il caldo che con il freddo (2,4), mentre la rigidità dell'articolazione veniva aumentata dal freddo (32) e migliorata dall'applicazione di calore (33).

Vari AA sono concordi nel ritenere che le indicazioni e le controindicazioni a queste cure dipendono principalmente dalle caratteristiche dell'agente termale impiegato, dalla sua temperatura, dalla durata delle singole applicazioni, dagli intervalli tra una applicazione termale e la successiva, dalla durata globale del ciclo di cura. Tuttavia, altri fattori, quali l'età del paziente, le sue condizioni cliniche generali, la eventuale coesistenza di altre condizioni morbose e soprattutto la sua malattia possono condizionarne il risultato. Una serie di criteri che consentono di stabilire la eleggibilità di un paziente per il trattamento termale è stata elaborata con lo scopo di evitare influenze sfavorevoli (8) (tab. 4). Così una indubbia controindicazione è

Condizione clinica	Grado di rilevanza
A Scarsa intensità della flogosi	+++
B Tendenza spontanea alla remissione delle lesioni articolari e paraarticolari	+++
C Malattia poco evolutiva	++
D Superamento della fase iniziale della malattia	++
E Assenza di acuzie nei fenomeni flogistici	++
F Assenza di lesioni articolari e paraarticolari irreversibili	++
G Assenza o lievi fenomeni generali	++
H Buone condizioni generali	+

Tabella 4. Condizioni cliniche che possono influenzare favorevolmente il risultato delle cure termali e loro rilevanza per la scelta di un trattamento più o meno stimolante. (Da Giordano M (8); mod.)

rappresentata dalla presenza di una malattia con flogosi attiva, con tendenza evolutiva e con scarsa tendenza spontanea alla remissione dell'impegno articolare, così come dalla presenza di lesioni articolari e periarticolari irreversibili o da condizioni generali scadute (tab. 5).

L'artrite reumatoide ad esempio è una malattia caratterizzata da una flogosi cronica che nella maggior parte dei casi si manifesta in forma di poliartrite. L'interessamento articolare, caratterizzato da alterazioni anatomiche che comportano talora una notevole alterazione funzionale ed invalidità, si accompagna quasi regolarmente a fenomeni di ordine generale quali febricola, astenia e riduzione del peso corporeo.

Come già indicate in precedenza in presenza di artrite reumatoide attiva sono state registrate temperature intraarticolari massime di 37.4°C e temperature in superficie di 35.6°C con valori medi di 34.1°C e 32.7°C rispettivamente. Gli studi sperimentali nella artrite reumatoide hanno mostrato come l'applicazione di calore aumenti la temperatura a livello della superficie cutanea e dei tessuti superficiali sottostanti, mentre sono controverse le influenze sulla temperatura intraarticolare. L'applicazione di paraffina calda per 25 minuti causa un aumento della temperatura cutanea e un ritardato ma marcato aumento della temperatura intraarticolare. Recenti studi di Oosterveld e Rasker (22) hanno confermato che la temperatura intraarticolare aumenta nel paziente artritico di 1.7°C dopo applicazione di lignoparaffina e che per contro essa diminuisce fino a 3.3 dopo applicazione di ghiaccio. Non sono note invece le influenze dell'applicazione di fango (31), tuttavia è difficile immaginare un differente comportamento.

Studi *in vitro* hanno messo in evidenza inoltre, sia nell'artrite reumatoide che nella osteoartrosi, l'effetto degradante sulla cartilagine di enzimi, quali collagenasi, elastasi, ialuronidasi, proteasi che sono influenzati dalla temperatura corporea. Harris et al (14) hanno messo in evidenza che nell'artrite reumatoide la temperatura di 36°C incrementa l'attività della collagenasi di 4 volte rispetto alla temperatura di 33 °C del soggetto normale. Così è stato dimostrato che in cultura di sinoviociti sia di soggetti

Flogosi attiva Scarsa tendenza alla remissione dell'impegno articolare Malattia evolutiva Presenza di lesioni irreversibili Presenza di fenomeni generali Condizioni cliniche generali scadute

Tabella 5. Controindicazioni all'uso della terapia termale nelle reumoartropatie.

normali che di soggetti con artrite reumatoide l'acido ialuronico aumenta tra i 32 °C e i 39°C, ma per contro si riduce a temperature di 41°C .

Inoltre, la cartilagine articolare oltre i 38°C riduce la metacromasia, la sintesi di proteoglicani con aumento della degradazione delle macromolecole che costituiscono la matrice cartilaginea. Nel cane è stato descritto anche un aumento della lassità legamentosa indotto dalla temperatura. In linea con le succitate ricerche, dunque l'artrite reumatoide rappresenta in generale una controindicazione alla cura fangobalneoterapica poiché le alte temperature possono determinare un danno dell'articolazione. Secondo alcuni, tuttavia, nei casi in cui la malattia, o spontaneamente o per effetto della terapia farmacologica, sia in quiescenza la cura termale può essere indicata con l'obiettivo di ridurre la rigidità articolare, preservare dalle deformità favorendo il trofismo muscolare.

Infatti l'aumentata estensibilità del tessuto collagene alle alte temperature così come la migliorata viscoelasticità del liquido sinoviale potrebbero migliorare la mobilità delle articolazioni (18, 19, 24).

Per quanto riguarda le spondiloartriti sieronegative, in particolare la spondilite anchilosante, sono di solito registrati effetti benefici. Infatti questa malattia in particolare si distingue da altre forme morbose dell'apparato locomotore per la buona sensibilità all'applicazione della crenoterapia esterna, che tuttavia deve essere indicata in momenti favorevoli e deve essere impiegata in modo da non causare una riacutizzazione della malattia o un suo peggioramento.

Le tecniche termali impiegate sono rappresentate principalmente dai bagni specialmente in piscina, le docce e solo in periodi di piena remissione i fanghi. Alcuni AA tuttavia hanno osservato in uno studio non controllato anche in spondilitici con malattia in fase attiva (presenza di dolore notturno, rigidità al risveglio e consumo di analgesici e/o antiinfiammatori non steroidei), un miglioramento significativo della rigidità e della distanza dita-suolo in tutti i pazienti durante il trattamento con fanghi, che persisteva fino a 12 settimane dalla sospensione della cura termale oltre ad una significativa riduzione dell'uso di analgesici e antiinfiammatori non steroidei (29).

Tali risultati sono per la maggior parte in relazione al miglioramento della mobilità della colonna vertebrale e in parte anche di quella delle articolazioni coxo-femorali, quando sono interessate.

In generale è buona regola ripetere i cicli termali nel corso dell'anno e per più anni, poiché è stato ampiamente documentato che in associazione alla terapia farmacologica e fisiochinesiterapica possono contribuire al miglioramento della malattia e alla riabilitazione funzionale.

La osteoartrosi, invece, caratterizzata principalmente da alterazioni della cartilagine articolare e da proliferazione dell'osso subcondrale, cui si associa incostantemente, impegno flogistico della membrana sinoviale, è tra le affezioni reumatiche che più si giovano delle cure termali. La tendenza alla

remissione spontanea della sintomatologia dolorosa e la scarsa evolutività della malattia costituiscono una importante indicazione alla cura crenoterapica esterna. Essa non è controindicata neppure quando coesiste una modica flogosi, che di solito non si associa a fenomeni di interessamento generale, quali astenia, febbricola, anemia, calo del peso corporeo e gli indici di flogosi sono abitualmente nella norma. Per le suddette caratteristiche, l'artrosi è una malattia che nelle sue varie localizzazioni, mani, piedi, ginocchia anche, rachide dovrebbe essere trattata con tecniche termali intensive che comportano l'associazione del bagno minerale al fango (7). Le singole applicazioni termali potranno essere molto ravvicinate (12 fanghi e bagni in 15 giorni) senza temere riacutizzazioni della malattia.

Allo stesso modo la fangoterapia risulterà molto utile nei reumatismi extraarticolari. Tra questi segnaliamo l'impegno della spalla soprattutto nella spalla dolorosa semplice e nella periartrite acuta. In queste condizioni sono stati riportati buoni risultati associando alla terapia farmacologica la chinesiterapia. Oltre la fangoterapia sono utili anche i bagni in piscina che consentono di associare esercizi ed il nuoto. Altre affezioni reumatiche, osservate con grande frequenza nella popolazione generale che traggono beneficio dalla fangobalneoterapia sono rappresentate dalle borsiti, tendiniti ed entesiti, che se non migliorano dopo una terapia medicamentosa o applicazioni fisioterapiche possono essere trattate con fanghi; nella fibromialgia invece trova indicazione elettiva la balneoterapia.

Buoni risultati sono stati registrati da diversi autori anche nelle sindromi canalicolari, tanto da far considerare la fangoterapia una valida alternativa alla infiltrazione locale di corticosteroidi (17). Nella sindrome del tunnel carpale (30) è stato osservato un ritardo della comparsa di parestesie dopo applicazione all'avambraccio di una pressione con sfigmomanometro, e la riduzione del numero di risvegli causati dal manifestarsi delle parestesie dolorose alle mani. Altri AA hanno dimostrato che il miglioramento clinico era correlato con il miglioramento dei quadri teletermografici ed ecografici, che si manteneva costante nei 3 mesi successivi (23). E' stato prospettato che tali azioni possano essere in relazione con un effetto antiedemigeno locale ed antinfiammatorio.

Le artriti microcristalline (gota, condrocalcinosi, etc.) quando non siano in fase acuta o ricorrano fasi croniche con flogosi persistenti rappresentano una ulteriore indicazione delle cure termali. Se le cure, che utilizzano i farmaci uricosurici e gli inibitori della sintesi dell'acido urico, hanno migliorato notevolmente la prognosi dell'artropatia uratica e in generale della gotta, esse non hanno tuttavia limitato il campo di applicazione delle cure termali, che oggi hanno assunto piuttosto un ruolo complementare. Bisogna tuttavia considerare la possibilità che durante l'impiego di crenoterapia esterna può insorgere un accesso acuto di gotta soprattutto nei pazienti affetti di gotta cronica tofacea. In alcune stazioni termali inoltre si usa

associare al trattamento con fanghi la cura idropinica. Questa associazione è molto vantaggiosa in quanto consente di agire contemporaneamente sul ricambio dell'acido urico e sulla artropatia uratica cronica.

Buoni risultati si ottengono con la fangobalneoterapia nelle rigidità articolari post-traumatiche che seguono ad immobilizzazione o ad interventi ortopedici, nelle pseudoartrosi, nelle sequele di fratture, distorsioni, lussazioni. In queste ultime condizioni il fango iperdosato applicate a distanza di qualche settimana dall'evento traumatico seguito da chinesiterapia, può consentire una più rapida ripresa funzionale.

Alcune ricerche cliniche hanno mostrato significativi risultati in termini di efficacia anche nella lombalgia cronica, affezione dolorosa che affligge più del 60% della popolazione europea e nord-americana. Boulangé e coll (3) hanno recentemente confermato precedenti risultati (11) in uno studio clinico randomizzato che la cura termale (bibita, fango, bagno con idromassaggio per 6 giorni a settimana /3 settimane) paragonata al trattamento medicamentoso abituale induce effetti benefici sia a breve che a lungo termine (>6 mesi). Gli AA suggeriscono che un trattamento globale (acqua minerale e tecniche termali) rappresenta una valida alternativa al trattamento medicamentoso in termini di miglioramento della incapacità funzionale, o quando la comparsa di effetti indesiderati agli antiinfiammatori ne controindica l'uso.





Acqui Terme: Archi dell'acquedotto romano che serviva la città di Acqui.



Acqui Terme: Stabilimento civile delle vecchie Terme.

Medicina termale e fisiopatologia dell'apparato urinario

E' un argomento di grande interesse sul quale esistono numerose osservazioni sin dal secolo scorso. L'idropinoterapia, che consiste nel bere una determinata quantità di acqua minerale in determinate condizioni di temperatura, orario, tempo e ritmo, è la modalità di cura più usata in questo settore. Ha antiche tradizioni di uso e di efficacia clinica e trova indicazione nel trattamento della litiasi urinaria, nelle infezioni delle vie urinarie, in pazienti con recente intervento chirurgico o litotrissia, nella gotta e nell'iperuricemia.

L'impostazione esatta della terapia generale in queste malattie prevede un vero e proprio piano d'azione nell'arco di numerosi anni e forse di un'intera vita. E' in tale piano che, accanto alla somministrazione di farmaci, di interventi chirurgici, di litotrissia, etc., sulla base di una diuresi mantenuta permanentemente elevata con acqua di fonte o con acque minerali, si dovranno prescrivere cicli di cure termali, ripetuti con frequenza e modalità aderenti al singolo caso. Solamente in questa vasta visione terapeutica l'impiego dei mezzi di cura idrologici, come di ogni altro mezzo curativo, sarà espressione di una razionale mentalità terapeutica e non di un più o meno scettico tentativo, in genere sommantesi, in un caotico conglomerato di cure, ad altri tentativi con risultati incerti o, nella migliore delle ipotesi, solo temporaneamente efficaci.

Nella calcolosi urinaria le cure sono sempre indicate a meno che non esistano ostacoli all'eliminazione dell'urina e controindicazioni di carattere generale, cardiopatia scompensata, insufficienza renale, ipertensione arteriosa, gastropatia ulcerosa in fase attiva, insufficienza respiratoria grave, cirrosi epatica, altro.

Le possibilità di successo terapeutico sono accresciute da un'esatta diagnosi di malattia e dalla localizzazione del calcolo.

Le acque minerali utilizzate sono le oligominerali, le bicarbonato-alcaline, le solfato-calciche-magnesiache, le cloruro-sodiche.

Gli effetti favorevoli riguardano aumento della diuresi con diluizione dell'urina e conseguente riduzione della concentrazione dei sali litogeni e quindi della sovrassaturazione urinaria: effetto contrastante la comparsa e l'aggravarsi di talune infezioni batteriche; effetto sul pH urinario; modificazioni degli inibitori della cristallizzazione; effetto meccanico con lavaggio delle vie escretrici urinarie; aumento della motilità ureterale; eliminazione di piccoli calcoli e renella; effetto litolitico; azione preventiva sulle recidive

post-chirurgiche dopo trattamento con litorissia extracorporea e terapia percutanea e ureterorenoscopia.

L'effetto più evidente che segue all'ingestione di acque oligominerali è l'aumento dell'eliminazione urinaria di acqua e soluti, incrementando la diuresi.

Questo deve essere caratterizzato da uno o più dei fenomeni seguenti in rapporto alla singola bevuta o al ciclo di cura, in confronto ad acqua di rubinetto o a soluzione artificiale isoosmotica: eliminazione urinaria di acqua superiore all'acqua ingerita a parità di tempo, eliminazione più rapida dell'acqua ingerita; quest'ultima proprietà va considerata soprattutto in rapporto all'intero ciclo di cura (tabella 1).

- Comparsa dello stimolo minzionale in tempo inferiore rispetto a quello ottenibile con acqua di fonte
- Eliminazione di una quantità di acqua, nello stesso tempo, superiore alla quantità ingerita rispetto a quella ottenibile con acqua di fonte
- Eliminazione di soluti superiore a quanto si realizza con acqua di fonte

Tabella 1. Effetto diuretico.

Calcolosi urinaria

Questi effetti dipendono dai peculiari meccanismi di azione delle acque oligominerali renali; infatti essendo delle soluzioni ipotoniche vengono velocemente assorbite dall'apparato gastroenterico, determinando un'ipotonemia plasmatica a cui consegue, per diluizione, una inibizione della secrezione dell'ormone antidiuretico e quindi riduzione del riassorbimento facoltativo di acqua a livello del tubulo collettore. Inoltre l'aumentata volemia inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone con riduzione del riassorbimento tubulare del Na^+ , verrebbe inoltre attivato il cosiddetto fattore natriuretico atriale. Ricerche cliniche controllate hanno evidenziato la più rapida comparsa dello stimolo minzionale in seguito all'ingestione di acqua oligominerale rispetto all'assunzione di acqua di fonte.

Altre ricerche sono state eseguite sia con test da carico idrico che con terapia idropinica prolungata. Dal confronto dei risultati si è osservato che il gruppo di pazienti che aveva assunto acqua oligominerale presentava sia una maggiore diuresi che un peso specifico urinario minore rispetto a quello trattato con acqua di fonte. In seguito all'ingestione di acqua oligominerale la quantità di urina eliminata supera la quota di acqua ingerita, cosa che non avviene in seguito all'ingestione di acqua di fonte.

E' stata anche osservata, in pazienti trattati con acqua oligominerale, una riduzione dell'osmolarità urinaria. Questa può essere messa in relazione con l'aumento della diuresi e con la diminuzione nelle urine di sostanze osmoticamente attive come azoto ureico e sodio.

La riduzione dell'osmolarità è conseguente, come già detto, alla diluizione del sodio e dell'azoto ureico, ma è anche ipotizzabile una diminuzione della saturazione urinaria di sostanze potenzialmente litogene.

Dato di non poca importanza è che la terapia con acqua oligominerale non porta a modificazioni plasmatiche di elettroliti (Na^+ , K^+ , Ca^{++}) nè, dell'osmolarità plasmatica.

Analizzeremo il comportamento dell'acido urico che gioca un ruolo importante in vari tipi di litiasi renale.

Secondo alcune esperienze l'eliminazione di acido urico aumenterebbe dopo terapia idropinica prolungata.

Altre ricerche hanno evidenziato una riduzione dell'acido urico escreto nelle urine durante la terapia con acqua oligominerale.

Per quanto concerne l'effetto della diluizione urinaria esercitato dalle acque oligominerali essa provoca: riduzione dei sali litogeni e della sovrassaturazione urinaria; riduzione della concentrazione microbica; modificazione del pH urinario e degli inibitori della cristallizzazione (Tabella 2).

La modificazione del pH come fattore favorente la formazione di calcoli riveste importanza soprattutto nella litiasi uratica.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Riduzione della concentrazione dei sali litogeni e quindi della soprassaturazione• Riduzione della concentrazione microbica• Modificazioni del pH• Modificazioni degli inibitori della cristallizzazione |
|---|

Tabella 2. Effetto della diluizione urinaria.

Il pH acido determina l'aumento della forma indissociata scarsamente solubile dell'acido urico, mentre ad un innalzamento del pH urinario consegue un incremento della forma dissociata altamente solubile (ione urato).

Le acque oligominerali possono essere usate in qualsiasi tipo di calcolosi poiché di per sé non provocano variazioni evidenti del pH urinario, tranne forse una leggera alcalinizzazione propria di ogni forma di diuresi.

Tuttavia anche se in alcuni casi è necessaria una certa prudenza, si può essere d'accordo con quanti ritengono che la crenoterapia sposti il pH urinario verso un equilibrio normale al di fuori di zone di precipitazione; ciò vuol dire che le modificazioni apportate dalla cura idropinica sulla composizione delle urine e sulle condizioni delle vie urinarie influenzano il pH molto più che la composizione chimica dell'acqua ingerita per se stessa.

L'idropinoterapia con acque bicarbonate è invece consigliata soprattutto nei casi in cui necessita un più rapido e costante innalzamento del pH urinario.

In ricerche eseguite su soggetti affetti da litiasi renale e su soggetti sani, trattati con acqua bicarbonato-alcalino-terrosa successivamente con un'acqua oligominerale ed infine con acqua di fonte, i valori del pH urinario risultavano aumentati in modo statisticamente significativo solo dopo l'assunzione dell'acqua bicarbonato-alcalino-terrosa.

Nella litogenesi, oltre alla sovrasaturazione dell'ambiente urinario in sali litogeni, un ruolo importante riveste la ridotta escrezione di sostanze dotate di attività inibente nei confronti delle varie fasi di formazione del calcolo: gli inibitori della cristallizzazione (i pirofosfati, i citrati, il magnesio, lo zinco, ecc.) e macromolecole (Tamm Horsfall, nefrocalcina, e altre proteine). Dopo assunzione di acqua minerale la concentrazione degli inibitori della cristallizzazione non viene modificata, solo il magnesio aumenta lievemente.

L'osservazione che acque meno dure garantirebbero una minor protezione dalla nefrolitiasi, potrebbe spiegarsi proprio per il loro scarso contenuto in inibitori.

L'apporto di un'adeguata quantità di acqua minerale determina un incremento del rapporto Mg^{+}/Ca^{++} che si eleva sempre più fino a raggiungere in quattordicesima giornata di trattamento un valore di circa l'80%.

Curhan e coll. hanno effettuato uno studio su 51.529 individui di età compresa fra i 40 e i 75 anni per verificare quale reale peso abbia il calcio introdotto con la dieta nella patogenesi dei calcoli renali. Dai dati è emerso che un più alto introito dietetico di calcio (1326 mg/die) è associato, in modo fortemente significativo, ad una riduzione del rischio di calcolosi renale, rispetto ad un introito medio di 516 mg/die. Le acque meno dure favorirebbero così l'assorbimento dell'ossalato non più complessato al Ca^{++} nel lume intestinale. Le infezioni urinarie possono poi predisporre alla litiasi perché batteri e detriti vanno a costituire il nucleo di aggregazione per la precipitazione di sali di calcio; determinano anche una ridotta eliminazione dei citrati

dotati di attività chelante per il calcio. L'uso di acqua oligominerale sembra essere importante perché in grado di ridurre l'incidenza di infezioni delle vie urinarie, determinando sia una modificazione dell'ambiente, attraverso il lavaggio delle vie escretive, sia una riduzione della concentrazione microbica, sia un potenziamento delle difese naturali del rene (fagocitosi, diapedesi leucocitaria ecc.) (Tabella 3).

L'assunzione di acque minerali coinvolge anche la peristalsi delle vie escretrici.

Tale stimolo non è dovuto all'aumento del volume urinario (vs a tergo) ma ad impulsi peristaltogeni veri e propri capaci di determinare lo spo-

Lavaggio
Riduzione della concentrazione microbica
Potenziamento delle difese naturali:
• fagocitosi
• diapedesi leucocitaria

Tabella 3. Infezioni delle vie urinarie.

stamento o l'espulsione dei calcoli. Le acque oligominerali infatti agiscono a livello delle vie escretrici determinando un aumento della frequenza e dell'intensità delle contrazioni ureterali sia attraverso la natura stessa del liquido, che per l'aumento della frequenza delle gocce di urina che penetrano nell'uretere, ossia per l'aumento del volume urinario/minuto e quindi per la conseguente distensione della parete ureterale.

Tale stimolo alla peristalsi esercitato dalle acque minerali è stato descritto nell'animale e nell'uretere isolato (tecnica nel nefrogramma isotopico con Hippuran I).

E' stato poi osservato sperimentalmente che calcoli di varia composizione chimica sottoposti *in vitro* a perfusione continua con diversi tipi di acqua, vanno incontro ad una riduzione ponderale rispettivamente del 20% per i calcoli trattati con acqua oligominerale, del 6,82% per quelli trattati con acqua minerale e del 3,8% con acqua distillata.

L'influenza della somministrazione dell'acqua oligominerale su taluni aspetti di fisiopatologia renale è stata studiata sin dal secolo scorso: la maggior parte delle ricerche ne sottolineano le influenze favorevoli. Ricordiamo ricerche riguardanti lo studio della clearance renale frazionata dello ortoio-

doippurato di sodio (Hippuran) mediante la valutazione della curva di scomparsa dal plasma del composto marcato dopo iniezione unica.

Nella serie di esperienze riguardanti l'effetto del carico unico di acqua sul rene si è potuto rilevare che il coefficiente di depurazione renale dell'Hippuran aumenta in modo sensibile dopo la somministrazione dell'acqua di fonte. Se si somministra acqua oligominerale, si osservano valori notevolmente più alti di quelli di base e di quelli ottenuti dopo il carico di acqua di fonte. Dopo il ciclo di trattamento prolungato non si osserva, nel caso dell'acqua di fonte, alcuna evidente modificazione del coefficiente di depurazione mentre, nel caso dell'acqua oligominerale, si rileva un sensibile incremento della clearance dell'ortoioidoippurato marcato, anche se inferiore a quello riscontrato immediatamente dopo la somministrazione del carico di acqua minerale. La radionefrografia fece rilevare un comportamento delle curve di radioattività renale parallelo alle variazioni della depurazione dell'Hippuran, con particolare riguardo al segmento escretorio. Fu concluso che la somministrazione di acqua oligominerale (in dose unica e dopo un periodo di cura protratto per 10 giorni) induce sull'apparato renale normali variazioni funzionali in rapporto evidente con una modificazione della portata renale plasmatica e del filtrato glomerulare.

Cioè l'azione dell'acqua oligominerale sul rene non si manifesta solo con l'effetto diuretico che è la più grossolana ed appariscente risposta fisiologica della funzione renale allo stimolo idropinico, ma prolunga ed estende le sue possibilità di agire sull'organismo inserendo un diverso ritmo funzionale nei meccanismi regolatori della funzione renale. Le cure idro-diuretiche rappresentano il rimedio terapeutico cardine nella prevenzione secondaria, in particolar modo delle recidive post chirurgiche, delle recidive dopo asportazione del calcolo con trattamento percutaneo o ureterorenoscopia, delle recidive dopo litotrissia extracorporea, delle recidive dopo eliminazione spontanea del calcolo. Sono indicate acque minerali diverse a secondo del tipo di calcolo e del quadro metabolico del paziente. Lo scopo del trattamento idropinico è duplice: da una parte riduce la concentrazione delle sostanze ad azione litogena ed aumenta l'escrezione urinaria delle sostanze che inibiscono la cristallizzazione, l'aggregazione e l'accrescimento dei calcoli; dall'altra aumenta l'apporto idrico quotidiano nei limiti della capacità escretiva, per diminuire l'accumulo delle sostanze che non possono essere eliminate per un probabile squilibrio tra produzione, solubilità e quantità di liquidi emessa. Presupposto perchè la prevenzione con cure idrodiuretiche sia efficace è che si attui correttamente durante tutto l'anno (possibilmente) e in special modo durante l'arco della giornata. E' bene che la quantità di liquidi quotidiana non sia inferiore ai 2000 ml e che venga ripartita nelle 24 ore.

Gotta e fisiopatologia dell'acido urico

Le cure termali nella gotta sono rivolte ad influenzare varie caratteristiche cliniche della malattia: turbe metaboliche e alterazioni osteo-articolari. Tali aspetti possono essere interessati singolarmente e nel loro insieme a seconda che si impieghino: cure termali esterne (bagni, fanghi, grotte, ecc.) che riguardano prevalentemente la componente artropatica e soltanto collateralmente il ricambio; o cure idropiniche che, per molteplici effetti svolti, coinvolgono il versante metabolico ed anche vari altri elementi della condizione morbosa. Sono, infatti, in grado di provocare uno o più dei seguenti fenomeni a seconda della composizione e della dose: aumento della diuresi; modificazione del pH urinario; spostamento dell'acido urico dai depositi; modificazioni dei valori dell'uricuria; modificazioni dei valori dell'uricemia (tab. 4).

<ul style="list-style-type: none">• Aumento della diuresi• Modificazione del pH urinario• Spostamento dell'acido urico dai depositi• Modificazione dei valori dell'uricuria• Modificazione dei valori dell'uricemia

Tabella 4. Fenomeni indotti dalla cura idropinica nella gotta.

L'aumento, indotto, della diuresi sposta a favore della quantità di urina (questo rapporto è spostato a vantaggio dell'acido urico in corso di trattamento con uricurici).

Anche nel gottoso anziano la diuresi deve, compatibilmente con le condizioni generali e dell'apparato urinario, essere mantenuta a livelli elevati, tenendo conto che è la quantità di urina emessa che deve essere valutata, non l'acqua ingerita: si deve quindi tener conto anche delle perdite extraurinarie, sudore ecc.

Questo aspetto va considerato in rapporto a cure termali che accrescono la sudorazione.

La somministrazione delle acque diuretiche è consigliabile ed utile anche in corso di terapia con allopurinolo o analoghi, dato l'impulso diuretico ed uricurico che dette acque comportano. Lo stesso criterio vale in corso di trattamento con uricurici, per impedire il rischio di precipitazione di urati in urine soprassature ed in ambiente acido.

Per gli scopi suddetti le acque minerali sono prescritte alla fonte per periodi di due e tre settimane, in quantità giornaliera da valutare caso per caso con i criteri sopra detti.

La letteratura riporta casi di insorgenza di episodi gottosi acuti che non controindicano il proseguimento della cura. Anche dopo il termine del ciclo di cura alla fonte, che può essere ripetuto due o tre volte in un anno, è necessario mantenere elevato l'apporto idrico.



Le cure termali nelle malattie dell'apparato digerente

L'effetto terapeutico esercitato da acque minerali sull'apparato digerente è il risultato: a) di modificazioni quantitative e/o qualitative di talune funzioni (motilità, secrezione ecc.); b) di attività dirette a contrastare e ridurre fenomeni patologici (flogosi, processi involutivi degenerativi ecc.).

L'aspetto più rilevante emerso da ricerche che hanno interessato tutto l'arco di sviluppo della moderna Medicina Termale, fino a recenti acquisizioni ottenute con le metodiche più recenti, è dato dalle azioni svolte in modo diretto o indiretto da numerose acque minerali su secrezioni endocrine ed esocrine digestive, motilità enterica digestiva ed interdigestiva, fenomeni digestivi endoluminali, assorbimento di nutrienti.

A premessa di quanto sopra rammentiamo che l'apparato digerente gode di notevole autonomia funzionale essendo regolato primariamente dall'insieme dei plessi nervosi intramurali (CIA), modulati a loro volta dall'innervazione estrinseca, e dal sistema endocrino-paracrino gastro-entero-pancreatico (GEP) diffuso lungo tutto il tratto digestivo.

Come è noto i sistemi di regolazione nervosa e umorale sono a loro volta coordinati funzionalmente; inoltre sostanze considerate inizialmente di natura umorale (CCK, gastrina ecc.) sono state individuate nel SNC e periferico e ad esse sono state attribuite funzioni di neuroregolazione; mentre sostanze a funzione prevalentemente neurocrina sono presenti e sono secrete da cellule endocrine GEP.

Un esempio di sostanza funzionalmente polivalente è la somatostatina, che può partecipare a funzioni di trasmissione-informazione neurocrina, endocrina, paracrina.

Il confine tra i vari distretti morfo-funzionali è diventato certamente meno definito e non del tutto impropriamente alcuni anni fa Grosman propone il termine di chemitters (trasmettitori chimici) unificante per i messaggeri di varia natura e provenienza.

Permangono tuttavia, e non solo per comodità di analisi e di descrizione, non poche differenze strutturali e funzionali fra SN e sistema endocrino GEP.

Per quanto attiene al tubo digestivo è fondamentale al CIA devoluta la regolazione della motilità sia segmentaria che propulsiva, attraverso una serie di mediatori (acetilcolina, catecolamine e sostanze non colinergiche e non andrenergiche, quali 5HT, sostanze P, VIP, oppioidi, somatostatina ecc.); in minor misura ne sono influenzate le secrezioni.

Le sostanze endocrine GEP sono di struttura peptidica e collaborano funzionalmente con il CIA nella regolazione dell'attività digestiva.

A molte di esse, (gastrina, CCK, secretina, GIP, motilina ecc.) è attribuito un ruolo fisiologico, mentre per altre, pur identificate per origine, struttura chimica, effetti, esistono dubbi sulla fisiologicità degli effetti osservati.

Un aspetto importante in ambito di fisiopatologia digestiva è dato dal ruolo esercitato da macro-elementi, raggruppamenti ionici, nello stimolare la liberazione di peptidi digestivi dalle cellule secernenti o di interferire con la loro attività, di promuovere o ridurre l'eccitabilità e le contrattilità delle miocellule, di stimolare o tamponare le secrezioni esocrine.

La Medicina Termale non può che avvalersi di tali acquisizioni giacché molti degli elementi e ioni attivi nel senso detto sono presenti nelle acque minerali.

Sono note le influenze di Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , sulle variazioni del potenziale di membrana delle miocellule.

Gli ioni Ca^{++} , stimolano la secrezione di gastrina (1), collaborano funzionalmente con i secondi messaggeri (nucleotidi ciclici intracellulari), stimolano la secrezione di HCO_3^- gastrico e duodenale (2), stimolano la secrezione esocrina pancreatico (3); alcune di tali attività sono antagonizzate dai Mg^{++} , che a loro volta favoriscono l'apertura dello sfintere di Oddi per probabile stimolo alla liberazione di CCK; la liberazione di CCK è stimolata dagli anioni $SO_4^{=}$, attivi inoltre sulla secrezione di H_2O e HCO_3^- dagli enterociti del lume intestinale tramite attivazione dell'AMPc intracellulare; l'anione HCO_3^- esercita azione tampone sulla secrezione acida gastrica.

E' comprensibile pertanto lo sforzo dei ricercatori in ambito di Medicina Termale volto a individuare influenze di acque minerali su secrezioni esocrine ed endocrine digestive, motilità e, in minor misura, digestione endoluminale ed assorbimento di nutrienti.

Dobbiamo rammentare le tappe e i risultati più significativi, che consentono da una parte di allargare la conoscenza razionale dei meccanismi di azione delle acque minerali e dall'altra di meglio precisarne le indicazioni terapeutiche al di là di ingiustificati scetticismi e altrettanto insignificanti trionfalismi.

Sul finire degli anni '60 ricerche condotte su tratti di intestino isolati di ratto isolati e perfusi (4) evidenziano inibizione dell'attività di 5HT, bradichinina e istamina da parte di una soluzione costituita da S.F. addizionata per il 10% di Acqua Tettuccio di Montecatini.

Successive indagini di Labò e al. (5) mostrarono aumento significativo di gastrina plasmatica nell'uomo dopo assunzione di acqua solfato-bicarbonata.

Autori russi (Kutnezov e al.) (6) con acque bicarbonate evidenziano andamento bifasico della gastrinemia (prima aumento, poi diminuzione) aumento di insulina e glucagone e impulso all'attività paracrina della somatostatina.

Aumento della gastrinemia è stato segnalato da Giugni e coll. (7) dopo as-

sunzione di acqua oligominerale e da Maltinti e al. con acqua bicarbonato-alcalina.

Nel corso di ricerche eseguite nell'Istituto di Idrologia Medica - Roma (8, 9) in volontari sani sono stati descritti incremento della gastrinemia 15' e della -endorfina plasmatica 30' dopo l'assunzione di acqua bicarbonato-alcalino-terrosa; non si sono peraltro osservate modificazioni significative di insulina, glucagone, somatostatina plasmatica.

Dal complesso di queste indagini emerge in modo significativo, tenuto conto che in molti casi si tratta di ricerche con gruppo di controllo che beveva quantità eguali e con la stessa modalità di acque di fonte, che alcune acque minerali sono in grado di influenzare l'attività o la liberazione di regolatori endocrino-paracrini dell'atto digestivo.

Le secrezioni esocrine sono state studiate con metodiche di valutazione diretta ed indiretta.

Recenti ricerche (10) hanno valutato variazioni del pepsinogeno plasmatico, inteso come indice complessivo di secrezione gastrica (11) dopo assunzione di acqua bicarbonato-alcalino-terrosa.

Recentemente Dioguardi e coll. (13) con pH-metria computerizzata protratta per 24 ore in volontari sani con acqua minerale bicarbonato-sodica ha dimostrato azioni significativamente alcalinizzanti del contenuto gastrico; noi stessi (14) abbiamo con la stessa tecnica dimostrato effetto alcalinizzante sia a livello esofageo che gastrico.

Dall'insieme di queste esperienze si possono prospettare una serie di attività per le acque bicarbonate: azione antiacida a livello gastrico; impulso alla liberazione di gastrina come probabile effetto feed-back conseguente all'innalzamento del pH gastrico; impulso alla liberazione di oppioidi che, com'è noto, a loro volta favoriscono la secrezione mucoso bicarbonata gastro-duodenale.

A questi dati sperimentali si accompagnano non poche ricerche cliniche controllate che hanno evidenziato effetti utili d'acqua bicarbonata nel trattamento di: reflusso gastro-esofageo, gastriti e gastro-duodeniti, dispepsia primitiva e secondaria.

A ciò hanno contribuito in particolare ricerche di Grossi e coll. (15) (acque bicarbonato-solfate), Fontana e al. (Acque bicarbonato-alcaline) (16), Grassi e al. (Acqua bicarbonato-alcalina-terrosa) (17), Kutnezov e al. (Acqua bicarbonata).

Ampio è lo spazio riservato della ricerca idrologica sui rapporti tra assunzione di acque minerali e motilità digestiva.

Si tratta di effetti legati alla composizione dell'acqua e al suo contenuto in Na^+ , K^+ , Ca^{++} , e Mg^{++} in particolare, alla sua temperatura, all'osmolarità e a una serie di effetti indiretti legati alla liberazione di peptidi digestivi (gastrina, CCK, motilina in particolare) e all'aumentato afflusso di secreti quali la bile.

L'aumentata secrezione di gastrina, come dimostrato in numerose ricerche già citate e l'aumentata secrezione di CCK, presunta, per evidenti analogie

del comportamento del grosso intestino dopo assunzione di acque minerali cloruro-sodiche e dopo somministrazione di CCK o di ceruleina possono costituire un motivo sufficiente per spiegare l'azione sulla motilità di tali acque; non mancano altre motivazioni (osmolarità, e impulso alla biligenesi e all'atto colagogo ecc.).

Tali effetti furono documentati in particolare per acque cloruro-sodiche da ricerche di Grossi, Messina e al. negli anni '60 e '70 (18).

Più recentemente Bazzocchi e al. hanno confrontato lo stimolo alla motilità colica indotto da acque cloruro-sodiche (19).

Per quanto riguarda i tratti alti dell'apparato digerente effetto moderatamente favorevole allo svuotamento gastrico è stato descritto per un'acqua bicarbonato-alcalina (20).

Anche in questo caso alle osservazioni di tipo farmacologico o farmacologico-clinico hanno corrisposto ricerche cliniche (Grossi e al.) con evidenza di effetti utili sul trattamento della stipsi cronica primitiva e della dispepsia essenziale.

Una sintesi su effetti di tipo farmacologico e clinico sulle attività digestive non può trascurare ricerche non recenti relative a modifiche dell'assorbimento di nutrienti e alla digestione intraluminale prodotte da acque minerali.

Per l'assorbimento ricerche condotte con acque bicarbonato-alcalino-terrose e cloruro-sodiche hanno in generale evidenziato attività favorevoli in prove eseguite con β -carotene, d-xylosio, trioleina marcata.

Potenziamento di attività enzimatiche digestive sono state descritte per acque bicarbonate, solfate, cloruro-sodiche e si è parlato di potere zimostenico delle acque minerali (Loeper).

Dal complesso delle osservazioni riferite ci sembra possibile trarre qualche considerazione conclusiva:

1) Le acque minerali più comunemente e tradizionalmente usate nelle digestivopatie sono provviste di effetti di tipo "farmacologico" su una serie di attività di base del tubo digerente, in particolare secrezioni esocrine ed endocrine e motilità.

2) Tali effetti si distinguono in modo significativo da quanto osservato in gruppi di controllo che assumevano acque potabili comuni.

3) Il contenuto di anioni e cationi di molte acque minerali costituisce una valida base per comprendere gli effetti descritti.

4) Questi ultimi possono contribuire in modo diretto o indiretto alle azioni terapeutiche delle acque minerali in alcune digestivopatie, convalidate in recenti ricerche cliniche controllate.

Azione delle acque minerali sul fegato e le vie biliari

La patologia del fegato e delle vie biliari rappresenta uno dei settori di più largo impiego della terapia idropinica.

I presupposti su cui si basa l'utilizzo delle acque minerali nella patologia epatica possono essere così schematizzati:

a) effetto epatoprotettivo diretto: numerose indagini sperimentali hanno dimostrato in passato l'azione epatoprotettiva di numerose acque minerali (ricerche sulle epatotossicosi sperimentali condotte dalla scuola di Messina). L'effetto citoprotettivo riconosce probabilmente nello zolfo (presente nelle acque solfuree ed anche nelle salso-solfato-alcaline) il mediatore principale. Lo zolfo è, infatti, un cofattore enzimatico essenziale (ad es. nelle reazioni di biotrasformazione di fase I e di fase II) ed un costituente fondamentale di alcune molecole deputate all'azione detossicante antiradicalica come, ad esempio, il glutatione.

b) effetto coloretico (coleresi termale): è ormai ampiamente dimostrato (Grossi, Grassi, Messina) il ruolo di stimolo delle acque salso-solfato-alcaline sulla coleresi. Lo stimolo si estrinseca attraverso una aumentata secrezione di bicarbonati ed acqua grazie all'attivazione dei meccanismi di biligenesi (stimolo della fase I e IV della biligenesi). Il risultato è quello della produzione di una bile più diluita, in grado di veicolare con più rapidità ed efficienza acidi biliari epatotossici, metaboliti dell'eme, molecole esogene biotrasformate (effetto epaprotettivo indiretto).

c) effetto colagogo: recenti studi sperimentali ultrasonografici (Grossi, Grassi, Fraioli) hanno dimostrato che le acque salso-solfato-alcaline e bicarbonato-alcino-terrose sono in grado di stimolare l'atto colagogo, verosimilmente attraverso la produzione di CCK. La terapia idropinica favorisce lo svuotamento gastrico e la contrazione (e il conseguente svuotamento) della colecisti, oltre al rilascio dello sfintere di Oddi mediato direttamente dall'azione del catione Magnesio, contenuto in buona quantità in queste acque.

Indicazioni terapeutiche all'uso delle acque minerali nelle digestivopatie

La somministrazione di acque bicarbonate e/o bicarbonato-calciche è indicata nella malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e nella dispepsia ipertonica (ulcer-like). L'azione del bicarbonato è sovrapponibile a quella dei comuni farmaci antiacidi, a cui queste acque minerali si possono utilmente sostituire e/o affiancare. Studi condotti da Grassi e coll. con pH-metria esofagea mostrano infatti un duraturo innalzamento del pH esofageo dopo somministrazione di acqua bicarbonata.

Nella dispepsia ipotonica (dismotility-like) utile è la somministrazione di acque cloruro-sodiche. Effetto favorente lo svuotamento gastrico è stato dimostrato per le acque bicarbonato-alcalino-terrose (Sangemini) e per le salso-solfato-alcaline (Tettuccio).

L'utilizzo di acque salse ipotoniche è consigliabile anche quando si vuole favorire la regolarizzazione della motilità intestinale (effetto favorente i movimenti del mixing). Per ottenere la stimolazione dei movimenti di massa del colon, come ad esempio nelle forme di stipsi cronica primitiva, è essenziale la somministrazione di acque salso-solfato-alcaline ipertoniche (Regina); anche in questo caso il meccanismo fisiopatologico invocato è quello della stimolazione del rilascio della CCK.

Per i motivi sopra descritti (effetti di stimolo sulla contrattilità della colecisti, effetto di rilasciamento dello sfintere di Oddi) l'impiego di acque salso-solfato-alcaline è consigliabile anche nelle forme di dipsepsia biliare e nelle sindromi dolorose del colecistomizzato. L'azione di washing biliare (stimolo coleretico) può essere sfruttata con successo nelle colecisti con bile spessa (sabbia biliare).

La somministrazione di acque minerali, di efficacia documentata da numerosissimi studi clinici e sperimentali, è quindi un valido mezzo a disposizione del medico. Essa può affiancare e/o sostituire ciclicamente la somministrazione di farmaci, consentendo, tra l'altro, un ingente risparmio di risorse economiche.

Medicina termale e fisiopatologia dell'apparato respiratorio

La patologia infettivo-infiammatoria delle vie aeree alte, medie e inferiori è di frequente riscontro nella pratica medica quotidiana. Le strette correlazioni esistenti tra vie aeree superiori ed inferiori implicano uno stato patologico frequentemente associato che viene attualmente indicato con la denominazione di sindrome rino-sinuso-bronchiale.

Un approccio terapeutico di tipo farmacologico ha senza dubbio significato nelle fasi acute, ma nelle flogosi croniche rino-sinusali e del tratto tracheo-bronchiale e bronchiolo-alveolare la crenoterapia inalatoria fornisce eccellenti risultati se applicata con indicazioni e modalità di esecuzione appropriate. Le cure termali vengono attualmente applicate sulla base di acquisizioni ottenute da sperimentazioni farmacologiche e cliniche, che sono servite a mettere in evidenza le indicazioni, i limiti e le controindicazioni dell'impiego della crenoterapia.

Tecniche di applicazione della crenoterapia inalatoria

Con le cure inalatorie ci si propone generalmente di far giungere le acque minerali a diretto contatto con le mucose delle vie respiratorie o, addirittura a livello degli alveoli polmonari, allo scopo di realizzare una terapia topica degli eventuali processi patologici che interessano l'albero respiratorio.

Le tecniche utilizzate per introdurre nell'albero respiratorio le acque minerali sono:

- l'inalazione caldo-umida
- la nebulizzazione o polverizzazione
- l'humage o inalazione di gas
- l'aerosol.

Specifici per le cure rino-sinuso-tubariche sono:

- i lavaggi endonarinali
- gli aerosol sonici con eventuale cateterismo dei seni
- il politzer crenoterapico
- le insufflazioni tubariche.

Mentre le inalazioni prevedono l'utilizzo di apparecchi singoli per ciascun paziente, le nebulizzazioni rappresentano dei trattamenti inalatori collettivi: in questo caso i pazienti soggiornano per il periodo di applicazione in un ambiente appositamente predisposto ove l'acqua minerale, suddivisa in particelle di media grandezza, forma una nebbia che viene respirata. Mediante le due tecniche sopradescritte i vapori di acqua minerale, costituiti da particelle grossolanamente disperse, vengono a depositarsi esclusivamente a livello delle vie respiratorie superiori e cioè faringe, laringe, trachea e grossi bronchi.

Nel caso invece dell'humage i gas presenti nell'acqua minerale vengono liberati mediante insufflazione di aria: nell'humage collettivo il paziente inspira il gas che si diffonde in un ambiente, mentre in quello individuale il gas liberato viene convogliato in singoli collettori. Nell'humage i gas liberati raggiungono facilmente gli alveoli polmonari, ma altrettanto facilmente vengono espirati.

Le inalazioni collettive sono sempre meno frequentemente applicate per il rischio di trasmissioni infettive; la tecnica rimane valida solo con i bambini più piccoli, che raramente sopportano l'immobilità di fronte agli apparecchi inalatori.

Rispetto alle inalazioni e alle nebulizzazioni gli aerosol consentono di ottenere un più fine ed omogeneo frazionamento dell'acqua minerale, che può quindi meglio diffondere e depositarsi nell'albero respiratorio: le particelle d'acqua di dimensioni comprese fra i 2 e i 5 micron possono raggiungere le porzioni più distali dell'albero polmonare e ivi depositarsi.

Mediante l'aerosol sonico o con apparecchi a pressione alternante è possibile ottenere una migliore penetrazione anche all'interno delle cavità paranasali.

La crenoterapia inalatoria, si propone di ottenere un'azione locale sulla mucosa dell'apparato respiratorio, oltre che un'azione generale, dovuta all'assorbimento dell'acqua minerale stessa. L'azione locale è forse la più importante e si riflette su diverse caratteristiche anatomiche e funzionali della mucosa bronchiale.

Effetti protettivi sulle mucose

I primi studi relativi agli effetti delle acque minerali sulle mucose (18, 20) hanno evidenziato:

- per le acque salsobromoiodiche ipertoniche notevoli lesioni con edema, emorragie sottomucose, distruzione dell'epitelio; viceversa per l'acqua di mare una tollerabilità molto più elevata;
- per le acque solfuree una intensa vasodilatazione, edema della sottomucosa e delle cellule epiteliali con sfaldamento cellulare; i processi di difesa sono esaltati dalla stimolazione del sistema reticolo-endoteliale e istiocitario;
- per le acque solfate un incremento dell'attività secretiva con pluristratificazione cellulare, senza edema sottomucoso;
- per le acque bicarbonate una azione secretiva minore e di breve durata.

Le acque minerali possono quindi influenzare l'attività secretiva bronchiale sia attraverso un meccanismo diretto (acque solfate e bicarbonate), sia indiretto, di tipo irritativo (acque salsoiodiche) o vago-mediato (acque solfuree). L'effetto vagostimolante delle acque solfuree è d'altra parte noto da tempo ed è stato già sperimentalmente dimostrato tramite l'azione bradicardizzante e l'incremento della permeabilità capillare (effetto proedemigeno).

Ulteriori ricerche hanno evidenziato gli effetti protettivi della terapia inalatoria con acque minerali sugli insulti da gas tossici e da fumo di sigaretta (21), che sempre più frequentemente vengono messi in causa come responsabili delle flogosi delle vie aeree medie e inferiori, dell'asma bronchiale e della iperreattività bronchiale.

Nonostante ogni giorno le vie respiratorie e gli alveoli vengano a contatto con circa 10.000 litri di aria che contengono gas e sostanze tossiche, polveri nocive, agenti chimici e microrganismi infettanti, i polmoni di un qualunque cittadino, agli esami autoptici, contengono soltanto pochi residui di questi inquinanti. L'apparato respiratorio infatti possiede meccanismi di difesa meccanici e biologici che, in situazioni di normalità, sono capaci di opporsi all'azione di agenti lesivi, irritanti o infettivi che consistono nella filtrazione e detersione che inizia nella cavità nasale, continua in quella tracheo-bronchiale e termina negli alveoli polmonari, dove la presenza dei macrofagi determina la fagocitosi dei batteri e delle particelle solide che si sono depositate.

Perché una lesione vera e propria si instauri, è necessario l'intervento di diverse cause che contribuiscano a compromettere il sistema difensivo bronchiale e che, quindi, ne favoriscano l'insorgenza. Le lesioni che più comune-

mente si osservano sono a carico dell'apparato ciliare, dell'attività secretoria, della struttura dell'epitelio bronchiale e del parenchima polmonare, con alterazioni soprattutto della barriera ematoalveolare, con ispessimento delle membrane basali, della lamina endoteliale capillare e della componente pneumocitaria di II° tipo.

Il meccanismo d'azione, tipico delle reazioni infiammatorie, è stato attribuito alla formazione di radicali liberi (2, 3, 14, 22) ed alla conseguente induzione della sintesi di idroperossidi con danneggiamento degli enzimi sulfidrilici. Sostanze ad attività antiossidante, come la vitamina E, l'ascorbato ed il glutatone, sono in grado di proteggere da questi danni (16).

Anche il trattamento inalatorio con acque minerali bicarbonato-solfato calciche, sulfuree o salsobromoiodiche è in grado di prevenire i danni istologici indotti in animali dall'ozono. Le lesioni riscontrate negli animali sottoposti a trattamento inalatorio preventivo con acque minerali sono risultate meno evidenti: la mucosa tracheobronchiale appare più trofica in questi animali rispetto a quelli sottoposti al solo trattamento inalatorio con ozono. Mentre negli animali trattati solo con ozono, la mucosa appare alquanto edematosa ed in alcuni tratti priva di ciglia, con scomparsa della normale pseudostratificazione e flogosi diffusa della parete, negli animali che hanno subito trattamento con aerosol, tali reperti sembrano attenuati. L'edema è di minore entità, la reazione infiammatoria ridotta e così l'architettura della mucosa bronchiale appare meno scompaginata. A livello del parenchima polmonare il trattamento associato alla inalazione di acque termali esplica un effetto meno lesivo sulla componente epiteliale pneumocitaria di I° e II° ordine. Infatti la membrana alveolare sembra rispettata come pure i setti, che rappresentano la sede anatomica del polmone più colpita dall'inalazione di ozono, dove non si riscontrano quegli ispessimenti e congestioni della trama vascolare così gravi come nei trattati con il gas tossico. Anche il collasso alveolare dovuto all'alterazione della secrezione fosfolipidica del surfactante appare meno accentuato.

Tali effetti possono essere giustificati dall'attività antinfiammatoria ed antiedemigena e dalla capacità di mantenere inalterata la componente colloidale-osmotica parenchimale. E' possibile inoltre ipotizzare un intervento protettivo da parte degli ioni minerali sulla permeabilità e sul mantenimento dell'integrità di membrana oltre che un effetto di difesa diretto o mediato dal glutatone agli stress ossidativi.

Effetti sulle secrezioni e sul loro trasporto

Nell'epitelio bronchiale si distinguono cellule ghiandolari deputate alla secrezione del muco e cellule ciliate che provvedono al trasporto del muco all'esterno.

Il secreto bronchiale in condizioni normali è presente in forma mucocofibrillare o geliforme per la presenza di mucine, sostanze ad alto peso molecolare formate da un asse proteico al quale sono unite lateralmente varie unità polisaccaridiche. Mentre la componente proteica è piuttosto costante in tutti i soggetti, la composizione glucidica varia in rapporto all'orientamento metabolico delle cellule secernenti e quindi in rapporto con l'attività di determinati enzimi (sialo, sulfo e fucotransferasi). Il tasso di mucine, e in particolare di sialomucine, condiziona le proprietà reologiche delle secrezioni bronchiali.

Altri fattori condizionanti la visco-elasticità dei secreti sono rappresentati dall'idratazione del muco che è in rapporto con la quantità d'acqua e al numero di radicali acidi liberi, ma soprattutto dal tasso di IgA e dai legami delle mucine con proteine ricche in ponti disolfuro (IgA 11S, IgA 7S, sieroalbumina, lattoferrina).

Poiché nelle mucine non sono presenti aminoacidi solforati i ponti disolfuro necessari alla formazione della struttura fibrillare sarebbero forniti dalle sole IgA. Un aumento della viscosità dei secreti è osservabile in rapporto al contenuto in transferrina bronchiale o lattoferrina e al contenuto in albumine, specie nei secreti purulenti.

Le proprietà reologiche delle secrezioni influiscono in modo sensibile sul trasporto muco-ciliare per cui si è stabilito che esiste un range ottimale di viscosità (1000-3000 poises) e di elasticità (10-25 dyne/cm²), al di sopra e al di sotto dei quali la velocità di trasporto diminuisce.

E' intuitivo che una buona funzione del sistema muco-ciliare si affida, oltre che alle proprietà visco-elastiche del secreto, anche alla integrità anatomica e funzionale delle ciglia. Sono state osservate differenze regionali nella velocità di trasporto muco-ciliare in relazione alla frequenza e all'ampiezza del battito, alla distribuzione delle cellule ciliate lungo le vie aeree, alle proprietà reologiche delle secrezioni bronchiali e allo spessore dello strato mucoso.

Nelle irritazioni croniche dovute principalmente a fumo di sigaretta e nella bronchite cronica le alterazioni sono principalmente caratterizzate da un aumento della secrezione mucosa associata a ipertrofia delle ghiandole della sottomucosa. Il secreto è costituito prevalentemente da una mistura di sostanze prodotte dalle cellule mucipare e dalle ghiandole della sottomucosa; è ricco di mannosio, di mucoproteine, di IgA e di sieroalbumine, ma

la loro concentrazione è legata ai diversi stadi di evoluzione della malattia; in particolare i tassi di IgA-S sono elevati all'inizio della forma morbosa e si riducono progressivamente nelle fasi più avanzate in stretta correlazione con la perdita delle capacità funzionali della mucosa.

Le sieralbumine, che sono invece di origine trasudatizia, tendono ad aumentare con la progressione della malattia e tra sialomucine e IgA-S si osserva una netta riduzione delle proprietà viscoelastiche dell'escreato.

Nell'asma bronchiale intrinseca l'escreato presenta caratteristiche chimiche analoghe a quelle della bronchite cronica con aumento delle proteine plasmatiche, soprattutto di secrezione, e di sialomucine.

Le inalazioni con acque minerali solfuree e solfate aumentano nell'uomo, sia pur di poco, la clearance muco-ciliare nelle prime vie aeree: gli effetti sono particolarmente evidenti quando la normale clearance è ridotta, come nei bronchitici cronici e nei forti fumatori (17, 19). L'azione è probabilmente da attribuire più alle modificazioni delle caratteristiche del muco che ad un potenziamento dell'attività ciliare, dal momento che sono noti gli effetti negativi della stimolazione vagale da acque solfuree sul battito ciliare (Fig. 1).

Altri studi sperimentali condotti su topi albini hanno dimostrato che l'inalazione di acque bicarbonato-solfato-alcalino-terrose non danneggia il

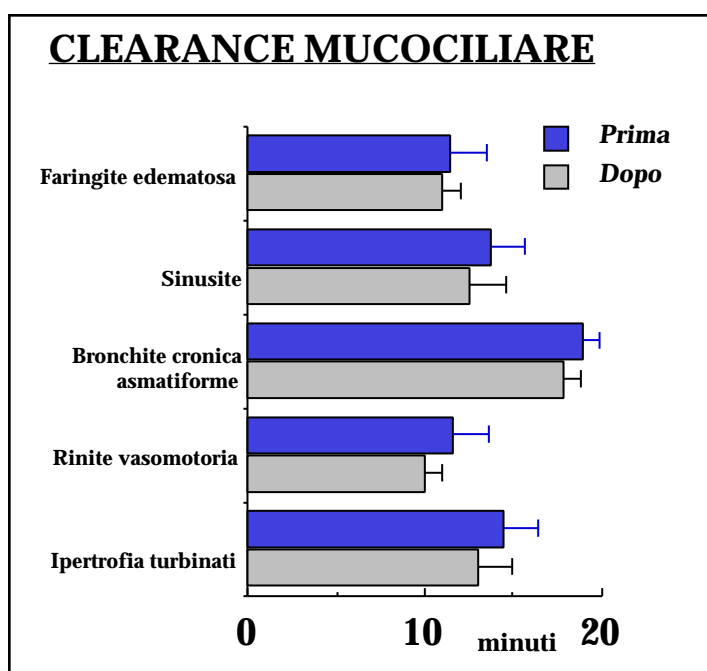


Figura 1 Modificazioni della clearance muco-ciliare dopo trattamento inalatorio in differenti stati patologici.

surfactante; gli effetti sono invece fortemente negativi quando l'inalazione delle acque minerali venga effettuata mediante aerosol ultrasonici in quanto si osserva la scomparsa per dilavamento di questo fattore.

Il rischio di indurre in soggetti particolarmente sensibili lo scatenamento di un attacco broncospastico con l'impiego di aerosol ultrasonici (23) è stato osservato anche clinicamente, soprattutto utilizzando acque ipotoniche o irritanti (solfuree, salsobromoiodiche).

Effetti sulle risposte immunologiche

Diversi fattori della risposta immunologica vengono modificati dalla terapia inalatoria con acque minerali (5, 8, 10), in particolare da quelle solfuree, come per esempio la concentrazione di IgA secretorie ed il rapporto IgG1/IgG2 nei bambini (Fig. 2).

Nel siero le IgA hanno una struttura simile a quelle di tutte le altre frazioni immunoglobuliniche, con pochi caratteri distintivi che le diffe-

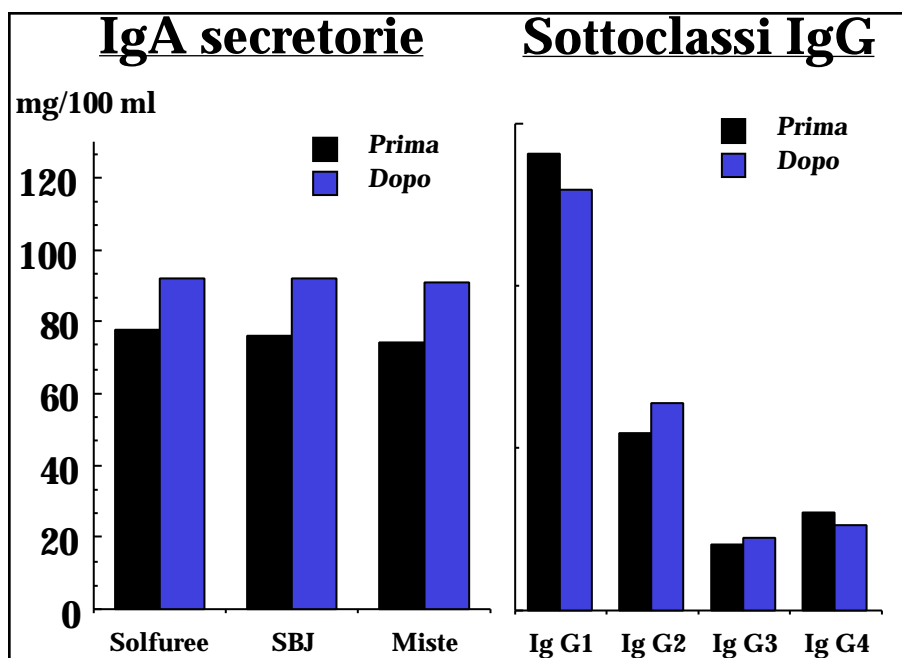


Figura 2. Variazioni delle concentrazioni delle IgA secretorie nel secreto nasale e delle sottoclassi IgG nel siero osservate dopo terapia inalatoria.

renziano dalle altre immunoglobuline, e si trovano abitualmente in forma di monomeri con coefficiente di sedimentazione di circa 7 S, con possibilità di divenire polimeriche e di variare il coefficiente di sedimentazione fino a 18 S.

Le SIgA sono invece abitualmente formate da dimeri delle IgA seriche, legati fra loro da un polipeptide non immunoglobulinico denominato J (Junction) e da un altro frammento SC (Secretory Component) che salda ulteriormente le varie catene che formano le SIgA.

Il meccanismo di sintesi delle SIgA sembra essere la risultante di due processi distinti e successivi. In una prima fase vengono sintetizzate le IgA di tipo monomero e la catena J, molecola ricca di cisteina, che dal punto di vista funzionale sembra indispensabile per l'unione delle immunoglobuline di tipo polimerico (IgA, IgM). Le IgA vengono quindi secrete dalle plasmacellule sotto forma di dimeri legati dalla catena J (IgA 10 S). In una seconda fase le IgA 10 S, giunte a livello della superficie mucosa, vengono dismesse dalle cellule secretorie in piccola quantità come tali. La maggior parte, invece, nell'attraversare le cellule epiteliali della mucosa, vengono saldamente legate dal "secretory component" attraverso legami disolfuro.

Esistono due sottoclassi di IgA, le IgA1 e le IgA2, che rappresentano rispettivamente il 90% e il 10% delle IgA totali. Le due sottoclassi si differenziano essenzialmente per la ripartizione dei ponti disolfuro (S-S) che saldano i due monomeri.

Nel secreto nasale le IgA rappresentano la principale classe immunoglobulinica delle secrezioni esterne (rapporto fra IgA e IgG = 100/20).

E' opinione diffusa che le SIgA svolgano un ruolo fondamentale di difesa contro l'azione infettiva di alcuni virus. Probabilmente l'efficacia di tale azione è relativa alla capacità delle molecole della sottoclasse IgA2 di prevenire la colonizzazione virale sull'epitelio delle mucose, legandosi alla superficie dei virioni e disorganizzandola stericamente.

Il ruolo delle IgA nella regolazione della normale flora batterica delle vie respiratorie e nella difesa da agenti batterici patogeni, non è invece ancora ben definito: esistono diverse ipotesi fra cui l'inibizione dell'adesività e della moltiplicazione batterica sulle superfici mucose, l'attivazione del complemento, ecc.

Fra le varie modalità con le quali in un individuo si sviluppano i fenomeni di sensibilizzazione (predisposizione del singolo individuo a produrre IgE, ecc.) vi è un'ipotesi suggestiva che analizza la possibilità di un difetto nella barriera di difesa locale a livello delle superfici mucose. Una riduzione delle capacità di difesa locali potrebbe determinare un aumentato assorbimento attraverso la mucosa di sostanze ad attività antigenica, eventualmente per il prolungato contatto tra l'antigene e le cellule immunocompetenti con conseguente eccessiva produzione di anticorpi di tipo IgE, laddove gli individui in condizioni normali abitualmente rispondono con la produzione di IgA secretorie ad azione protettiva. Tale teoria non sempre ha

trovato riscontro nelle ricerche sperimentali comparative fra atopici e normali (valori analoghi di IgA sieriche e secretorie in soggetti normali e atopici, ecc.), tuttavia il riscontro di una elevata incidenza di ridotti livelli di SIgA negli individui allergici e in soggetti con manifestazioni autoimmuni rispetto alla popolazione normale, ne costituisce un importante dato a favore.

Fin dall'inizio del terzo anno di vita il sistema linfocitario B del bambino è ben pronto alle difese umorali: le sue plasmacellule, specie nelle mucose, secernono in misura superiore al catabolismo IgG ed IgM. Le IgA del siero sono ancora a livelli inferiori a quelli dell'adulto ma nelle secrezioni (nasale, salivare, ecc.) sono discretamente rappresentate e vi aumentano durante gli episodi infettivi.

Dai tre ai dieci anni l'incidenza delle flogosi delle vie aeree superiori è particolarmente elevata per il passaggio dall'ambiente domestico a quello extra-domestico (scuola materna, scuola elementare): ciò è dovuto alla trasformazione e maturazione delle difese immunitarie che da un tipo aspecifico (sistema mucociliare, poteri aspecifici naturali dei secreti, ecc.), evolvono verso lo sviluppo di una immunità umorale specifica, anche anticorpale, mediata dalle SIgA.

Già a questa età possono riscontrarsi deficit selettivi di IgA sia nel siero che nei secreti, di tipo primitivo o secondario, che si intrecciano secondo varie combinazioni. Primitivi sono i deficit sia di IgA sieriche che secretorie (il caso più frequente) o i deficit di IgA sieriche con IgA secretorie normali e viceversa, situazioni che rivestono scarsa rilevanza clinica e statistica. Esistono per contro situazioni di deficit parziale o secondario a seguito di processi flogistici cronici della mucosa delle prime vie aeree o dell'albero bronchiale: tali processi flogistici condizionano livelli estremamente bassi di IgA secretorie con concentrazioni di IgA nel siero normali o addirittura aumentate. Sono i casi più importanti e che possono essere influenzati dalla terapia.

Le immunoglobuline G costituiscono la frazione più abbondante (800-1500 mg %) e quelle che più rapidamente diffondono negli spazi extravasali e nei fluidi, fatta eccezione per le secrezioni mucose.

Hanno costante di sedimentazione 7S, peso molecolare 160.000 daltons, contenuto in carboidrati 2,5-3,5 %. Sono anticorpi precipitanti, senza alcuna affinità per le cellule, fissano il complemento, possono attraversare la barriera placentare (il neonato può disporre soltanto delle IgG). La vita media di queste globuline è di circa trenta giorni, sono termostabili a 56°C.

Esercitano profilassi antivirale ed antibatterica la cui importanza è chiaramente manifesta nella agammaglobulinemia tipo Bruton, condizione recessiva legata al cromosoma X.

La produzione di IgG sembra essere un fenomeno T dipendente; la comparsa della risposta immune del tipo IgG segue temporalmente quella del tipo IgM.

Le IgG sono suddivisibili in quattro differenti sottoclassi: queste diffe-

riscono tra di loro nelle catene pesanti gamma per la sequenza di aminoacidi, che si trova sotto il controllo di markers genetici ereditari posizionati sul cromosoma 14.

Numericamente le IgG1 rappresentano circa il 65% del totale, le IgG2 il 20-25%, le IgG3 il 5-10%, le IgG4 il 3-5%.

Le differenti funzioni sono (almeno parzialmente) da mettersi in relazione con la loro struttura. Le IgG3 sono quelle con maggiore peso molecolare e con maggiore numero di ponti disolfuro, sono particolarmente sensibili alla digestione enzimatica, all'aggregazione ed alla precipitazione a freddo. IgG1 ed IgG3 sono i più efficaci fissatori del complemento (lo attivano per la via "classica"), si legano, tramite i frammenti Fc, alle piastrine ed ai monociti, possono essere ritrovate nel citoplasma dei linfociti B.

Per contro le IgG4 non fissano il complemento, mentre le IgG2 sono in grado di attivarlo, tramite la via "alternativa".

Le IgG1 e le IgG3 raggiungono nei bambini sani i livelli normali per l'adulto già entro il secondo terzo anno di vita, mentre le IgG2 e le IgG4 crescono assai lentamente: per le IgG2 bisogna attendere fino all'età di diciotto anni per il conseguimento dei livelli dell'adulto. Un numero non trascurabile di bambini di età inferiore ai cinque anni presenta livelli di IgG4 indosabili ed una analoga eterogeneità di livelli normali si riscontra anche per le IgG2.

D'altra parte la concentrazione di IgG1 e di IgG3 resta, per tutta l'infanzia, superiore a quella dell'adulto (probabilmente a titolo di compensazione).

Il potenziale patogenetico di ogni sottoclasse è espresso dalla sua distribuzione nelle lesioni patologiche di tipo immunomediato: le lesioni proliferative contengono prevalentemente IgG3 ed IgG1. Le lesioni che, invece, contengono IgG2 ed IgG4 sono prevalentemente di tipo membranoso.

Secondo Kidney le biopsie renali nelle quali sono stati individuati anticorpi anti-membrana basale glomerulare contengono IgG di tutte le sottoclassi, ma le IgG4 sarebbero presenti in numero superiore a quanto ci si potrebbe attendere. Allo stesso modo le cellule plasmatiche dei tessuti periodontali infiammati contengono un eccesso di IgG4 ed IgG3, qualche IgG1 e poche IgG2.

Le precedenti osservazioni suggeriscono che quelle IgG che non fissano il complemento (soprattutto le IgG4) sono coinvolte, attraverso un meccanismo sconosciuto, nella mediazione del danno tissutale.

Gli anticorpi diretti verso gli antigeni proteici, dipendenti dalle cellule T, sono generalmente IgG1 e/o IgG3 mentre gli anticorpi verso gli antigeni glicidici e polisaccaridici, incluse le capsule dei batteri, sono tendenzialmente indipendenti dalle cellule T. Si tratta solitamente di IgG2.

Le IgG4 sembrano essere monovalenti come le IgE: diversi cibi, veleni, allergeni parassitari possono indurre la produzione di IgE specifiche e di IgG4 specifiche. Qualcuno ha suggerito che le IgG4 rappresentino un anticorpo (diverso dalle IgE) capace di sensibilizzare i basofili al rilascio di istamina, e quindi contribuire alla fisiopatologia dell'allergia. Queste ultime

osservazioni, tuttavia, non hanno trovato conferma nelle ricerche di altri autori; come pure è controverso se le IgG4 agiscano come anticorpi bloccanti nelle reazioni di tipo I° o di tipo III°.

Mentre le risposte delle IgE alla stimolazione antigenica sono visibili già con bassi livelli serici di antigene, le IgG4 sono generalmente anticorpi a risposta tardiva e sensibili ad alti livelli antigenici. Ma il ruolo di questa frazione globulinica -come abbiamo visto- continua ad essere controverso: sembra che la produzione di IgG4 venga stimolata da sollecitazioni antigeniche ripetitive; qualcuno suggerisce anche che questa frazione di IgG possa agire da anticorpo bloccante nelle malattie da parassiti e nelle allergie, ma paradossalmente proprio le IgG4 potrebbero rendersi responsabili della risposta allergica mediata.

Benché uno stimolo antigenico possa incrementare (almeno potenzialmente) la produzione di IgG di ogni sottoclasse, in pratica, in relazione al tipo di antigene in causa, l'incremento produttivo è ristretto ad una sola o a due sottoclassi: le IgG1 e le IgG3 vengono generalmente stimolate da antigeni proteici, batterici, virali, vaccinici e alimentari.

Al contrario le IgG2 sono predominanti nelle risposte immunitarie ad antigeni glicidici, il che le riveste di un ruolo particolarmente importante nella difesa dalle infezioni da microrganismi dotati di capsula polisaccaridica come lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae* e la *Neisseria meningitidis*.

Nel neonato e nel bambino di età inferiore ai due anni tuttavia, la risposta immune ai sucitati antigeni spetta alle IgG1, probabilmente meno protettive, e ciò rende conto della maggiore suscettibilità alle malattie da microrganismi incapsulati durante i primi mesi di vita.

In questi bambini, infatti, la vaccinazione effettuata con polisaccaridi capsulari dell'*Haemophilus influenzae* non produce protezione, se non in scarsa misura; ma se la stessa vaccinazione viene effettuata con antigeni polisaccaridici legati ad una proteina-carrier, è possibile ottenere la protezione immunitaria desiderata.

Una condizione di deficit delle IgA, associata a bassi livelli di IgG4 e di IgG2 è legata ad una significativa severità delle infezioni respiratorie; per contro, in quelle forme di deficienza di IgA in cui non è rilevabile una accresciuta sensibilità alle infezioni, i livelli serici delle IgG1 e delle IgG3 appaiono essere più elevati.

Una madre e due figli affetti da ricorrenti, severe infezioni polmonari ed otiatriche da *Haemophilus influenzae* presentavano normali livelli di IgG, IgA ed IgM, ma erano completamente privi di IgG2 ed IgG4.

In pazienti con apparente deficit delle IgA, sofferenti di ricorrenti infezioni del tratto respiratorio, era presente anche un deficit di IgG2 compensato da elevati livelli serici di IgG1 ed IgG3. Per contro, altri undici pazienti con isolato deficit di IgA erano asintomatici.

La deficienza selettiva di IgG4 viene segnalata in pazienti con ricorrenti infezioni rinosinusitiche e polmonari; molti pazienti portatori di deficit di IgG2 sono anche carenti di IgG4 e gli adulti con deficit di IgG2 lamentano spesso delle severe anomalie spirometriche, suggerendo in tal modo, un progressivo deterioramento d'organo.

Oltre alle modificazioni della produzione di anticorpi specifici della risposta immunitaria anche le cellule effettrici della risposta immunitaria stessa possono subire modificazioni importanti nel corso di malattie respiratorie. In particolare le cellule interessate a questo processo sono rappresentate dai granulociti neutrofili, dagli eosinofili e dai monociti circolanti. Tra le sostanze liberate da queste cellule nel corso di malattie polmonari infiammatorie come l'asma e le bronchiti croniche, alcune sono state utilizzate nella diagnostica e nella valutazione di efficacia terapeutica (Tab. 1).

Dopo trattamento con acque sulfuree è stato dimostrato che uno dei principali indicatori dei processi flogistici bronchiali, la proteina cationica degli eosinofili (ECP), subisce al termine di un solo ciclo di cure inalatorie termali una riduzione statisticamente significativa della concentrazione nel sangue (9). Tale indice ben si correla con la riduzione della sintomatologia infiammatoria riscontrata nei bronchitici cronici dopo crenoterapia inalatoria.

Granulociti polimorfonucleati (PMN)

Enzimi microbici:	mieloperossidasi (MPO), lisozima
Proteasi neutre:	elastasi, catepsina G, proteasi 3, collagenasi, gelatinasi, attivatore del plasminogeno
Idrolasi acide:	N-acetil- -glucoaminidasi, catepsina B, catepsina D, -glucuronidasi, -glicerofosfatasi, mannosidasi
Altri:	lattoferrina, proteina vettrice della vitamina B ₁₂

Granulociti eosinofili

Preformati:	proteina basica maggiore (MBP), perossidasi eosinofila (EPO), proteina cationica eosinofila (ECP), neurotossina eosinofilo derivata (EDN)
Non preformati:	leucotriene LTC ₄ , prostaglandina PGD ₂ , PAF-acether
Altri:	IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, TGF α , TGF β , GM-CSF, radicali liberi dell'ossigeno

Granulociti basofili e mastociti

Istamina, leucotriene LTC₄, prostaglandina PGD₂, trombossano A₂, PAF, callicreina, triptasi, fattore chemiotattico per neutrofili ed eosinofili, proteoglicani (eparina, condroitin solfato), enzimi lisosomiali (-glucuronidasi, arilsulfatasi, esosaminidasi, istaminasi)

Tabella 1. Enzimi e altri prodotti dosati nel sangue e nei liquidi di lavaggio bronco alveolare (BAL) - da De Bernardi e Coll., 1995 (7).

Effetti sull'instaurarsi di processi flogistici

Le vie aeree nella loro interezza costituiscono una unità anatomico funzionale in cui stimoli di varia natura e origine (fisica, chimica, infettiva, neurovegetativa, immunologica, ecc.) si esprimono con una analoga risposta delle loro componenti epiteliali, vascolari e ghiandolari. Patologie delle alte vie aeree possono estendersi anche più distalmente dando luogo alla nota sindrome rino-bronchiale. In tali situazioni le patologie che si manifestano a carico delle medie e basse vie aeree sono imputate tanto al coinvolgimento per continuità da parte delle secrezioni provenienti dai distretti localizzati rostralmente quanto, e soprattutto alla carenza dei fenomeni epurativi prossimali e dal deficit di condizionamento dell'aria inspirata. Questa va così ad impattare direttamente le mucose di trachea, bronchi e vie aeree distali rendendosi responsabile di edema, iper o iposecrezione della mucosa fino alla abolizione della sua attività detergente, xerosi degli epitelii, comparsa di secrezioni tenaci ed impianto di germi provenienti non solo dall'ambiente, ma anche dalle strutture anatomiche prossimali (bocca, vie nasali e faringee) che abitualmente ospitano, anche in soggetti sani, batteri e virus (Tab. 2).

E' possibile prospettare una attività antiinfiammatoria e protettiva tessutale delle acque sulfuree, forse mediata dalla rigenerazione di gruppi sulfidrilici liberi.

L'azione dell'aerosol trova indicazione elettiva per ripristinare il livello di umidificazione e di contenuto idrico della mucosa. Infatti il primo effetto dei gas irritanti è quello di creare iperemia della mucosa con ipersecrezione catarrale che, inizialmente elevata, tende poi a decrescere nei giorni successivi lasciando una condizione di secchezza. L'aggressione degli inalanti può preludere alla patologia infettiva batterica o virale costituita da infezioni primitive dell'albero respiratorio (virus respiratori parainfluenzali, adenovi-

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) Flogosi da sostanze chimiche inalate: acido solforico, composti fenolici flogeni o ossicloruro di carbonio, cloropicrina, iprite, lewisite, silicio, asbesto, berillio, polluzioni urbane ed indoor, fumo di tabacco ecc.2) Flogosi da agenti infettanti: virus, batteri, miceti, parassiti.3) Flogosi da cause meccaniche: traumi, corpi estranei.4) Flogosi iatrogeniche.5) Flogosi da agenti fisici: radiazioni ionizzanti.6) Flogosi da cause endogene: immunologiche, chimiche.7) Flogosi da cause non determinate. |
|---|

Tabella 2. Agenti responsabili di flogosi delle vie respiratorie (15).

rus, virus respiratorio sinciziale, *haemophilus pertussis* e *influentiae*) o secondarie a patologia sistemica (virosi dell'infante, malattie esantematiche, TBC bronchiale, micosi polmonari, ecc.).

Gli effetti favorevoli della terapia inalatoria salsobromoiodica, solfata e bicarbonata in soggetti bronchitici cronici con componente asmatiche sono apparsi favorevoli ed equivalenti a quelli ottenuti con farmaci mucolitici (6, 19) sulla sintomatologia (dispnea, tosse, escreato e obiettività toracica), pur in assenza di modificazioni dei parametri di funzionalità respiratoria (VEMS, VEMS/CV, MEF 50, capacità vitale).

Risultati simili sono stati riscontrati anche sulla iperreattività bronchiale, dove pure, accanto a miglioramenti significativi della sintomatologia, non si sono verificate modificazioni del quadro funzionale.

Effetti sulle muscolature lisce e sul sistema nervoso vegetativo

Nella sottomucosa sono presenti strutture muscolari lisce, controllate dal sistema nervoso vegetativo simpatico e parasimpatico, che regolano il calibro dell'albero respiratorio.

L'effetto sulle muscolature lisce varia in rapporto al tipo di acqua utilizzato ed al grado di mineralizzazione (11, 12): quelle isotoniche, solfato-calciche, inibiscono il broncospasmo indotto sperimentalmente con istamina o acetilcolina e sono ottimamente tollerate anche dai pazienti asmatici, mentre quelle ipotoniche o ipertoniche, specie quelle solfuree e salsobromoiodiche, possono indurre accessi di broncospasmo (Fig. 3).

In particolare le acque ad elevato grado solfidrometrico presentano un notevole incremento del tono basale e dei picchi di broncospasmo da acetilcolina, in accordo con la nota e dimostrata azione di stimolo vagale indotto dall'idrogeno solforato: gli effetti dell' H_2S possono essere "modulati" dalla presenza di elevate quantità di solfati, come per esempio nell'acqua di Tabiano (Fig. 4).

I risultati ottenuti con acque radioattive confermano quanto già osservato dalla Scuola idrologica francese e cioè che la risposta broncospastica allo stimolo istaminico può essere potenziata (Fig. 5).

I processi protettivi e di difesa indotti dalla crenoterapia inalatoria possono essere complessivamente ben descritti dalla risposta terapeutica alle gravi lesioni della mucosa respiratoria, indotte dal fumo di sigaretta (scomparsa delle ciglia, riduzione della pseudo-stratificazione, riduzione

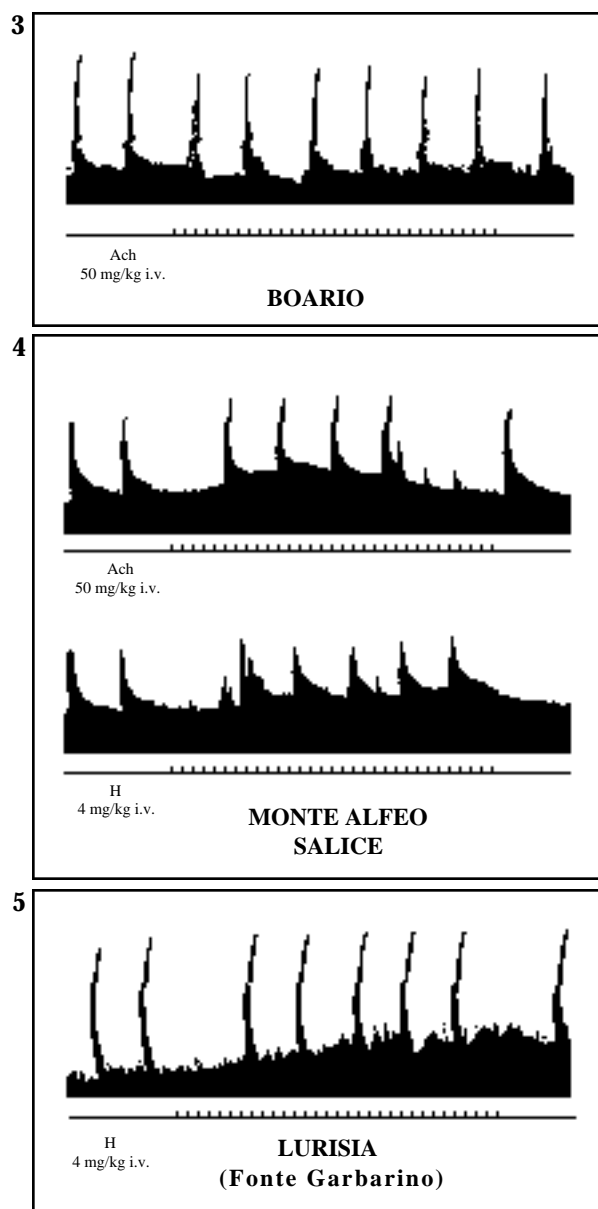


Figure 3, 4, 5. Risposte bronchiali alla stimolazione con acetilcolina (Ach) e istamina (I) nel ratto dopo inalazione di differenti tipi di acque minerali.

delle cellule mucose, infiltrazione flogistica, riduzione del surfactante, zone di metaplasia), che vengono rapidamente antagonizzate dal trattamento aerosolico con acque minerali.

Le insufflazioni tubariche nell'otite media secretiva (OMS)

Nelle patologie a carico dell'apparato otoiatrico a carattere mucocatarrale, la terapia con acqua termale solfurea esercita molteplici effetti benefici su tessuti e secrezioni. L'azione terapeutica si basa su meccanismi di natura immunologica, antinfiammatoria e di mucoregolazione.

L'OMS è frequente nell'età pediatrica ed è caratterizzata dalla formazione di un versamento endotimpanico sieroso, mucoso o mucogelatinoso, con tendenza alla risoluzione spontanea, la cui presenza impedisce la dinamica timpano-ossiculare.

L'ipoacusia di trasmissione si manifesta all'esame otoscopico con membrana timpanica opaca e di colore grigio-perlaceo, retratta; l'esame audiometrico evidenzia la perdita uditiva della funzione trasmissiva dell'orecchio medio e quello impedenzometrico la comparsa di curve B (piatte) e C (deprese), rispetto a quelle A (normali).

I quadri si risolvono prontamente dopo 12 giorni di terapia nella maggioranza dei casi (1, 4, 13) e resistono frequentemente alle riacutizzazioni (Fig. 6 e 7).

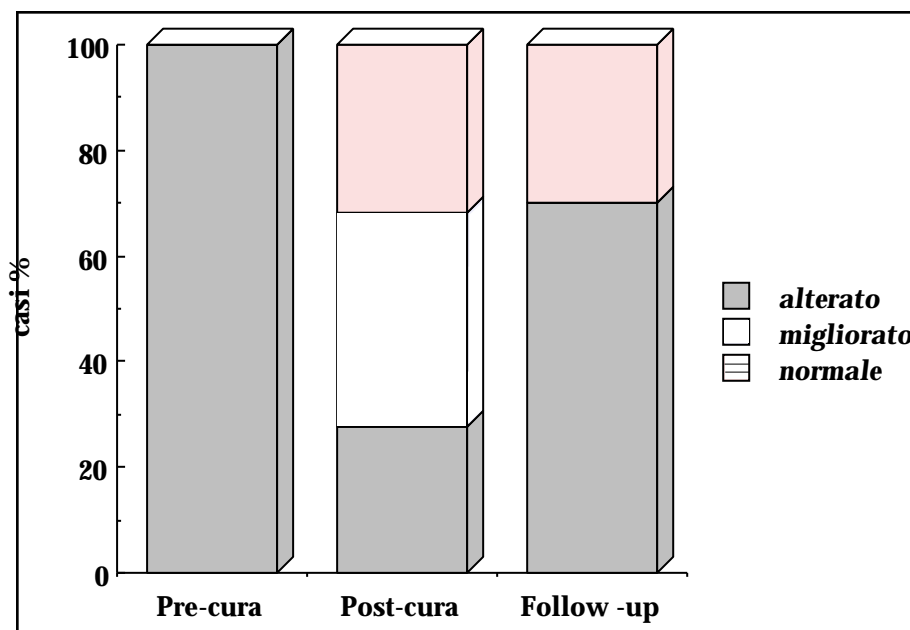


Figura 6. Valutazione dei dati audiometrici prima e dopo insufflazione tubarica.

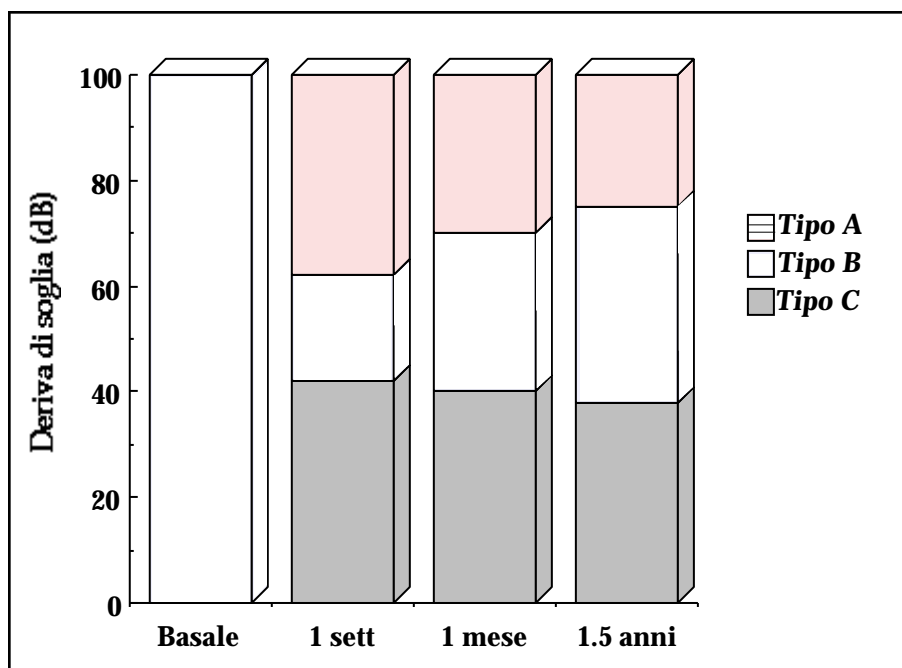


Figura 7. Prevalenza dei pattern timpanometrici prima e dopo insufflazione tubarica.

Conclusioni

Le applicazioni cliniche della crenoterapia inalatoria dovranno dunque tener conto del tipo di acqua minerale utilizzato, preferendo le acque solfuree nei soggetti affetti da bronchite cronica secretiva, senza componente asmatiche, obbligatoriamente nelle otiti medie, quelle salsobromoiodiche e solfuree nel trattamento delle faringiti, delle riniti e delle sinusiti. Le acque solfate e bicarbonate sono da preferirsi negli asmatici e nell'iperreattività bronchiale, quelle carboniche nelle riniti vasomotorie specifiche e aspecifiche e nelle bronchiti croniche asmatiche anche di origine allergica.

Le tecniche inalatorie devono inoltre essere variate in relazione allo stato patologico e devono essere associate alle tecniche riabilitative ed all'educazione sanitaria per la prevenzione delle complicanze.

Bibliografia

Medicina termale e termalismo nella medicina contemporanea

1. AA. VV.: Nove lezioni di logica. Muzzio, Padova, 1990.
2. Arecchi F.T.: La nuova "fisica della complessità". In *Cultura & Libri* n. 80, Società Ed. Dante Alighieri, Roma, 1992.
3. Bertalanfy Von L.: *General Systems Theory*/Braziller, New York, 1969.
4. Beveridge W. I.B.: *Genesi della scoperta*. Armando Armando, Roma, 1982.
5. Capra F.: *Il Tao della fisica*. Adelphi Ed. Milano, 1990.
6. Crutchfield J.P. e coll.: *Il caos; in: Il caos: le leggi del disordine*. Le Scienze S.p.A. ed., 1990.
7. Curini R., D'Ascenzo G., Laganà A., Marino A. e Messina B.: *Speciazione in funzione del tempo degli ioni calcio e magnesio in un'acqua minerale bicarbonato calcica*. *Cl. Term.* 1984; 37: 51.
8. Curini R., D'Ascenzo G., Fraioli A., Messina B. e Coll. *Instrumental multiparametric study of the maturing of therapeutics muds of some italian spas*. *Thermochimica Acta* 1990; 157: 377.
9. Federspil G. e Scandellari C.: *La natura della medicina interna*. *Ann. Ital. Med. Inter.*, 1994; 9: 74.
10. Guarini G. e Onofri E.: *Nuovi orizzonti in medicina. Complessità e predicibilità in medicina interna*. *Rec. Progr. in Med.*, 1993; 84: 691.
11. Heisenberg W.: *Indeterminazione e realtà*. Guida, Napoli, 1991.
12. Kuhn T.S.: *The structure of Scientifics Revolutions*. University of Chicago Press., 1970.

13. Messina B.: Possibilità e limiti delle ricerche sull'efficacia della terapia termale. *Cl. Terap.*, 1983; 104: 273.
14. Messina B.: L'integrazione delle strutture termali con gli ospedali pubblici nell'ambito dei trattamenti riabilitativi. II Conf. Naz. sul Termalismo, Bologna, 15/16 nov. 1990.
15. Messina B.: Considerazioni sulla riabilitazione/rieducazione funzionale termale. *Cl. Term.*, 1991; 44: 3.
16. Messina B.: Basi culturali e scientifiche della pratica medica termale. *Cl. Term.*, 1995; 48: 15.
17. Messina B.: La logica della ricerca e la ricerca della logica in medicina termale. *Atti 56 Congr. Naz. A.M.I.I.T.T.F.* 1995; pag. 153.
18. Messina B. e Grossi F.: *Elementi di Idrologia medica*. S.E.U. Roma 1984.
19. Messina B., Fraioli A., Marino A., Curini R. e D'Ascenzo G.: *Elements en trace dans le eaux minerales naturelles. Moethodes de recherche et evaluation biologique*. *Cl. Term.* 1985; 38: 115.
20. Messina B. e Mammarella A.: *Metodologia della ricerca clinica in idrologia medica*. *Cl. Term.*, 1974; 27: 143.
21. Milazzotto F.: Il caos in cardiologia. *Prim. Cardiol.*, 1992; 7: 329.
22. Mondadori M.: *La probabilità come logica dell'incerto*. 1991; *Sfera* n. 23: 70, ed. Sigma-Tau.
23. O' Boyle C.A.: *Valutazione della qualità della vita in corso di scompenso cardiaco*. *Prim. Cardiol.*, 1995; 10: 171.
24. Popper K.R.: *Scienza e Filosofia. Problemi e scopi della scienza*. Einaudi, Torino 1974.
25. Prigogine I.: *La nascita del Tempo*. Bompiani, Milano 1991.
26. Ruelle D.: *Caso e caos*. Bollati Boringhieri Ed., Torino 1992.
27. Scandellari C., Federspil G.: *Metodologia medica*. *Atti LXXXVI Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Interna*. Sorrento, 24-27 settembre 1985, Roma, Edizioni Luigi Pozzi, 1985.

Medicina Termale e Malattie Reumatiche

1. Barrau J.L.: Indication therapeutiques de la pelotherapie. Presse Thermale et Climatique 1980; 117: 13-14.
2. Benson T.B., Copp E.P.: The effect of therapeutic forms of heat and ice on the pain threshold of the normal shoulder. *Rheumatol Rheabil*, 1974; 13: 101-4.
3. Boulangé M., Constant F., Collin J.F., Guillemin F.: Efficacité d'une cure thermale dans les lombalgies chroniques:essai clinique randomisé. *Presse Thermale et Climatique* 1997; 134: 178-80.
4. Bugaj R.: The cooling, analgesic and rewarming effects of ice massage on localized skin. *Phys. Ther.* 1984; 55: 1 1-19.
5. Cima L., Giusti P., Tinello A., Cozzi F., Menozzi L., Todesco S.: Risposte neuro-endocrine all'applicazione di fanghi di diversa maturazione del bacino termale euganeo. *Clin. Term.* 1992; 45: 77-81.
6. Cozzi F., De Silvestro G., Marson P., Lazzarin P., Cima L., Todesco S.: Comportamento delle sottopopolazioni linfocitarie durante un ciclo di fangobalneoterapia nel bacino termale euganeo. *Clin. Term.* 1992; 45: 419-22.
7. Giordano M.: La fangobalneoterapia nella cura e nella prevenzione delle malattie reumatiche. *Clin. Terap.* 1968; 47:192-209.
8. Giordano M.: Reumatismo e termalismo sociale. In: *Educazione sanitaria e malattie reumatiche*. Tip. Loffari, Roma 1972; p. 51.
9. Giusti P., Cima L., Carmignato F., Cozzi F., Ionon R., Lazzarin P., Todesco S.: Variazioni della beta endorfinemia nel soggetto sano in seguito ad una singola seduta di fangoterapia nel bacino termale euganeo. *Clin. Term.* 1990; 43; 13-18.
10. Giusti P., Cima L., Tinello A., Cozzi F., Targa L., Lazzarin P., Todesco S.: Stresshormone, freigesetzt durch fangothérapie. ACTH und beta-endorphin-konzentrationen unter warme stress. *Fortschr. Med.* 1990; 32: 601-4.
11. Guillemin F., Constant F., Collin J.F., Boulangé M.: Short and long term

- effect of spa therapy in chronic low back pain. *Br. J. Rheumatol.* 1994 33: i 48-51.
12. Haimovici N., Feibel A.: Kritische bemerkungen zum thema "therapeutische erwarmung der gelenke". *Z Phys. Med.* 1981; 10: 113-23.
 13. Haimovici N.: Wert der direkten, intraartikularen temoeraturmessung in der diagnostik der gelenkerkrankungen. *Akt Rheumatol.* 1982; 7; 188-93.
 14. Harris E.D., McCroskery P.A.: The influence of temperature and fibril stability on degradation of cartilage collagen by rheumatoid synovial collagenase. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290: 1-6.
 15. Hazum E.K., Charg K.J., Cautrecasas: Specific non opiate receptors for beta-endorphins. *Science* 1979; 205: 1033-8.
 16. Horvath S.M., Hollander J.L.: Intraarticular temperature as a measure of joint reaction. *J. Clin. Invest.* 1949; 28: 469-73.
 17. Kahn M.F.: Les injections intra-articulaires de corticoides. *Rev. Prat.* 1990; 40: 531-5.
 18. Kennedy A.C.: Joint temperature. *Clin. Rheum. Dis.* 1981; 7: i177-88.
 19. Lehmann J.F., de Lateur B.J.: Heat and cold in the treatment of arthritis. In Lehmann JF (ed): *Therapeutic heat and cold.* Baltimore, M.D., Williams & Wilkins, 1982; pp 315-78.
 20. Masala C., Biondi M.: Neuroimmunologia. In: Dammacco F. *Immunologia in Medicina.* Ed. Ermes vol. 1, 1989; pag. 727.
 21. Oosterveld F.G.J., Rasker J.J., Jacobs J.W.G. et al.: The effect of local heat and cold therapy on the intraarticular and skin surface temperature of the knee. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 146-51.
 22. Oosterveld F.G.J., Rasker J.J.: Treating arthritis with locally heat and cold. *Semin Arthritis Rheum.* 1994; 24: 82-90.
 23. Papi F., Fioravanti A., Biasi G., Manganelli S., Manca S., Marcolongo R.: Fangobalneoterapia nella sindrome del tunnel carpale. *Med. Clin. e Term.* 1995; 31-32: 59-66.

24. Schimdt K.L., Ott V.R., Rocher G. et al.: Heat, cold and inflammation (review). *Z. Rheumatol.* 1979; 38: 391-404.
25. Schweigerer L., Bhakdi S., Teschemacher: Specific non opiate binding sites for human beta-endorphin on the terminal complex of human complement. *Nature* 1982; 296: 572-80.
26. Shavit Y., Lewis J.W., terman G.W., Gale R.P., Liebeskind J.B.: Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science* 1984; 223: 188-90.
27. Smith E.M., Blalock E.S.: Human lymphocyte production of corticotropin and endorphin-like substances: association with leukocyte interferon. *Proc. Nat. Acad. Sci* 1981; 78: 7530-4.
28. Tirri G.: Sulle cure termali delle reumoartropatie. *Clin. Term.* 1989; 42: 50-4.
29. Tishler M., Brostovski Y., Yaron M.: Effect of SPA therapy in Tiberias on Patients with ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 1995; 14: 21-25.
30. Tonon R., Cozzi F., Todesco S.: Il Trattamento della sindrome del tunnel carpale con la fangoterapia. *Clin. Term.* 1985; 38: 101-4.
31. Zivkovic M., Cvjetkovic S., Jovic D.: Effects of thermotherapy on acute phase reactants in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1986; 29: 57 (suppl).
32. Wright V., Johns R.J.: Physical factors concerned with the stiffness of normal and disease joints. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1960; 106: 215-31.
33. Young P., Unsworth A., Haslock I.: Measurement of stiffness in the metacarpophalangeal joint: the effects of physiotherapy. *Clin. Phys. Physiol. Meas.* 1986; 7: 147-56.

Medicina termale e fisiopatologia dell'apparato urinario

1. Curhan G.C. et al.: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones: The New England Journal Of Medicine. 1993; 328 n. 12: 833-838.

2. Di Silverio F., D'Angelo A.R., e il Gruppo di Ricerca per la Calcolosi Renale. Profilassi della calcolosi renale: efficacia della terapia idropinica con l'acqua di Fiuggi Arch. It. Urol., 1994, 66.
3. Dormia G., Ruoppolo M., Mandressi A., Tombolini P. e Pisani E.: L'efficacia della terapia idropinica nei soggetti calcolotici Nefrol. Androl., 1987; 2: 85-88.
4. Fianchini A., Licitra S., Moretti F. e Cartechini M.G.: Valutazione dell'effetto sulla diuresi e sul peso specifico urinario della somministrazione acuta e dell'uso protratto di acqua oligominerale. Clin. Term., 1985; 114: 525-531.
5. Fraioli A.: Le acque oligominerali nella calcolosi urinaria. Clin. Term., 1988; 39: 17-21.
6. Fraioli A., Grassi M., Ranaldo A., Gottuso M., Giamminuti R. e Rossi A.: Possibilità di trattamenti crenoterapici nella calcolosi urinaria: gli inibitori della cristallizzazione. Clin. Term., 1985; 38: 141-150.
7. Fraioli A., Mennuni G., et al.: Terapia idrologica dell'urolitiasi. Clin. Term., 1988; 41: 319-324.
8. Messina B. e Grossi F.: Elementi di Idrologia Merdica. SEU, Roma 1984.
9. Messina B. e Fraioli A.: Impiego nella pratica medica l'acqua di Fiuggi. Acta Medica, Edizioni e Congressi. Roma, 1991.
10. Micali F., Porena M., Vaspasiani G.: Dinamica delle basse vie urinarie dopo assunzione in bolo rapido di Acqua Fabia. Clin. Term., 1987; 122: 373-377.
11. Pak C.Y.C.: Terapia razionale della nefrolitiasi. Basi Raz. Ter., 1986; 16: 183-188 e 191-197.
12. Mayne P.D. e Edwards L.: What on earth are we drinking? British Journal of Urology, 1990; 66: 123-126.

Le cure termali nelle malattie dell'apparato digerente

1. Hearty R.F., Maico D.G., Mc Guigan E.J.: Role of calcium in antral gastrin release. *Gastroenterology* 1981; 80: 491.
2. Flemstrom G., Garner A.: Stimulation of HCO_3^- and H^+ secretion by calcium in vitro and in vivo. *Acta Physiol. Scand.* 1980; 110: 419.
3. Layer P., Hotz J., Schmitz-Moormann H.P., Goebell H.: Effects of experimental chronic hypercalcemia on exocrine pancreatic enzyme secretion by intravenous calcium infusion in rats: inhibition by atropine. *Gastroenterology* 1979; 76: 1181.
4. Grassi M., Spada S., Cordelli A.: Attività di sostanze di natura umorale sull'intestino isolato di ratto: confronto tra gli effetti in soluzione di Tyrode e in soluzione di Ringer-Messini. *Clin. Term.* 1968; 21: 6.
5. Labò G., Vezzadini P., Tomassetti P., Corinaldesi T.: Effetti delle acque bicarbonato-solfato-alcalino-terrose di Recoaro sulla secrezione di gastrina nella gastrite cronica e nella colecistopatia cronica alitiasica. *Terme di Recoaro* 1975.
6. Kuznetsov B.G., Saakyan A.G., Osipov Y.S., Frolkov V.K., Shvarts V.Ya., Polushina N.D., Kozarsky V.V., Zaparozhchenko I.G., Kazarkaeva V.A.: Drinking mineral water in peptic ulcer: hormonal mechanism of action. *Vopr. Kurort. Fiz* 1984; 6, 1.
7. Giungi F., Fabbri T., Bonazzi A., Sternini M.A.: Esperienze sull'impiego di un'acqua oligominerale in alcune affezioni dell'apparato digerente. *Min. Diet. e Gastroenterol.* 1982; 28.
8. Grassi M., Fraioli A., Messina B., Germani M., Caputo V.: Acque minerali e sistema endocrino-paracrino gastroenteropancreatico. II. Modificazioni della beta-endorfina plasmatica in volontari sani dopo assunzione di acqua minerale bicarbonato-calcica (Sangemini) *Clin. Term.* 1987; 40, 175.
9. Grassi M., Fraioli A., Messina B., Caputo V.: Acque minerali e sistema endocrino-paracrino gastro-enterico-pancreatico. I. Modificazioni plasmatiche di gastrina, glucagone, insulina in volontari sani dopo assunzione di acqua bicarbonato-calcica Sangemini. *Clin. Term.* 1987; 40: 169.

10. Grassi M., Fraioli A., Messina B. et al.: Effetti di un'acqua minerale bicarbonato-calcica sul pepsinogeno I plasmatico. *Clin. Term.* 1991; 44: 41.
11. Florenti C., Aymes C., Ranband J.C., Hirrdi-Marie H.: Le pepsinogene serique, index che la secretion gastrique acide basale et stimulee. *Nouvelle Presse Med.* 1982; 11, 1.
12. Gioffré L.: L'influenza della somministrazione di un'acqua bicarbonato-alcalino-terrosa (Sangemini) sull'acidità gastrica nelle dispepsie ipercloridriche e nelle ulcere duodenali. *Rass. Ital. Gastroenterol.* 1967; 7: 1.
13. Franzoni M., Mazzotti G., Fortitta M.M. e al.: Effetto della somministrazione di acqua di Uliveto sulla acidità gastrica. *Med. Clin. e Term.* 1989; 8/9-39.
- 14) Grassi M., Fraioli A., Messina B.: Valutazione dell'effetto di un'acqua minerale bicarbonato-calcica sul pH esofageo e gastrico. *Clin. Dietol.* 1992; 19: 213.
15. Grossi F. e coll.: Risultati di un trattamento termale idropinico presso le terme di Recoaro in alcune infermità digestive. *Cl. Term.* 1977; 30: 65.
16. Fontana G., Bocchini R., Balestra M., Biondi S., Conti C., Biondi G.: Studio sugli effetti terapeutici dell'acqua bicarbonato-alcalina Terme di S. Agnese in alcune affezioni gastroenterologiche. *Clin. Term.* 1985; 38: 11.
17. Grassi M., Fraioli A., Messina B., Grossi F.: Possibilità crenoterapiche nella patologia flogistica e disfunzionale dello stomaco e del duodeno. *Clin. Term.* 1988; 41: 65.
18. Bazzocchi G., Campieri M., Brignola C., Fois F., Penna A., Menni B.: Azione dell'acqua Tettuccio delle Terme di Montecatini sulla stipsi cronica: valutazione clinica e dell'attività motoria intestinale. *Cl. Terap.* 1984; 108: 6.
19. Grassi M., Fraioli A., Pappalardo G. et al.: Attività alcalinizzante di un'acqua bicarbonato-calcica valutata con pH-metria in soggetti con reflusso gastro-esofageo. *Clin. Terap.* 1993; 143: 131.
20. Grassi M., Grossi F., Fontana M. et al.: Motilità dell'antro gastrico e della colecisti dopo somministrazione orale di acqua minerale solfato-bicarbonata. *Clin. Terap.* 1996; 147: 321.

Medicina termale e fisiopatologia dell'apparato respiratorio

1. Antonelli A.R., Barezzani M.G., Bertini A., Redaelli De Zinis L.O.: La funzione tubarica nelle fasi avanzate dell'otite media con effusione (OME). Atti 56° Congr. Naz. AMIITTF, Sirmione Terme 1995, pag. 22.
2. Barry B.E., Miller F.J. e Crapo J.D.: Effects of inhalation of 0.12 and 0.25 parts per million ozone on the proximal alveolar region of juvenile and adult rats. *Laboratory Invest.*, **53**, 692-704, 1985.
3. Boatman E.S., Sato S. e Frank R.: Acute effects of ozone on cat lungs. II Structural. *Am.Rev.Resp.Dis.*, **110**, 157-169, 1974.
4. Colletti V., Fiorino F.G., Carner M.: Profili audio-impedenzometrici prima e dopo terapia termale. Atti 56° Congr. Naz. AMIITTF, Sirmione Terme 1995, pag 34.
5. Cortesina G.: La crenoterapia sulfurea nella patologia flogistica del distretto ORL: caratteristiche ed azioni sulle IgA secretorie. Atti 56° Congr. Naz. AMIITTF, Sirmione Terme 1995, pag 29.
6. De Bernardi M., Gribaldo E., Miravalle C., Pedrinazzi G.M., Re A., Zanasi A.: Nebulizzazione di un'acqua minerale salsobromoiodica versus aerosolterapia con tiopronina in pazienti bronchitici cronici riacutizzati. *La Clinica Termale* **45**, 427, 1992.
7. De Bernardi M., Levra G., Gribaldo E., Miravalle C., Pedrinazzi G.M., Guarino C., Marletta M.: Immunodiagnostica nella bronchite cronica. Atti 56° Congr. Naz. AMIITTF, Sirmione Terme 1995, pag 89.
8. De Bernardi M., Mira E., Vescovi V., Re A., Pedrinazzi G.M.: Crenoterapia inalatoria e IgA secretorie nasali. *Incontri di Studio a Tabiano* **6**, 12, 1986.
9. De Bernardi M., Miravalle C., Ragusa S., Tripodi S., Pedrinazzi G.M., Levra G., Guarino C., Marletta M.: Modificazioni della ECP (proteina cationica degli eosinofili) in soggetti bronchitici cronici trattati con crenoterapia inalatoria sulfurea. Atti 56° Congr. Naz. AMIITTF, Sirmione Terme 1995, pag. 129.

10. De Bernardi M., Pedrinazzi G.M., Tripodi S., Antonucci L., Ragusa S.: Effetti biologici della crenoterapia inalatoria nelle patologie rinosinusalì. Atti Congr. Iprreattività rinosinusale, Agliano d'Asti, ottobre 1994.
11. De Bernardi M., Re A., Ariati L., Pedrinazzi G.M.: La cura termale dell'asma bronchiale: II - Influenza dell'aerosol con acque minerali sul broncospasmo sperimentale. Atti 48° Congr. Naz. AMIITTF, Chianciano Terme 1983, pag. 121.
12. De Bernardi M., Re A., Pedrinazzi G.M., Ariati L., Parassoni L., Bertè F., Pisaneschi M., Crotti G., Gerra G., Zalaffi V.: Influenza dell'acqua sulfurea di Tabiano sul broncospasmo sperimentalmente indotto nella cavia. Incontri di Studio a Tabiano 2, 11, 1984.
13. Evangelisti A., Oliva F., Cecchini G., Cecchini U., Melucci W.: Crenoterapia della O.M.S. (otite media secretiva). Atti 56° Congr. Naz. AMIITTF, Sirmione Terme 1995, pag. 121.
14. Folinsbee L.J.: Effects of ozone exposure on lung function in man: a review. *Reviews on Environmental Health.*, **3**, 211-240, 1981.
15. Lucchesi M.: Fattori patogenetici delle infezioni batteriche broncopulmonari. in AA.VV.: "Patologia delle vie aeree. Atti del Congresso Internazionale, Stresa (26-29 aprile 1979); a cura di Allegra L. e Corda M., Vol.1°, Verona, Ed. Cortina, pag. 282.
16. Menzel D.B.: Toxicity of ozone, oxigen and radiation. *Ann. Rev. Pharmacol.*, **10**, 379-394, 1970.
17. Ottaviani A., Quatela M. e Tassone G.: Influenza della crenoterapia sulfurea sulla clearance muco-ciliare delle vie aeree superiori. Atti 56° Congr. Naz. AMIITTF, Sirmione Terme 1995, pag 38.
18. Re A., De Bernardi M., Pedrinazzi G.M., Ariati L.: La cura termale dell'asma bronchiale: I - L'azione diretta delle acque minerali sulla mucosa. Atti 48° Congr. Naz. AMIITTF, Chianciano Terme 1983, pag. 85.
19. Re A., De Bernardi M, Pedrinazzi G.M., Zanasi A.: La Idroclimatologia nelle malattie dell'apparato respiratorio. Atti Congr. Naz. straord. AMIITTF, Bologna 1988, pag. 61.
20. Re A., Gualtierotti R.: L'azione dell'acqua sulfurea sulle mucose studiata con il "test della vescica". *Minerva Idroclimatologica* **3**, 127,1963.

21. Ricevuti G., De Bernardi M., Re A., Pedrinazzi G.M., Zanasi A., Barni S.: Effetti della crenoterapia inalatoria sull'apparato respiratorio di ratti esposti a fumo di sigaretta. *Atti e Memorie Accad. Storia dell'Arte sanitaria*, **68**, 48, 1988.
22. Stephens R.J., Sloan M.F., Evans M.J. e Freeman G.: Early response of lung to low levels of ozone. *American J. Pathol.*, **74**, 31-44, 1974.
23. Zanasi A., Fabiani A., De Bernardi M: Bronchial hyperreactivity induced by a nebulized calcium sulphate water. *The European Respiratory Journal - Abstracts - Joint Meeting SEP-SEPCR- Barbican Center, London September 9-14th, 1990.*

Acqui Terme: mosaico romano nelle Terme.

Indice

Editoriale.....	pag. 3
Medicina termale e termalismo nella medicina contemporanea	
(B. Messina)	» 5
Classificazione delle acque minerali	» 9
Concetto positivo di salute e fenomeni collegati alla sua accettazione.....	» 14
Metodi e metodologie nuovi	» 14
Scoperte di nuove tecnologie.....	» 15
Valutazione dei risultati terapeutici	» 16
Previsione dei possibili risultati	» 17
Medicina termale e malattie reumatiche (G. Tirri)	» 21
Medicina termale e fisiopatologia dell'apparato urinario (A. Fraioli) »	31
Calcolosi urinaria.....	» 32
Gotta e fisiopatologia dell'acido urico	» 37
Le cure termali nelle malattie dell'apparato digerente (M. Grassi) ... »	39
Azione delle acque minerali sul fegato e le vie biliari	» 43
Indicazioni terapeutiche all'uso delle acque minerali nelle digestivopatie.....	» 44
Medicina termale e fisiopatologia dell'apparato respiratorio (De Bernardi Di Valserra).....	» 45
Tecniche di applicazione della crenoterapia inalatoria	» 45
Effetti protettivi sulle mucose	» 47
Effetti sulle secrezioni e sul loro trasporto	» 49
Effetti sulle risposte immunologiche	» 51
Effetti sull'instaurarsi di processi flogistici	» 57
Effetti sulle muscolature lisce e sul sistema nervoso vegetativo »	58
Le insufflazioni tubariche nell'otite media secretiva (OMS)..... »	60
Conclusioni.....	» 61
Bibliografia	» 62
Indice.....	» 73

Caleidoscopio

Italiano

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesita'*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali del - l'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.

33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M., Biordi L., Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.

72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodel - lamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P., Romano L.: *Im - munoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da prin - cipi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.
101. Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale*. Maggio '96.
103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giu - gno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tis - sutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative*. Ottobre '96.

106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.
107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.
112. Palleschi G., Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina*. Maggio '97.
113. Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.
115. Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.
116. Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.
117. Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.
118. Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.
119. Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.
120. National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide*. Marzo '98.
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.
122. Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.
123. Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.
124. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (I)*. Luglio '98.
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Basofili*. Settembre '98.
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: *Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo I*. Novembre '98.
127. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (II)*. Dicembre '98.
128. Muzi P., Bologna M.: *Tecniche di immunoistochimica*. Gennaio '99.
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.
130. Castello G., Silvestri I.: *Il linfocita quale dosimetro biologico*. Marzo '99.
131. Aiello V., Caselli N., Chiamenti C.M.: *Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata*. Aprile '99.
132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: *Medicina Termale e Malattie Reumatiche*. Maggio '99.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 17, numero 132

Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Ufficio Acquisti

Giusi Cunietti

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Letizia Cuccuru

Servizio Abbonamenti

Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

EDITORE



Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL: <http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,
Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Maggio 1999

Sped. in Abb. Post. 50%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:

“L'ECO DELLA STAMPA”
Via Compagnoni, 28 - Milano