

**INFLUENZE DELLA CRENOTERAPIA  
SULLA CLEARANCE MUCOCILIARE  
IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME RINOSINUSITICA**

**SPA therapy influence on nasal mucociliary transport in patients with rhinosinusitis**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO  
Cattedra di Terapia Medica e Medicina Termale  
Scuola di Specializzazione in Idrologia Medica  
Direttore: prof. G. Nappi**

---

**G. Nappi, I.G. Carrubba, S. De Luca**

---

### **RIASSUNTO**

L'aumento del tempo di trasporto mucociliare (TMC) è una conseguenza ed un indicatore delle affezioni croniche delle alte vie respiratorie.

In un campione di 97 pazienti, affetti da patologia rinosinusale cronica, è stato valutato l'effetto indotto sulla clearance mucociliare nasale da un ciclo di crenoterapia con un'acqua sulfurea salsobromiodica.

La velocità del trasporto mucociliare è stata rilevata utilizzando il saccarinato di sodio miscelato ad una sostanza colorata idrosolubile (carbone vegetale).

Alla fine del ciclo terapeutico si è osservato un significativo miglioramento degli indicatori clinici di efficacia e della clearance mucociliare nasale.

Quest'ultima in particolare si è mediamente modificata da 19,2 a 11,37 minuti, rientrando nei limiti fisiologici.

### **SUMMARY**

Time increase on nasal mucociliary transport is an effect and an indicator of chronic disease of high airways. 97 pts. affected by rhinosinusitis underwent to Spa Therapy with sulphurous water to assess the effects on nasal mucociliary transport. Nasal mucociliary transport time was evaluated by sodium saccharinated mixed to vegetal coal.

At the end of therapeutic course we observed a significative improvement of clinical indicators and nasal mucociliary transport.

This last modified its average by 19.2 min. to 11.37 min. went back to physiological limits.

### **INTRODUZIONE**

La clearance mucociliare nasale rappresenta un meccanismo di difesa aspecifico mediante il quale le impurità inspirate vengono intrappolate nello strato di muco che riveste l'epitelio e grazie alla direzione del battito ciliare trasportate in rinofaringe e quindi deglutite. Nelle affezioni delle vie aeree superiori caratterizzate da sofferenza della mucosa è sovente rilevabile una riduzione della clearance mucociliare.

La crenoterapia sulfurea costituisce un valido presidio terapeutico nelle forme infiammatorie croniche caratterizzate da un eccesso di secrezione mucosa, nelle quali la clearance mucociliare può essere ridotta per alterazioni aspecifiche delle ciglia o delle secrezioni nasali. Ricerche "in vitro" hanno dimostrato che il movimento ciliare è influenzato dalle acque minerali impiegate nella crenoterapia sulfurea: tuttavia, tenendo conto della normale variabilità tra sperimentazione in "vitro" ed in "vivo" abbiamo valutato in pazienti affetti da patologia rinosinusale cronica gli effetti prodotti sulla clearance mucociliare dopo un ciclo di terapia con acqua sulfurea salsobromiodica. La presenza di zolfo, soprattutto sotto forma di idrogeno solforato, conduce a molteplici effetti: eutrofizzazione della mucosa respiratoria tramite vasodilatazione, miglioramento delle difese locali per mezzo della stimolazione dell'attività fagocitaria del sistema reticoloendoteliale e dell'aumento del tasso di IgA secretorie nel muco, azione anticatarrale attraverso la risolfiorazione della mucina che nei processi infiammatori cronici può essere carente di gruppi sulfidrilici, infine azione antisettica diretta (1, 2).

La regolazione delle secrezioni mucose che i radicali sulfurei determinano sull'epitelio ghiandolare respiratorio realizza un miglioramento delle caratteristiche dell'idrogel che ricopre le ciglia ed un più agevole movimento ciliare. La normalizzazione del tempo di trasporto mucociliare nasale verso valori medi e bassi che ne deriva è indice di una più efficace purificazione dell'aria inspirata.

La componente salsobromiodica presenta inoltre un alto contenuto di cloruro di sodio, che ne determina le caratteristiche fluidificanti e detergenti, e di iodio, di cui è nota l'azione antisettica.

---

### LE SINUSITI CRONICHE

---

#### LE FLOGOSI CRONICHE RINOSINUSALI

I processi flogistici a carico del naso e dei seni paranasali (rinosinusiti) si possono distinguere, in base alle caratteristiche dell'infiammazione, in rinosinusiti catarrali, mucopurulente, purulente e necrotiche (3).

In questi ultimi decenni sono andate invece decisamente aumentando le forme recidivanti, croniche a tendenza irreversibile, nelle quali gioca un ruolo importante il terreno di base costituzionale, che favorisce l'inserirsi di cause infettive recidivanti (virali, batteriche) e, specialmente, irritative (da fumo), allergiche ed infine, ma non ultime come importanza, iatrogene, per abuso di farmaci topici endonasali, responsabili di profonde e talora irreversibili alterazioni mucose e di paralisi del movimento ciliare (4).

Le secrezioni insistenti sono indice di patologia flogistica delle mucose rinosinusalali e come tali vanno considerate e trattate. Una loro colorazione giallastra è la spia, di solito, di una aumentata presenza di proteine nel secreto nasale; una colorazione verdastra è la espressione di un processo infettivo di tipo batterico (5, 7).

L'aumento della secrezione, e soprattutto della componente mucosa, rischia di saturare le strutture che provvedono alla depurazione nasale. L'arresto del flusso respiratorio (stenosi nasale) contribuisce al ristagno delle secrezioni patologiche. Il drenaggio dei seni paranasali viene così ostacolato e può infine essere impedito del tutto da un edema della mucosa che riveste le vie di drenaggio (6). Si innesta così quel processo di virulentazione del contenuto sinusale che porta alla sinusite acuta, o alla riacutizzazione di una sinusite cronica. A questo blocco della funzione depuratoria da accumulo di secrezione si può poi aggiungere una azione inibitoria diretta da parte della noxa flogogena sulle strutture e sulla attività ciliare. L'infezione avviene sempre per via nasale e riconosce come primo evento la chiusura dell'ostio mascellare, con mancata ossigenazione della cavità, che favorisce lo sviluppo di anaerobi, alla riduzione e successivamente alla scomparsa delle immunoglobuline, ad alterazione della funzione ciliare, alla produzione di enzimi proteolitici (8).

Il termine di flogosi catarrale recidivante indica una condizione reattiva cronica della mucosa che si evidenzia con una sintomatologia ed una obiettività subcontinua, con ripetute congestioni rinofaringee, a volte mucopurulenta, caratteristica della infezione virale con sovrapposizione batterica. La mucosa nasale interviene attivamente nell'elaborazione delle difese locali aspecifiche e specifiche. Le difese aspecifiche

comprendono l'attività mucociliare e la depurazione biologica assicurata da sostanze ad attività antivirale ed antibatterica (lisozima, lattoferrina, etc.).

Le difese specifiche immunitarie sono le più importanti, sia cellulari (linfociti, etc.) sia umorali, nelle quali prevalgono le IgA prodotte localmente dalle plasmacellule. Nella patogenesi delle infezioni sia virali sia batteriche hanno importanza preminente le IgA di superficie. Il loro compito fondamentale è di aiutare la funzione di difesa meccanica aspecifica del sistema mucociliare, e si attua soprattutto sui germi che sono dotati alla loro superficie di fimbrie per aderire alle cellule epiteliali (9, 10).

Queste acquisizioni permettono a questo punto di comprendere gli eventi patologici della mucosa rinosinusale e di renderci conto che tali processi possono essere modificati da ogni condizione che agisca sui germi patogeni, ma soprattutto sui meccanismi difensivi locali e generali.

---

### LA CLEARANCE MUCOCILIARE

---

Di tutte le funzioni nasali quella ventilatoria è preminente, infatti un naso che “ventila male” non è in grado di “trattare” l'aria in maniera adeguata. La funzione di condizionamento prevede due importanti azioni: l'umidificazione e la termoregolazione, che consentono all'aria inspirata di pervenire alle vie aeree inferiori in condizioni più o meno costanti. Al fine di proteggere le vie aeree inferiori non è sufficiente riscaldare e umidificare l'aria, ma la stessa deve essere anche depurata. L'aria che respiriamo infatti è una miscela di gas che contiene in sospensione virus, batteri e particelle inerti per i quali, attraverso meccanismi fisici, chimici e biologici, il naso rappresenta una vera e propria barriera (6).

Uno dei meccanismi aspecifici di difesa di primaria importanza è espletato dal sistema mucociliare che interviene su quelle particelle che, per le loro piccole dimensioni (diametro maggiore di 10  $\mu$ ), non vengono trattenute dalle vibrisse. Dopo il superamento del filtro delle vibrisse le microturbolenze della corrente aerea da cui le particelle sono trasportate favoriscono la loro deposizione per inerzia sul tappeto di muco che riveste le cavità endonasali. Tale tappeto, poi, attraverso vie predefinite trasporta tali particelle in senso antero-posteriore fino al rinofaringe (11, 12, 13). Le particelle trattenute si depositano sullo strato superficiale di muco che si comporta sia come agente meccanico di trasporto nella funzione mucociliare, assicurando il transito delle particelle inalate verso il rinofaringe, sia come agente battericida per la sua ricchezza in elementi capaci di neutralizzare gli agenti infettivi (mucine, lisozima, lactoferrina, sali inorganici, immunoglobuline di tipo A).

Il sistema di trasporto mucociliare (TMC) è basato su due principali aspetti funzionali:

- ✓ il trasporto/movimento ciliare
- ✓ l'insieme delle secrezioni mucose, complementari e cooperativi.

### FORMAZIONE E COMPOSIZIONE DEL MUCO

Il muco che riveste le vie aeree è una secrezione complessa che fa parte del sistema di trasporto mucociliare.

Il tappeto di muco è costituito da due strati, una fase sol (periciliare, prevalentemente acquosa e ionica con proteine a basso peso molecolare quali IgAs e lisozima) ed una fase gel (epifase, a contatto con la corrente aerea, insolubile e ricca di sostanze ad elevato peso molecolare).

Il rapporto tra le due fasi può variare entro limiti ristretti per garantire la massima efficienza del TMC.

I processi infiammatori cronici a carico delle vie aeree determinano una proliferazione delle cellule mucipare caliciformi, con incremento della frazione mucinica del muco, che regredisce rapidamente al cessare della patologia. L'ispessimento protratto della epifase (gel) del muco determina il rallentamento del TMC (14).

### CIGLIA

L'epitelio di rivestimento, dal naso ai bronchioli terminali, è di tipo pseudostratificato ed è composto in prevalenza da cellule cilindriche ciliate, cellule basali e cellule caliciformi mucipare.

Le ciglia sono circa 200 per cellula, con un diametro di 25  $\mu$  e lunghezza decrescente dalla parte prossimale alla porzione distale delle vie aeree (da 5-7  $\mu$  a 3-4  $\mu$ ).

Come ogni attività cellulare, anche il movimento ciliare è reso possibile dalla energia ottenuta dalla idrolisi delle molecole di ATP da parte della ATP-asi.

Ciò permette lo scorrimento delle subunità A e B dando così origine al battito ciliare. Le ciglia si muovono ad una frequenza molto elevata (circa 15 Hz secondo Reimer), con un primo tempo repulsivo molto rapido e un secondo tempo di ritorno più lento (rapporto 3:1)(15).

### TRASPORTO MUCOCILIARE

Il fluido periciliare, le sue caratteristiche qualitative ed il suo spessore assumono un'importanza fondamentale perché durante il loro movimento di piegamento, le ciglia penetrano completamente all'interno di tale strato, mentre quello sovrastante che si dispone sugli apici del tappeto ciliare, viene trasportato in senso antero-posteriore (ovvero in direzione rinofaringea) durante la fase di innalzamento rapido delle ciglia (11).

Se lo strato "sol" periciliare risulta troppo spesso, le ciglia non possono entrare in contatto con la fase "gel" del muco e la propulsione risulterà inefficace.

Come pure essa sarà altrettanto alterata qualora lo strato periciliare sia ridotto poiché in questa condizione il tappeto ciliare raggiunge troppo in profondità lo strato gel impedendo l'esecuzione di un ciclo completo del battito.

#### *Valutazione trasporto mucociliare*

L'insieme delle strutture ciliari e del film di muco, costituisce il sistema mucociliare nasale del quale si può misurare l'attività mediante i test di clearance mucociliare (16). Essi hanno un reale significato clinico in quanto sono metodi globali che tengono conto sia dell'attività ciliare sia necessariamente dei caratteri fisici del secreto, quali densità e viscosità.

Sono test basati sostanzialmente sull'impiego di traccianti e sul rilievo del tempo di trasporto mucociliare di questi tra due punti prescelti delle prime vie aeree, usualmente la testa del turbinato inferiore ed un punto sulla parete posteriore dell'orofaringe.

La scelta del tracciante è più difficile: ai costosi traccianti radioattivi (microsfere di resina, dischetti di teflon, microaggregati di albumina umana, marcati con isotopi radioattivi di iodio, tecnezio e cromo), che vanno seguiti nella loro progressione in gamma camera, si preferiscono più semplicemente coloranti alimentari o istologici del tipo sulfatazolo, blu sky, rosso fenolo o la polvere di carbone che, inerte, insolubile e facilmente rintracciabile in orofaringe, rappresenta l'indicatore di elezione (17).

Dopo la deposizione della miscela a livello del turbinato inferiore, mediante uno stuello montato, in rinoscopia anteriore, viene considerato come tempo di TMC l'intervallo che intercorre tra il posizionamento del tracciante e la sua osservazione in corrispondenza della parete posteriore del faringe in faringoscopia diretta.

Il carbone insolubile nella componente acquosa non diffonde, ma viene trasportato passivamente dal movimento ciliare consentendo di parametrare il tempo di trasporto ( $8 \pm 3$  minuti nei bambini e  $13 \pm 3$  minuti negli adulti) (18, 19).

Affezioni acquisite delle vie aeree (di tipo infiammatorio, infettivo, distrofico, disreattivo, tossico, etc.) determinano frequentemente alterazioni secondarie a carico dell'apparato ciliare.

In entrambi i casi (patologia congenita, patologia acquisita) le conseguenze disfunzionali sulla clearance mucociliare e le alterazioni anatomiche del rivestimento epiteliale e, più specificatamente, dell'apparato ciliare interferiscono le une sulle altre in senso peggiorativo, avviando un processo patologico a circolo chiuso con progressiva ma costante compromissione delle condizioni anatomo-funzionali locali delle mucose (20).

L'interruzione di un simile circolo vizioso patogeno rappresenta pertanto un momento importante nella terapia delle affezioni delle vie aeree con interessamento del sistema di clearance mucociliare.

---

## CASISTICA

---

### MATERIALI E METODI

Sono stati valutati 102 pazienti affetti da rinosinusite cronica trattati nell'estate del 1999 con crenoterapia sulfureo-salsobromoiodica. La diagnosi è stata posta in base alla presenza da più di 3 mesi di due o più sintomi o segni di rinosinusite cronica oggettivamente confermati da reperti radiografici di reazioni flogistica cronica (ispessimento) della mucosa di uno o più seni paranasali o di opacità completa di un seno paranasale.

Le statistiche descrittive relative al campione sono esposte nella **tabella 1**.

**Tabella 1. STATISTICHE DESCRITTIVE DEL CAMPIONE**

<b>N° CASI reclutati</b>	<b>102</b>
<b>N° CASI presentatisi al II controllo</b>	<b>97</b> drop out n. 5 (5%)
<b>ETÀ</b>	<b>anni</b>
media e deviazione standard	56,75 ± 16,45
mediana	60
minimo	20
massimo	80
<b>SESSO</b>	<b>n. casi</b>
maschi	39 (38%)
femmine	63 (62%)
<b>DIAGNOSI</b>	<b>n. casi</b>
Rinosinusite catarrale subacuta	4 (4%)
Rinosinusite catarrale cronica	96 (94%)
Rinosinusite mucopurulenta	2 (2%)

La crenoterapia è stata effettuata utilizzando inalazioni caldo-umide, aerosol sonici, aerosol ionizzati, irrigazioni nasali, docce nasali micronizzate e humage variamente associati a seconda delle caratteristiche del singolo paziente ed effettuata con cadenza giornaliera per un ciclo di 12 giorni (**tabella 2**).

**Tabella 2. TERAPE TERMALE EFFETTUATE: NUMERO E % DI PAZIENTI PER OGNI SINGOLA METODICA**

<b>METODICA INALATORIA</b>	<b>NUMERO</b>	<b>%</b>
Inalazioni caldo-umide	102	100
Aerosol sonico	82	80
Aerosol ionizzato	4	4
Irrigazioni nasali	5	5
Doccia nasale micronizzata	84	82
Humage	6	6

I pazienti sono stati valutati prima dell'inizio della terapia ed alla fine del ciclo terapeutico effettuato. Dei 102 pazienti 5 non si sono presentati alla visita finale.

L'intensità della sintomatologia e dei segni relativi alle vie aeree superiori è stata espressa su scala nominale di 4 livelli:

0 = intensità assente

1 = intensità lieve

2 = intensità media

3 = intensità grave

Sono stati valutati i seguenti sintomi:

- ✓ impervietà nasale
- ✓ secchezza nasale
- ✓ irritazione nasale
- ✓ bruciore nasale
- ✓ cefalea

ed i seguenti segni:

- ✓ aspetto della mucosa dei turbinati
- ✓ aspetto della mucosa del setto nasale
- ✓ rinorrea anteriore o posteriore
- ✓ presenza di secrezioni nei meati o sul pavimento.

Il tempo di trasporto mucociliare nasale è stato valutato con il test della polvere di carbone e di saccarina. A paziente seduto sotto controllo rinoscopico venivano posizionati nella fossa nasale mediante "Rhino probe TM" circa 10 mg di un miscuglio di polvere di carbone vegetale e di saccarina al 3%; veniva valutato il tempo in minuti intercorso tra il posizionamento e la comparsa del tracciante sulla parete posteriore dell'orofaringe al di sotto del margine del palato molle (17).

---

## RISULTATI

---

La **tabella 3** evidenzia le variazioni dei dati rilevate prima e dopo la terapia termale elaborati con il test di simmetria.

Per quasi tutti gli indicatori il valore di P è stato inferiore a 0,05.

**Tabella 3. ANALISI STATISTICA DELLE VARIAZIONI DEGLI INDICATORI DI EFFICACIA CON TEST DI SIMMETRIA**

		Frequenza (n. pz.)	P
<b>SINTOMATOLOGIA</b>	Impervietà nasale	97	< 0,05
	Irritazione nasale	16	< 0,05
	Secchezza nasale	10	n.s.
	Cefalea	64	< 0,05
	Brucciore nasale	15	n.s.
<b>ASPETTO MUCOSA TURBINATI</b>	Ipertrofica	10	n.s.
	Iperemica	29	< 0,05
	Edematosa	83	< 0,05
	Atrofica	2	n.s.
<b>ASPETTO SECREZIONI NASALI</b>	Sieromucosa	88	< 0,05
	Mucosa	6	n.s.
	Crostosa	4	n.s.
	Qualità secrezioni	94	< 0,05
<b>ASPETTO MUCOSA DEL SETTO NASALE</b>	Iperatrofica	2	n.s.
	Atrofica	20	n.s.
	Iperemica	88	< 0,05
<b>RINORREA</b>	Sieromucosa	86	< 0,05
	Mucosa	7	n.s.
	Qualità secrezioni	95	< 0,05

Per i seguenti indici (impervietà nasale, irritazione nasale, cefalea, iperemia ed edema turbinati, iperemia setto nasale, qualità secrezioni nei meati o sul pavimento, qualità secrezioni della rinorrea anteriore o posteriore) la terapia con acqua sulfureo salsobromiodica ha ottenuto risultati statisticamente significativi.

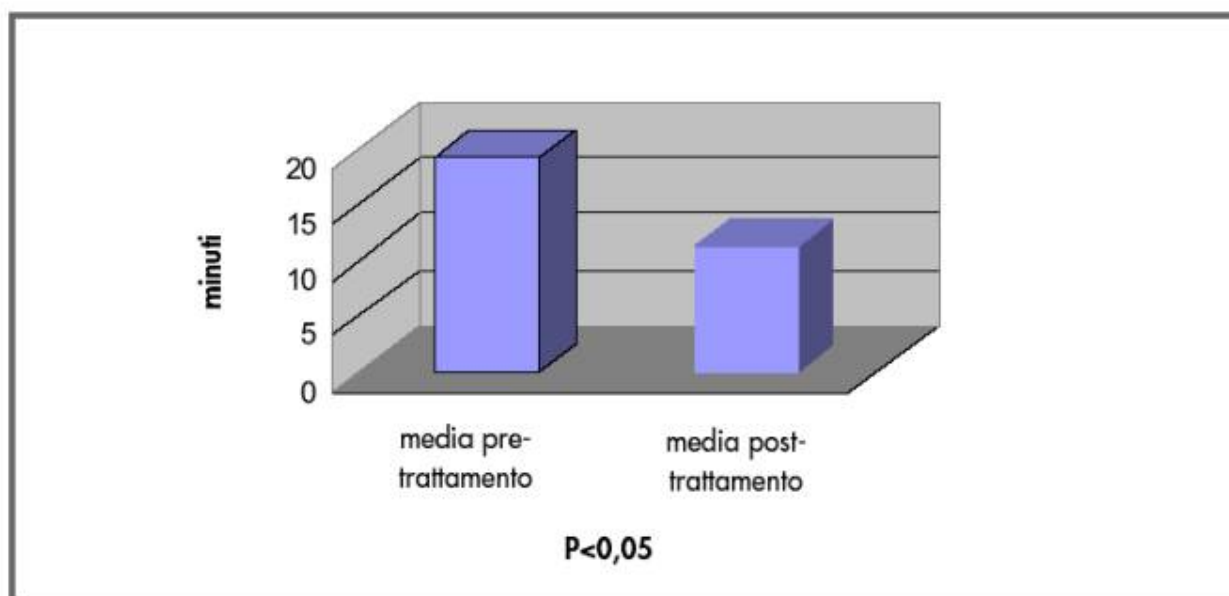
Le variazioni non significative della “secchezza nasale”, del “bruciore nasale”, della “ipertrofia/atrofia dei turbinati”, della “ipertrofia/atrofia del setto nasale”, della “secrezione mucosa/crostosa nei meati”, della “secrezione mucosa/crostosa della rinorrea” sono probabilmente da attribuire alla scarsa presenza nel campione selezionato dei sintomi valutati già all’inizio della terapia.

Per quanto concerne la clearance mucociliare nasale (**tabella 4 e figura 1**), il test del trasporto mucociliare ha evidenziato una netta riduzione dei tempi al termine del ciclo di crenoterapia con una buona significatività statistica (P=0,000).

**Tabella 4.** TEMPO DI TRASPORTO MUCOCILIARE NASALE CON TEST DELLA POLVERE DI CARBONE (MIN): MEDIA, SD, CONFRONTO FRA VISITA INIZIALE E FINALE, ANALISI DEI RISULTATI CON "T" TEST PER DATI APPAIATI (97 CASI)

Tempo di trasporto mucociliare nasale		I visita	II visita	"t" test
	Media	19.2	11.37	
	ds	9.1	3.15	
	Min	10.0	9.00	
	max	35.0	35.00	
t = 9.226 con 96 gradi di libertà				P= 0.000

**Figura 1.** VARIAZIONI MEDIE DEL TEMPO DI TRASPORTO MUCOCILIARE



Il miglioramento è indicato dalla diminuzione dei tempi di trasporto, ossia da un incremento della sua velocizzazione: la crenoterapia ha determinato in questi pazienti la normalizzazione dei tempi patologici e la diminuzione di quelli già in partenza considerabili come normali. La media si è di fatto ridotta da 19,2 a 11,37 minuti (v.n.: 13 minuti).

---

### CONCLUSIONI

---

Il miglioramento dei tempi di trasporto mucociliare nasale evidenziato con il test della polvere di carbone vegetale dopo la crenoterapia è da attribuire al miglioramento delle caratteristiche reologiche dell'idrogel che ricopre le ciglia. L'aumento della secrezione sierosa indotta mediante stimolazione vagale da parte dello zolfo e la fluidificazione del muco dovuta alla scomposizione dei ponti disolfurici della mucina rendono più elastico e meno viscoso l'idrogel

che ricopre le ciglia e ottimale il rapporto tra fase sol e fase gel (21, 22, 23).

La crenoterapia favorisce inoltre il ripristino dell'epitelio danneggiato (riduzione numerica delle ciglia per sostituzione di cellule ciliate con cellule caliciformi e metaplasie squamose delle cellule ciliate) dalle flogosi.

Questi effetti positivi delle cure termali appaiono nel complesso nella nostra casistica prevalere sull'effetto di rallentamento del movimento delle ciglia, dimostrato in vitro quale effetto delle acque sulfuree.

L'interesse di questa ricerca non è stato tanto quello di riconfermare la già nota efficacia della crenoterapia sulfurea nel trattamento delle rinosinusiti croniche, quanto piuttosto quello di evidenziare come tale effetto positivo si manifesti anche nell'immediato periodo post-trattamento.

---

### BIBLIOGRAFIA

---

1. Nappi G.: *Medicina e Clinica Termale*. 2a ed., Selecta Medica, Pavia, 2001.
2. Nappi G., Masciocchi M.M., De Luca S., Calcaterra P., Del Giudice P.M., Sorrentino N.: *Indicazioni terapeutiche di un'acqua solfurea in ORL: studio clinico-sperimentale*. Med. Clin. Term. 28/29: 117-127, 1994.
3. Passali D.: *L'unità rinofaringotubarica*. Ed. Tecniche CRS Amplifon, 1985.
4. Yonkers A.J.: *Sinusitis inspecting the causes and treatment*. Ear. Nose. Throat. J., Jun., 71(6): 258-62, 1992.
5. Passali D., Bellussi L.: *Circadian changes in the secretory activity of nasal mucosa*. Acta Otolaryngol. (Stock), 106: 281-285, 1988.
6. Passali D., Lauriello M.: *Le funzioni del naso*, in Passali D. Ed. Around the nose. Conti Tipocolor, Firenze, pp. 15- 33, 1988.
7. Passali D., Lauriello M., Vetuschi A.: *Lo studio del secreto nasale nelle flogosi acute e croniche delle alte vie respiratorie*. Riv. Ital. ORL Aud. e Fon. 3: 177, 1991.
8. Pedersen M., Sakakura Y., Winther B., Bro-Feldt S., Mygind N.: *Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds*. Eur. J. Respir. Dis. Suppl., 128 (Pt 1): 355-65, 1983.

9. Passali D., Bellussi L., Lauriello M.: *Diurnal activity of the nasal mucosa. Relationship between mucociliary transport and local production of secretory immunoglobulins*. Acta. Otolaryngol. Stockh., Nov.-Dec., 110(5-6): 437-42, 1990.
10. Pollazzon P., Narne S., Barbato A., Milanese C.: *Studio ultrastrutturale delle alterazioni ciliari nelle sindromi sinusobronchiali*. - Nuovo Arch. Ital. Otol. 4, 655, 1980.
11. Braga P.C., Piatti G.: *Trasporto mucociliare e SEM*. In Braga P.C., Allegra L.: *Panorami polmonari*. 79, 1991.
12. Guffanti E.E., Vercelloni S.M., Piatti G., Braga P.C.: *Cilia e clearance mucociliare*. In Allegra L., Braga P.C.: *Mucologia bronchiale e patologie relative*, 1990.
13. Passali D., Bellussi L.: *"Surfactant in the upper airways: a preliminary study"*. Acta Othor. Ital. Suppl. 16, VII, 61-65, 1987
14. Konietzko N.: *Mucus transport and inflammation*. Eur. J. Respir. Dis. Suppl., 147: 72-9, 1986.
15. Foliguet B., Puchelle E.: *Apical structure of human respiratory cilia*. Bull. Eur. Physiopathol. Respir., Jan.-Feb., 22(1): 43-7, 1986.
16. Bellussi L.: *La clearance mucociliare: diagnostica clinica e di laboratorio*.
17. Amabile G., Bordiga E., Sardi G.: *Taratura del test della saccarina per la valutazione della clearance mucociliare delle fosse nasali*. Otorinolaring., 34, 464, 1984.
18. Passali D., Bellussi L., Bianchini Ciampoli M., De Seta E.: *Our experiences in nasal mucociliary transport time*. Acta Otolaryngol. (Stockh) 97, 319-323, 1984.
19. Passali D., Bianchini-Ciampoli M.: *Normal values of mucociliary transport time in young subjects*. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., Jul., 9(2): 151-6, 1985.
20. Rossmann C., Lee R.M.K.W., Newhouse M.T.: *Nasal cilia in normal man, primary ciliary dyskinesia and other respiratory diseases: analysis of motility and ultrastructure*. - Eur. J. Respir. Dis. 64 (suppl 127), 64, 1983.
21. Miani P., Piemonte M., Pizzolito S.: *Aspetti istologici e ultrastrutturali della mucosa nasale dopo terapia termale*, in Marullo T. Ed. Atti del Simposio Internazionale sul termalismo solfureo (Roma 17-18-19 Ottobre, 1988). Edizioni Scientifiche Terme Acque Albule, Tivoli (Roma), pp. 287-296, 1989.
22. Ottaviani F.: *Variazioni del trasporto mucociliare della mucosa nasale dopo crenoterapia sulfurea*, in Marullo T. Ed. Atti del Simposio Internazionale sul Termalismo Solfureo (Roma 17-18-19 Ottobre, 1988). Ed. Scientifiche Terme Acque Albule, Tivoli (Roma), pp. 325-331, 1989.
23. Pollastrini L., Carluccio F.: *Gli effetti delle acque sulfureo-salsobromoiodiche sulle flogosi catarrali delle vie aeree superiori*. Acta Otorhinol. Ital. Suppl., 44, XIV.