

M. COSTANTINO
F. ROSSI
M. DELFINO*
E. LAMPA

Efficacia di un'acqua minerale sulfurea in lesioni cutanee sperimentali nel ratto

A study on effects of
sulphur mineral water in
experimental thermic
wounds in rat's skin

Parole chiave:

Acqua sulfurea
Ustione termica
Ratto
Terapia termale

Key Words:

Sulphur water
Thermic wounds
Rat
Thermal therapy

RIASSUNTO

Dati di letteratura dimostrano che l'efficacia terapeutica delle acque minerali sulfuree dipende in parte dalle loro proprietà fisiche, chimiche e chimico-fisiche. Scopo dello studio è stato quello di analizzare l'attività delle acque minerali sulfuree salso-bicarbonato alcalino-terrose delle Terme Rosapepe in Contursi (SA) su lesioni cutanee, indotte sperimentalmente mediante ustioni termiche, in ratti. Lo studio è stato condotto su 4 gruppi sperimentali: A-B-C-D, ognuno costituito da 10 ratti albini Sprague Dawley. Dopo 24 ore dall'induzione sperimentale della lesione cutanea un gruppo è stato preso come gruppo controllo (gruppo A), un secondo gruppo è stato trattato con solo fitostimoline crema, noto farmaco cicatrizzante (gruppo B); un terzo gruppo è stato trattato con solo acqua minerale sulfurea (gruppo C) ed un quarto gruppo è stato trattato con associazione acqua minerale sulfurea + fitostimoline crema (gruppo D). I risultati, molto interessanti, sembrano evidenziare rispetto al gruppo controllo, che tutti quanti gli altri gruppi mostrano un più rapido e significativo ($p < 0,05$) processo di guarigione; inoltre l'associazione della terapia termale con quella farmacologica sembra indurre un significativo miglioramento rispetto al gruppo controllo e ai singoli trattamenti (cioè solo acqua minerale sulfurea oppure solo fitostimoline crema). In conclusione questi dati sembrano dare il via allo sviluppo di nuove sinergie con le terapie tradizionali nella risoluzione di ustioni cutanee per il raggiungimento di un'ottima efficacia terapeutica ed il recupero della funzionalità cutanea.

SUMMARY

Data of literature have demonstrated that therapeutic efficacy of sulphur mineral water dependent by physical and physical-chemical property. The aim of this study was investigate the activity of sulphur mineral water of "Rosapepe Terme" (Contursi Salerno - Italy) on thermic wounds in rat's skin. The study was achieved on 4 groups: A-B-C and D of each 10 Sprague Dawley albino rats. After 24 hours induction of thermic wounds, A group not treated (control group), B group treated with cicatrized drugs, C group treated with sulphur mineral water; and D group treated with association sulphur mineral water + cicatrized drugs. The results of our investigation appear demonstrated significant ($p < 0.05$) benefits effects of treatment with sulphur mineral water or cicatrized drugs or association mineral and pharmacological therapies v.s. control group. In conclusion it is possible to develop new integration-synergy between pharmacological and thermal therapies.

INTRODUZIONE

Dati di letteratura (4,12,13,20,) hanno evidenziato che lo zolfo è in grado di esplicare attività cheratoplastica, antisettica, fungicida, idratante, cheratolitica e di stimolazione delle difese immunitarie. In virtù di queste proprietà in ambito termale può assumere notevole importanza

l'uso delle tecniche crenoterapiche con acqua minerale sulfurea nella cura delle ustioni. Studi su modelli animali attestanti l'efficacia delle acque minerali nel trattamento delle ustioni sono molto scarsi, pertanto scopo della presente ricerca è stato quello di valutare:

- la capacità di un'acqua minerale sulfurea salso-bicarbona-

II UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
Dipartimento di Medicina Sperimentale
sezione Farmacologia "L. Donatelli"
Scuola di Specializzazione in
Idrologia Medica
Direttore: Prof. E. Lampa

* **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI "Federico II"**
Dipartimento di Dermatologia

to alcalino-terrosa di interferire con i normali processi di cicatrizzazione cutanea a seguito di ustioni termiche indotte su cute di ratti, in associazione o meno a noti cicatrizzanti;

- nonché valutare l'eventuale comparsa di effetti collaterali indesiderati.

MATERIALI E METODI

Gli esperimenti sono stati condotti su 40 ratti albini adulti Sprague Dawley, di ambo i sessi (escluse le gravide), di cui 20 maschi del peso medio di g 315 ± 7,7 e 20 femmine del peso medio di g 277 ± 7,4.

Tutti gli animali, tenuti in ottime condizioni di nutrizione e di ambiente (T= 21° C; UR = 55% ±10) in accordo con le disposizioni del DL 116/1992, sono stati utilizzati dopo un adeguato periodo di acclimatazione. All'inizio della sperimentazione il campione di animali considerati è stato suddiviso in 4 gruppi sperimentali (A, B, C e D) costituiti di 10 animali ciascuno (di cui 5 di sesso maschile e 5 di sesso femminile). Ad ognuno di essi è stata praticata anestesia per iniezione intraperitoneale di Ketamina 80mg/pro Kg a cui ha fatto seguito depilazione cutanea per una superficie circolare di circa 3 cm di diametro sul dorso. In ogni animale l'area depilata è stata sottoposta a danno cutaneo mediante un'ustione termica ottenuta con l'applicazione, della durata di 6 secondi, di un cilindro di ferro del diametro di un centimetro

arroventato al calore rosso.

Dopo 24 ore dall'effettuazione dell'ustione: il *gruppo A* è stato preso come gruppo CONTROLLO; il *gruppo B* è stato trattato con un FITOSTIMOLINE CREMA (noto agente cicatrizzante concesso dalla Ditta DAMOR) applicato, localmente, 2 volte al giorno con intervallo di 12 ore tra un'applicazione e l'altra; il *gruppo C* è stato trattato con 20ml di ACQUA MINERALE delle TERME ROSAPEPE, sorgente S. Antonio in Contursi (Salerno - Italia), che per le sue caratteristiche chimiche, fisiche e chimico-fisiche (16) può essere definita, in base alla classificazione di Marotta e Sica, come *acqua minerale ipertermale sulfurea salsobicarbonato alcalino-terrosa*; essa veniva applicata, sempre localmente, 2 volte al giorno con intervallo di 12 ore; il *gruppo D* è stato trattato con associazione di 20 ml di ACQUA MINERALE SOLFUREA + FITOSTIMOLINE CREMA agli stessi tempi e modalità applicative. In tal caso si fa presente che veniva applicata prima l'acqua minerale, ed in seguito, a cute asciutta, veniva applicata garza medicata con fitostimoline crema essendo quest'ultimo un farmaco idrodispersibile.

Le applicazioni, fatte 2 volte al giorno, sono continuate fino a completa risoluzione delle lesioni. Sono stati presi in considerazione i seguenti parametri:

- **analisi dell'aspetto macroscopico della lesione sulla zona cutanea ustionata**, secondo una scala semiquantitativa che prevedeva uno score da 0 a 3 (0= guarigio-

ne; 1= caduta di escara necrotica; 2= formazione di escara; 3= formazione di zona eritemato-edematosa), il rilievo dati è stato effettuato dopo 2 - 9 - 16 e 20 giorni di trattamento;

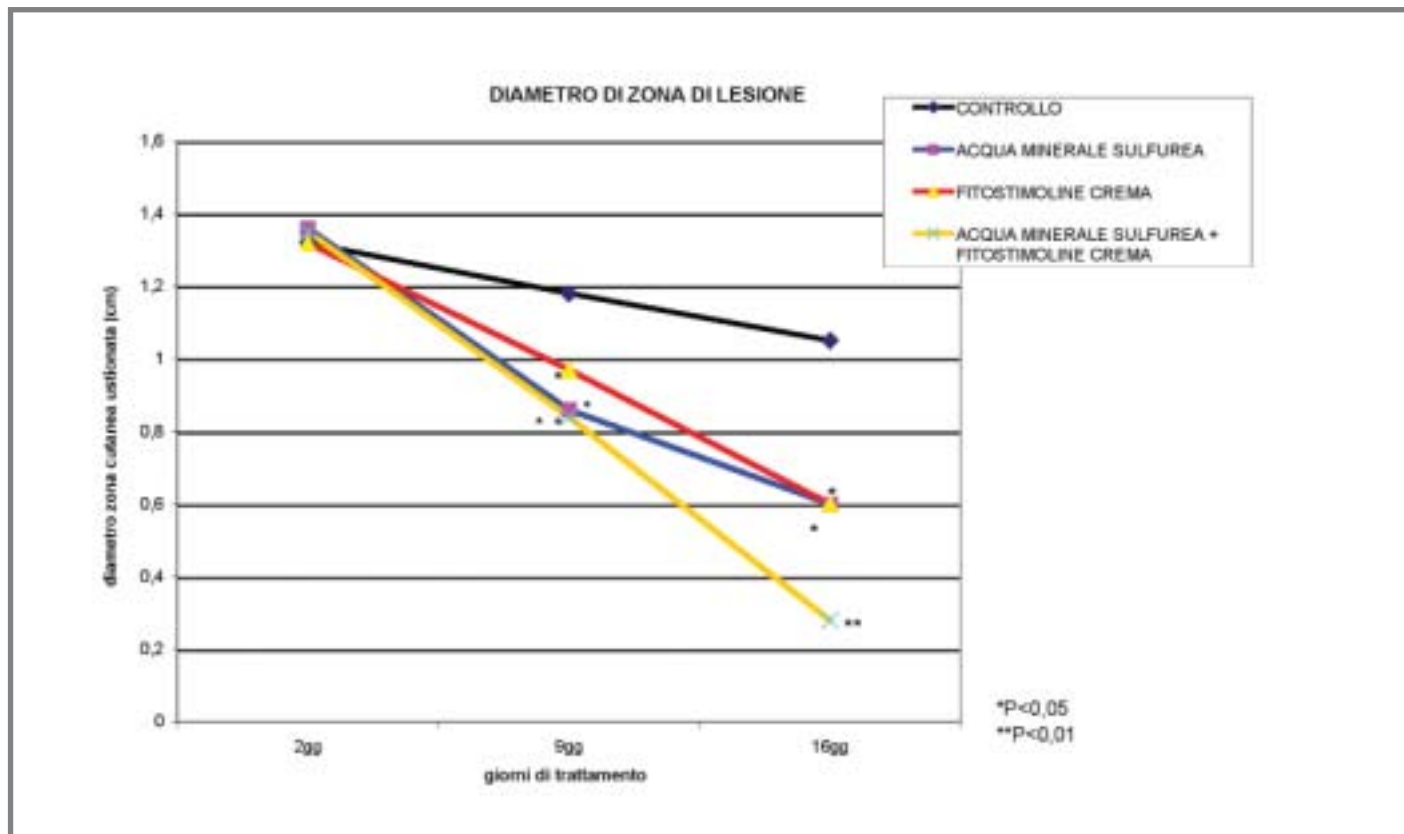
- **misura della soluzione di continuo**, determinata mediante un calibro, in modo da valutare il diametro medio, espresso in cm., della superficie compresa fra i margini di trapasso del tessuto riepitelizzato ed il tessuto di granulazione; i rilievi sono stati effettuati dopo 2 - 9 e 16 giorni di trattamento;
- **numero di giorni necessari per la caduta dell'escara**, indice di cicatrizzazione; in tal caso le osservazioni sono state effettuate giornalmente.

La valutazione statistica dei risultati è stata eseguita determinando la media aritmetica e l'errore standard. I risultati sono stati poi comparati con il test "t" di student per dati appaiati. Valori di p<0,05 sono stati considerati statisticamente significativi (9).

RISULTATI

L'analisi dell'aspetto macroscopico delle lesioni delle zone cutanee ustionate ha evidenziato che in tutti i ratti, nelle zone sottoposte ad ustione termica, è stata osservata in successione: **fase eritemato-edematosa; fase di necrosi dei tessuti** che esposti all'aria si disseccano con formazione di **escara; caduta di escara e guarigione**. Come mostrato in *fig. 1* si nota, rispetto ai controlli, che tutti quanti

Figura 1. DIAMETRO DI ZONA DI LESIONE



gli altri gruppi hanno mostrato un più rapido e significativo ($p<0,05$) processo di guarigione. L'associazione della terapia termale con quella farmacologica sembra indurre un miglioramento statisticamente significativo ($p<0,01$) rispetto al gruppo controllo e ai singoli trattamenti (cioè sola acqua minerale sulfurea oppure solo fitostimoline crema).

Considerando la percentuale di animali guariti nei vari gruppi osservati si è notato che dopo 20 giorni di trattamento nel gruppo trattato con associazione acqua minerale sulfurea+fitostimoline crema il 100% degli animali ha presentato caduta di escara con un 60% di guarigione completa; nel gruppo trattato con solo fitostimoli-

ne crema si è osservato caduta di escara nel 60% degli animali con una percentuale di guarigione pari al 20%; invece nel gruppo trattato con solo acqua minerale sulfurea si è avuto caduta di escara nel 40% degli animali con una percentuale di guarigione pari al 30%; ed infine nel gruppo controllo solo il 20% degli animali ha presentato caduta di escara senza alcuna guarigione completa (tabb. 1-2).

Riguardo la valutazione del diametro medio, espresso in cm, dell'area cutanea sottoposta ad ustione termica si è evidenziato, come si può osservare dalla tabella 3, che dopo 9 giorni di trattamento, i risultati ottenuti sembrano mostrare, rispetto al gruppo controllo (gruppo

A=senza alcun trattamento), un significativo ($p<0,05$) effetto cicatrizzante in tutti e tre i gruppi considerati; mentre dopo 16 giorni di trattamento si continua ad avere un significativo ($p<0,05$) miglioramento, rispetto al gruppo controllo, della lesione cutanea indotta nei tre gruppi prima menzionati ed in più si nota un sinergismo d'azione, altamente significativo ($P<0,01$), nel gruppo trattato con associazione acqua minerale sulfurea + fitostimoline crema (gruppo D).

Infine è stato evidenziato (tab. 4) che l'associazione del trattamento termale con quello farmacologico comporta un significativo ($p<0,01$) potenziamento dell'efficacia terapeutica

Tabella 1. VALUTAZIONE DELL'ASPETTO MACROSCOPICO DELLA LESIONE (EE=ERITEMATO-EDEMATOSO; FE=FORMAZIONE DI ESCARA; CE=CADUTA ESCARA; G=GUARIGIONE) INDOTTA MEDIANTE USTIONE TERMICA SU CUTE DI RATTO V.S. I CONTROLLI DOPO 2 - 9 - 16 E 20 GIORNI DI TRATTAMENTO; OGNI GRUPPO SPERIMENTALE ERA COSTITUITO DA 10 ANIMALI.

GRUPPO CONSIDERATO (TRATTAMENTO)	ASPETTO MACROSCOPICO DI LESIONE (n.di animali)			
	dopo 2 giorni di trattamento			
	EE	FE	CE	G
A (controllo)	9/10	1/10	0/10	0/10
B (fitostimoline crema)	8/10	2/10	0/10	0/10
C (acqua minerale sulfurea)	8/10	2/10	0/10	0/10
D (acqua minerale sulfurea + fitostimoline crema)	8/10	2/10	0/10	0/10
	dopo 9 giorni di trattamento			
	EE	FE	CE	G
A (controllo)	4/10	6/10	0/10	0/10
B (fitostimoline crema)	2/10	8/10	0/10	0/10
C (acqua minerale sulfurea)	4/10	4/10	2/10	0/10
D (acqua minerale sulfurea + fitostimoline crema)	0/10	10/10	0/10	0/10
	dopo 16 giorni di trattamento			
	EE	FE	CE	G
A (controllo)	1/10	8/10	1/10	0/10
B (fitostimoline crema)	0/10	8/10	2/10	0/10
C (acqua minerale sulfurea)	0/10	6/10	2/10	2/10
D (acqua minerale sulfurea + fitostimoline crema)	0/10	4/10	6/10	0/10
	dopo 20 giorni di trattamento			
	EE	FE	CE	G
A (controllo)	0/10	8/10	2/10	0/10
B (fitostimoline crema)	0/10	4/10	4/10	2/10
C (acqua minerale sulfurea)	0/10	6/10	1/10	2/10
D (acqua minerale sulfurea + fitostimoline crema)	0/10	0/10	4/10	6/10

Tabella 2. PERCENTUALE DI ANIMALI CHE HANNO PRESENTATO CADUTA DELL'ESCARA E NUMERO E PERCENTUALE DI RATTI CON GUARIGIONE COMPLETA NEI VARI GRUPPI CONSIDERATI DOPO 20 GIORNI DI TRATTAMENTO, OGNI GRUPPO SPERIMENTALE ERA COSTITUITO DA 10 ANIMALI.

TRATTAMENTO	% di animali con caduta di escara	N.di animali con cicatrizzazione completa	% di guarigione
A (controllo)	20%	0/10	0%
B (fitostimoline crema)	60%	2/10	20%
C (acqua minerale sulfurea)	40%	3/10	30%
D (acqua minerale sulfurea + fitostimoline crema)	100%	6/10	60%

Tabella 3. VALUTAZIONE DELL'EFFETTO DELL'ACQUA MINERALE SOLFUREA SALSO-BICARBONATO ALCALINO-TERROSA DELLE TERME ROSAPEPE, DA SOLA O IN ASSOCIAZIONE A FARMACO CICATRIZZANTE (FITOSTIMOLINE CREMA), SU USTIONE CUTANEA TERMICA INDOTTA IN RATTO V.S. I CONTROLLI DOPO 2 - 9 E 16 GIORNI DI TRATTAMENTO; OGNI GRUPPO SPERIMENTALE ERA COSTITUITO DA 10 ANIMALI.

GRUPPO CONSIDERATO (TRATTAMENTO)	DIAMETRO DELL'AREA CUTANEA USTIONATA (cm _e.s.) ai seguenti giorni di cura		
	2gg	9gg	16 gg
A (controllo) N=10	1,32 ± 0,05	1,18 ± 0,08	1,05 ± 0,15
B (fitostimoline crema) N=10	1,32 ± 0,05	0,97 ± 0,05*	0,60 ± 0,11*
C (acqua minerale sulfurea) N=10	1,36 ± 0,05	0,86 ± 0,15*	0,60 ± 0,16*
D (acqua minerale sulfurea + fitostimoline crema) N=10	1,35 ± 0,05	0,84 ± 0,09**	0,28 ± 0,12**

* $p < 0,05$ vs il gruppo controllo

** $p < 0,01$ vs il gruppo controllo

Tabella 4. GIORNI NECESSARI ALLA CADUTA DELL'ESCARA A SEGUITO DI USTIONE CUTANEA TERMICA INDOTTA IN RATTO V.S. I CONTROLLI; OGNI GRUPPO SPERIMENTALE ERA COSTITUITO DA 10 ANIMALI.

GRUPPO CONSIDERATO (TRATTAMENTO)	GIORNI NECESSARI PER LA CADUTA DELL'ESCARA (GG *e.s.)
A (controllo) N=10	23 _ 1,7
B (fitostimoline crema) N=10	21 _ 1,0
C (acqua minerale sulfurea) N=10	20 _ 2,3
D (acqua minerale sulfurea + fitostimoline crema) N=10	18 _ 0,7**

* $p < 0,05$ vs il gruppo controllo

** $p < 0,01$ vs i gruppo controllo

con riduzione del tempo necessario alla completa cicatrizzazione della lesione indotta e conseguente riduzione di eventuali complicazioni. Nel corso del trattamento non sono stati evidenziati eventi indesiderati nei tre gruppi di animali considerati sottoposti a trattamento sia farmacologico sia termale sia in associazione.

DISCUSSIONE

Numerose sono le proprietà benefiche possedute dalle acque minerali nei confronti dell'organismo e in particolare di alcuni tessuti.

Uno di questi è la cute, che stabilendo un contatto diretto con l'ambiente esterno, rappresenta un bersaglio privilegiato su cui poter studiare gli effetti biologici delle acque minerali.

In ambito dermatologico l'efficacia terapeutica delle acque minerali dipende:

- dal contatto diretto con la cute;
- dalla natura chimica del composto applicato;
- dalla temperatura della sostanza applicata;
- dal tempo di applicazione;
- dalle caratteristiche fisiologiche o patologiche della cute.

Dati di letteratura (1, 3, 12, 13,

15) evidenziano che diverse acque minerali e fanghi termali presentano azione detergente, antiflogistica, decongestionante, cheratoplastica ed anti-pruriginosa.

Pertanto esse risultano molto utili nella cura di numerose affezioni cutanee come dermatiti da contatto, seborrea, dermatite seborroica, psoriasi, ittiosi, ulcerazioni croniche.

In particolare la crenoterapia sulfurea, sottoforma di balneoterapia, nebulizzazioni ultrasoniche e docce filiformi, essendo in grado di esplicare azione antiflogistica, di stimolo delle difese immunitarie, antibatterica, fungicida, parassitocida, di regolazione della cheratogenesi sia in senso cheratoplastico che cheratolitico e idratante può trovare indicazione nel trattamento degli esiti cicatriziali da ustioni (20).

Il processo cicatriziale comprende una successione di eventi che coinvolgono i processi coagulativi, quelli infiammatori, i fenomeni proliferativi (fibroblasti, cellule epiteliali), la neoangiogenesi, la sintesi e la deposizione di nuovo tessuto connettivo (5, 7, 11).

È noto il ruolo svolto dal collagene e dagli induttori fibroblastici nel processo cicatriziale sia come materiale sostitutivo, per ovviare alla perdita di sostanza che avviene nell'evento lesivo, sia come modulatori dell'evento riparativo grazie ad interazioni con cellule o fattori di crescita.

Tra i vari presidi farmacologici in uso nel trattamento post-ustioni riveste importanza l'uso topico di sostanze di estrazione

naturale come l'estratto acquoso di *Triticum vulgare*, principio attivo della specialità medicinale fitostimoline crema, in grado di indurre un'accelerazione dei processi riparativi tissutali, una stimolazione della chemiotassi e della maturazione fibroblastica ed un aumento dell'indice fibroblastico (6,18). Numerose ricerche (8, 10, 14, 17, 19) hanno anche dimostrato che l'idrogeno solforato (H_2S), contenuto nelle acque sulfuree, a basse concentrazioni, interagendo con la cistina dei cheratinociti favorisce la cheratinizzazione accelerando i processi di cicatrizzazione e di maturazione cellulare; mentre in concentrazioni elevate induce proteolisi della cheratina con effetto peeling, azione questa molto indicata nelle dermatosi eritemato-squamose.

In ambito termale le ricerche sperimentali, su modelli animali, degli effetti delle acque minerali in patologie di pertinenza dermatologica sono scarse (2), per cui scopo della ricerca è stato quello di analizzare il ruolo svolto da un'acqua minerale sulfurea salso-bicarbonato-alcalino-terrosa, da sola o in associazione a farmaci cicatrizzanti, nei processi di cicatrizzazione di lesioni cutanee dopo ustioni termiche indotte con un cilindro di ferro arroventato al calore rosso su cute di ratti.

I dati del presente studio sembrano evidenziare, nel gruppo di animali trattati con solo acqua minerale sulfurea, un significativo ($p < 0,05$) miglioramento, con riduzione del diametro medio della zona ustionata, rispetto al gruppo con-

trollo, sia dopo 9 sia dopo 16 giorni di trattamento.

Il miglioramento ottenuto in questo gruppo viene superato in maniera altamente significativa ($p < 0,01$) dall'associazione con fitostimoline crema, noto cicatrizzante, sempre sia dopo 9 sia dopo 16 giorni di trattamento.

Ancora si nota che la caduta dell'escara (raccolta di materiale essiccato che cade quando l'epitelio sottostante si è completamente rigenerato ed ha saldato i margini della ferita) avviene in tempo minore quando si associa il mezzo curativo termale a quello farmacologico il che significa diminuita severità e gravità della lesione e quindi conseguente diminuzione di eventuali complicazioni (es. formazione di cheloidi deturpanti).

Il mantello cutaneo di soggetti ustionati, infatti, sia con innesti autologhi o di cute coltivata sia con riepitelizzazione spontanea, richiede scrupolose cure per non incorrere in una dolorosa malattia cronica, in quanto la pelle neoformata se lasciata a sé continua ad emettere bolle e nuove ferite a sempre più lunga e dolorosa riparazione (20).

I benefici effetti terapeutici dell'acqua minerale sulfurea salso-bicarbonato alcalino-terrosa, che questo studio sembra evidenziare, possono essere spiegati tenendo conto di quelle che sono le caratteristiche chimico-fisiche dell'acqua minerale, oggetto dello studio, in particolare la sua ricchezza in zolfo con azione cheratoplastica, antisettica e di stimolazione delle difese immunitarie dell'organismo.

Dati di letteratura (12,13,20), infatti, evidenziano che:

- l'azione cheratoplastica può essere addotta ad un'azione diretta dello zolfo sugli epidermociti con conseguente stimolazione dell'attività proliferativa e successiva normalizzazione della cinetica cellulare;
- l'azione antisettica è da ascrivere alle proprietà batteriostatiche ed antimicotiche dell'idrogeno solforato (di fatti l'ac. solfidrico tende ad ossidarsi con formazione di solfati e zolfo allo stato nascente sottraendo ossigeno ai microrganismi);
- l'azione di incremento, da parte dello zolfo, delle difese dell'organismo sembra da imputare alla stimolazione del sistema RE per aumento dell'attività granulopessica soprattutto a livello polmonare ed epatico, e ad un potenziamento della produzione anticorpale (es. S-IgA a livello mucoso).

Queste azioni spiegano la capacità che ha il trattamento con acqua minerale sulfurea salso bicarbonato alcalino-terrosa delle Terme Rosapepe in Contursi (SA), da sola e soprattutto in associazione farmacologica, di migliorare e/o accelerare i normali processi di cicatrizzazione in caso di danno cutaneo dopo ustione termica su cute di ratti. Ne deriva, pertanto, la possibilità di sviluppare nuove sinergie tra terapia termale e terapie tradizionali nella risoluzione di patologie cutanee per il raggiungimento di un'ottima efficacia terapeutica ed il recupero della funzionalità cutanea.

BIBLIOGRAFIA

1. Bettero A. et. al.: Controllo e modulazione della funzione epidermica di permeabilità agli elementi termali specifici rilasciati da un fango maturo. *Cosmesi Dermatologica* 50:7-14, 1994.
2. Costantino M., Del Monaco R., Landolfi F., Sammarco E., Ziccardi P., Delfino M., Lampa E.: Effects of sulphur mineral water on cryobiologic wounds. *J.E.A.D.V.* in press.
3. Costantino M.: L'Idrologia Medica tra storia e rinnovamento scientifico. *Bollettino Flegreo* n° 13:79-87, giugno 2001.
4. Costantino M., Filippelli W., Falcone G., Russo F., Lampa E., Rossi F.: Uso dei mezzi termali in campo pediatrico. *Med. Clin. e Term.* 42: 9-14, 1998.
5. Delfino M., Fabbrocini G., Di Vaia E: Effects of hyperbaric oxygen in cryobiologic wounds. *Arch. Dermatol. Res.* 282: 267-269, 1990.
6. Favit A., Fiore L., Scapagnini U., Canonico P.L.: An extract derived from triticum vulgare stimulates inositol phospholipid hydrolysis in mouse fibroblasts. *Acta therapeutico* 19, 1988.
7. Gage A.A., Caruana J.R., Montes M: Critical temperature for skin necrosis in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 19: 273-282, 1982.
8. Groppi M.: Utilità delle polverizzazioni con acqua sulfurea controllata con misurazioni cutanee. *Med. Term. Clin.* 19, 1989.
9. Lison L.: *Statistica applicata alla biologia sperimentale*. Ed. Ambrosiana, 1989, Milano.
10. Lotti T., Ghersetic H.: How spring works on the skin. *Life Chemistry Reports* 14: 347-351, 1996.
11. Marmo M., Laudiero V., Santilli U., Ametrano L., Rossi F., Lampa E.: Valutazione della concentrazione cutanea di zinco in pazienti sottoposti ad antroterapia. *Med. Clin. e Term.* 31-32: 67-74, 1995.
12. Messina B., Grossi F.: *Elementi di Idrologia Medica*. Ed. SEU, Roma 1984.
13. Nappi G.: *Medicina Clinica e Termale*. 2a ed., Selecta Medica, Pavia, 2001.
14. Nappi G., Masciocchi M.M., De Luca S., Pispico A.: Azioni biologiche e possibilità di impiego delle acque solfureo-salzo-iodiche di Santa Cesarea Terme. *Med. Clin e Term.* 11: 62-72, 1990.
15. Rossi F.: Le basi biologiche della terapia termale. *Clin. Term.* 45: 227-230, 1992.
16. Talenti M., Borgioli N.: L'acqua ipertermale di S. Antonio al Monte (Terme Rosapepe) in Contursi Terme (Salerno). *Annali di Chimica Applicata* 38: 195-211, 1947.
17. Valitutti S., Castellino F., Musiani P: Effect of sulphurus thermal water on T lymphocytes proliferative response. *Ann. Allergy* 65: 463-468, 1990.
18. Van den Berghe D.A., Yang Q.R., Totté J., Vlietinck A.J.: Specific stimulation of human endothelial cells by triticum vulgare extract and its biologically active fraction. *Phytotherapy research* 7: 172-178, 1993.
19. Wollenberg A., Richard A., Bierit B.: In vitro effect of the thermal water from La Roche-Posay on the stimulatory capacity of epidermal Langerhans cell. *Eur. J. Dermatol.* 2: 128-129, 1992.
20. Zermani R., Berioli M.E.: Il trattamento termale nelle ustioni. *Sulphur* 2: 117-121, 1997.