

Le “USTIONI” da Raggi X

Trattamento dell'eritema bolloso

Dr. A. Laffranchi, Dott.ssa F. Ferrari, Dr. Lucio Ascani, Sig.ra L.Craba**, Sig.ra P.Campanini,
Sig.ra B.Cotza**, Sig.ra P.Placucci**, Prof. Ing. S. Serrano***
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano
v. Venezian, 1 - 20133 Milano*

Abstract

Gli autori con questo lavoro, attraverso una casistica di 20 pazienti, raccolti tra il maggio 1999 e l'ottobre 2002, intendono presentare una nuova modalità di trattamento dell'eritema bolloso. Le lesioni, per tutti i pazienti, sono insorte durante le ultime sedute o al termine della radioterapia eseguita per il trattamento di forme neoplastiche.

La terapia proposta in questo studio è stata messa a punto presso l'Unità Operativa di Riabilitazione e Cure Palliative dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano. Consiste nell'uso di risciacqui con **citrato di sodio e saccarosio al 6%** e sedute quotidiane di **magnetoterapia**. I risultati terapeutici sia sul dolore, sia sulle modalità di guarigione delle lesioni sono stati convincenti e rapidi.

Gli autori la propongono perché questa metodica possa essere ripresa da altri centri ed estesa, oltre che agli eritemi da raggi, anche alle lesioni cutanee simili, quali le ustioni di 2° grado e le piaghe da decubito, affinché si possa rapidamente aumentarne la casistica e procedere a studi randomizzati che possano confermarne l'efficacia ed eventualmente la superiorità rispetto ad altre pratiche già in uso.

Introduzione

La radioterapia, come unica soluzione o in associazione alla chemioterapia e/o alla chirurgia, rappresenta un'importante ed al momento insostituibile metodica nel trattamento delle neoplasie⁽¹⁻³⁾. Nel corso degli ultimi trent'anni, il miglioramento tecnologico e la più accurata impostazione del trattamento radiante hanno minimizzato l'incidenza delle complicanze⁽⁴⁻⁵⁾.

Resta tuttavia una piccola quota di pazienti, non prevedibile prima del ciclo terapeutico, che andrà incontro ad un danno acuto, sub-acuto o cronico dei tessuti sani compresi nel campo radiante⁽⁵⁾.

Per sintetizzare brevemente la fisiopatologia delle lesioni da raggi ricordiamo che **la tossicità delle radiazioni ionizzanti** utilizzate in terapia radiante, è determinata dalla qualità del fascio radiante, dal tipo dei tessuti inclusi nel campo di radioterapia, dalla dose per frazione, dalla dose totale e dalla sensibilità alla radioterapia dei singoli tessuti coinvolti⁽⁴⁻⁶⁾.

Gli effetti acuti della radioterapia su cute e mucose consistono generalmente nella risposta infiammatoria, eritema cutaneo, edema, pigmentazione e/o mucosite⁽⁴⁻⁶⁾. Queste lesioni sono più frequenti nella radioterapia palliativa, dove spesso vengono richieste alte dosi giornaliere da somministrare in 1 o 2 settimane^(4, 5).

Di seguito riportiamo le descrizioni delle lesioni acute da raggi X sulla pelle, presenti nel trattato del Prof. Felice Perussia⁽⁶⁾. Pur scritte oltre cinquant'anni fa, mantengono intatta tutta la loro forza descrittiva e attinenza alla realtà clinica. La differenza rispetto ad oggi, peraltro non trascurabile, consiste nel fatto che allora le lesioni erano la regola (si parlava di “dose eritema” considerandola, inopportuno, come il segno clinico di un trattamento radiante adeguato). Oggi, rappresentano l'eccezione, ma quando presenti concordano con le precise descrizioni di allora, così come si può ben verificare attraverso le Figure 2 e 3 allegate.

- Nell'ambito dei fenomeni determinati dalle reazioni sulla cute, il primo posto, almeno in ordine cronologico, spetta alle modificazioni vasali⁽⁴⁻⁶⁾. E' fuor di dubbio che le alterazioni dei vasi dominino il quadro clinico e anatomo-patologico della radiolesione cutanea sin dal suo inizio,

qualunque ne sia il tipo e l'entità, e che persistano poi anche a lungo, come stanno a dimostrare la loro lenta regressione e la loro non completa scomparsa a distanza di tempo (teleangectasie)⁽⁶⁾.

Riodermite eritematosa: caratterizzata dalla comparsa di chiazze eritematose che confluiscono fino ad invadere tutto il campo cutaneo irradiato. La cute si presenta intensamente arrossata, leggermente edematosa, spesso pruriginosa. Successivamente il colorito si fa più intenso, rosso-rameico, l'edema si attenua, a distanza sopravvengono caduta di peli e desquamazione furfuracea dell'epidermide, ne residua una pigmentazione cutanea variabile nei singoli soggetti. Frequente il riscontro di fatti edematosi diffusi, sia al connettivo perivasale che ai vari strati della cute e del derma. Questi fenomeni distruttivi sono più accentuati allo strato basale germinativo, più radiosensibile, e segnatamente di quei suoi elementi che si trovano nella fase di cariocinesi.

Riodermite eritemato bollosa: istologicamente l'alterazione più caratteristica che la differenzia dal quadro dell'eritema, è data dallo strato basale germinativo, i cui elementi scompaiono quasi totalmente per citolisi già alla distanza di pochi giorni dall'irradiazione. La formazione di bolle è dovuta alla comparsa di un versamento sieroso che si viene a formare tra derma ed epidermide nella stessa sede occupata dallo strato germinativo distrutto.

Alla periferia la lesione si pigmenta intensamente a seconda dei soggetti, in maniera da formare un alone bruno che contrasta nettamente con la cute sana circostante (Fig.). In seguito alla scomparsa delle cellule madri dello strato germinativo basale, la rigenerazione dell'epidermide non può aver luogo che per proliferazione dei bordi della lesione. E' necessaria una ventina di giorni e più se la disepitelizzazione è molto estesa, perché abbia luogo la completa riparazione epiteliale della pelle irradiati -.

Col tempo i progressi negli studi della radiobiologia, tecnologici ed il miglioramento della metodologia del trattamento radiante, hanno minimizzato questi effetti, limitandoli ad una percentuale bassissima di pazienti, che però cresce se eseguita contemporaneamente ad alcuni modalità di chemioterapia⁽⁴⁻⁵⁾.

Nel tentativo di prevedere l'incidenza delle lesioni da raggi, come orientamento, sono stati presi i parametri di sensibilità della pelle ai raggi UV⁽⁷⁾, mentre come parametro di valutazione delle lesioni cutanee eritematose vengono utilizzati i criteri presentati nella tabella 1:

Valore della morbilità conseguente alla radioterapia (ROTG) della pelle

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
P E A U	Senza cambiamento	Eritema leggero e/o indolore, Epilazione, Desquamazione, Secchezza	Eritema sensibile e/o intenso, Desquamazione, Trasudazione parziale, Edema moderato	Desquamazione, Trasudazione diffusa, Edema marcato	Ulcerazione, Emorragie, Necrosi

Materiali e Metodi

Tra il maggio 1999 e l'ottobre 2002, presso l'U.O. di Riabilitazione e Cure Palliative dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano, sono stati trattati 20 pazienti consecutivi affetti da lesioni cutanee acute e sub-acute da raggi, insorte durante o al termine della radioterapia.

I pazienti erano stati irradiati secondo gli standard tecnici del Dipartimento di Radioterapia dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano, con frazionamento convenzionale per le singole patologie trattate, che prevedono dosi totali variabili tra i 45 ed i 60 Gy, a seconda delle sedi e della patologia.

Tutti i pazienti erano stati **pre-trattati con creme cortisoniche** durante la radioterapia, allo scopo di prevenire o curare l'eritema da raggi.

4 pazienti presentavano edema ed epiteliosi (Fig. 1), 12 eritema bolloso (Fig.2), 4 eritema con aree necrotiche (Fig. 3).

17 donne erano in trattamento locale per neoplasia mammaria di cui tre, con lesioni a stampo della parete toracica, erano state trattate per 4/8 settimane con terapia LASER ELIONEON, senza esito (fig.3).

Inoltre, sono stati trattati un uomo anziano con lesione al mento dopo Ro?ntgenterapia per basalioma, un ragazzo irradiato al gomito dopo intervento chirurgico per sinovialsarcoma ed in trattamento chemioterapico e, infine, una signora irradiata alla coscia dopo intervento chirurgico per raddomiosarcoma.

In tutti i pazienti i trattamenti in corso sono stati interrotti e sostituiti con un nuovo regime terapeutico, identico per 18 dei 20 pazienti:

risciacqui con una soluzione di citrato di sodio e saccarosio al 6%, seguita immediatamente da una seduta di 30' con magnetoterapia a solenoide, 50 Hz e 45 Gauss, per 5 giorni la settimana.

Differente il trattamento per due pazienti: l'uomo affetto da lesione al mento ed una donna con eritema trattata per 2 settimane con fitostimoline, avevano utilizzato, per tre-quattro giorni, risciacqui d'acqua borica al 3% prima della seduta di magnetoterapia, al posto dei risciacqui con citrato di sodio.

Discussione

La terapia principale a cui i pazienti sono stati sottoposti è la *magnetoterapia*, utilizzata per le caratteristiche e peculiari azioni terapeutiche che di seguito sintetizziamo brevemente:

Il campo magnetico cellulare è strettamente legato alla massa-forma della cellula in esame.

Una dimostrazione pratica di tale realtà è la **R.N.M. (Risonanza Magnetica Nucleare)** che riesce a creare immagini dei tessuti in esame discriminando il diverso campo magnetico endogeno di ogni cellula⁽⁸⁾.

In *magnetoterapia di risonanza*⁽⁹⁾ le cellule del tessuto bersaglio vengono sollecitate con campi magnetici esterni che hanno le stesse caratteristiche fisiche dei campi magnetici endogeni alle cellule stesse, in grado di spingere il tessuto biologico bersaglio verso lo stato di equilibrio biodinamico opportuno che corrisponde allo stato di omeostasi energetica/biochimica compatibile con lo stato di salute del paziente.

Le apparecchiature presenti in commercio e da noi utilizzate sono costituite da una centralina di comando e da un'antenna periferica che emette campi elettromagnetici pulsati a bassa intensità e frequenza.

Gli effetti dei Campi Magnetici pulsati⁽⁹⁻¹⁸⁾ che abbiamo giudicato particolarmente importanti per i nostri scopi sono:

- L'effetto anti-infiammatorio,
- L'effetto ossigeno,
- Lo stimolo riparativo indotto dai campi elettromagnetici sui tessuti patologici,
- L'azione angiogenetica.

Se confrontiamo gli effetti biologici della magnetoterapia con la fisiopatologia delle lesioni da raggi, non possiamo che constatarne la corrispondenza.

Infatti, siamo di fronte ad una lesione acuta da raggi che presenta come caratteristiche peculiari uno stato di sofferenza vascolare acuta con ipossia tissutale, edema, reazione infiammatoria, perdita di tessuto epiteliale da sfogliazione dovuta a citolisi, per lo più indotta dalla diretta azione dei raggi X.

Dannosa la prevenzione con risciacqui di acqua saponata che si è dimostrato favorire, anziché ridurre l'incidenza di eritema⁽¹⁹⁾.

Tutti i 20 pazienti sono stati pre-trattati con pomate cortisoniche e con questo studio intendiamo dimostrare che questo tipo di trattamento sia *rischioso, se non addirittura dannoso*. Infatti, le **pomate cortisoniche**, pur possedendo innegabili ed importanti azioni antiinfiammatorie, intervengono con meccanismi d'azione che contrastano con la peculiare fisiopatologia delle lesioni acute da raggi, ed in particolare la *terapia cortisonica non tiene adeguatamente conto dalla lesione principale, quella vascolare, a cui consegue uno stato ipossico locale*.

Le azioni principali della **terapia cortisonica**⁽²⁰⁾ sono:

- L'effetto **antiinfiammatorio**: il cui meccanismo d'azione non è del tutto noto, si esplica principalmente per **un'azione vasocostrittrice**, inoltre, determina l'inibizione della proliferazione dei fibroblasti, e la migrazione dei leucociti polimorfonucleati.
 - **Favorisce l'involutione del tessuto linfatico, la deposizione di collagene e sopprime i processi riparativi**. Inoltre, riduce la produzione di anticorpi.
- Se la terapia viene protratta nel tempo, possono manifestarsi i ben noti effetti sistemici:
- influenza sul metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei grassi,
 - effetto mineralcorticoide.

Dalla fisiopatologia, all'atteggiamento terapeutico corretto dell'eritema bolloso

Trattandosi di una lesione infiammatoria eritematosa con disepitelizzazione, scomparsa parziale delle cellule dello strato basale germinativo, edematosa, dunque con evidenti segni di ipossia tissutale, l'atteggiamento terapeutico deve mirare:

- ad evitare la sovrainfezione,
- risolvere lo stato infiammatorio
- ridurre lo stato edematoso,
- ridurre l'ipossia locale,
- ripristinare l'ossigenazione tissutale,
- e indurre la rigenerazione dei tessuti vascolari ed epiteliali lesi.

Per la detersione delle lesioni abbiamo optato per una soluzione di Citrato di Sodio e Saccarosio al 6% che presenta peculiari proprietà anticoagulanti e si è rivelata un'eccellente soluzione detergente delle ferite aperte con secrezione sierosa.

Il saccarosio è noto nella Medicina Popolare per la propria capacità di favorire la cicatrizzazione delle ferite.

Abbiamo escluso ogni tipo di medicazione occlusiva o di sostanze farmacologiche utili alla prevenzione ed al trattamento delle ustioni e delle lesioni da raggi⁽²¹⁾ per non creare confusioni valutative del trattamento da noi impostato. Abbiamo escluso anche l'uso di sostanze oleose (fitostimoline, pomate di connettivina ecc.)⁽²²⁾ con la precisa finalità di favorire il più possibile il contatto diretto della lesione con l'ossigeno atmosferico. L'eritema bolloso, infatti, come sopra riportato, è una lesione gravemente ipossica conseguente ad un danno vascolare diretto subito dai tessuti coinvolti nel processo lesivo.

Altre soluzioni detergenti ci sono sembrate meno opportune o addirittura controindicate, ad esempio i lavaggi con **acqua borica al 3%**, che pur avendo proprietà detergente, decongestionante, blandamente micostatica, batteriostatica e anticoagulante, pertanto auspicabili per il trattamento di lesioni come quelle dell'eritema bolloso, non possono essere utilizzati su cute e mucose lesionate, per evitare l'assorbimento **del boro**, la cui intossicazione potrebbe portare a reazioni sistemiche gravissime, a volte mortali. Questi effetti sono naturalmente dose dipendenti e due dei nostri pazienti sono stati trattati, senza conseguenza alcuna, proprio con acqua borica 3% mediante due brevi risciacqui al giorno, per quattro/cinque giorni.

Altrettanto inopportuni i risciacqui con **acqua ossigenata** che provocherebbe una violenta reazione ossidativa locale, con conseguente peggioramento del danno cellulare.

Inoltre, valutata la rapidissima risposta ottenuta con l'associazione di risciacqui di citrato di sodio e saccarosio al 6%, tre/quattro volte al giorno, magnetoterapia ed esposizione della ferita all'aria, non appena possibile, abbiamo ritenuto inutile utilizzare altre modalità terapeutiche.

In particolare in nessuno dei pazienti presentati in questo lavoro sono stati usati farmaci antimicrobici, come ad esempio antibiotici, o più semplicemente betadine. I farmaci antidolorifici (FANS) in uso dai pazienti prima dell'inizio dell'associazione terapeutica da noi introdotta, sono stati sospesi spontaneamente dai pazienti stessi per la rapidissima riduzione del dolore, che per tutti è iniziata terminata la prima seduta di magnetoterapia.

Risultati

Nessuno dei 20 pazienti ha dovuto sospendere il trattamento e tutti ne hanno tratto beneficio.

Tutti i pazienti hanno riferito spontaneamente di aver constatato la rapidissima riduzione del dolore, fin dalla prima seduta, con risoluzione completa entro sette giorni dall'inizio della cura.

Nei 4 casi di semplice epiteliosi (Fig. 1) la risoluzione con "restitutio ad integrum" della cute si è ottenuta entro i 5 giorni.

Nei 12 pazienti con eritema bolloso (Fig. 2) e nei 4 con eritema ed aree necrotiche (Fig. 3), si è osservata una visibile risposta iniziale già nei primi tre giorni di trattamento, e la completa guarigione, con "restitutio ad integrum" della cute, in un lasso di tempo variabile fra i 7 ed i 30 giorni, dall'inizio della cura.

Nella maggioranza dei pazienti la **guarigione è avvenuta contemporaneamente in tutti i punti delle lesioni**, passando direttamente dall'erosione dello strato epidermico superficiale, alla formazione completa del tessuto cutaneo sano, **senza passare attraverso la fase di crosta** e, soprattutto, **senza lasciare segni o cicatrici**. Inoltre, a distanza di due mesi, quasi sempre, si è potuta osservare la risoluzione della pigmentazione cutanea che abitualmente, invece, tende a persistere a lungo, se non addirittura permanentemente.

La guarigione delle ampie ferite cutanee, così come delle lesioni eritemato-bollose da raggi X, segue, invece, l'evoluzione descritta da Ranvier nella seconda metà del XIX secolo: *il processo di guarigione inizia dalla periferia per interessare, successivamente, il centro delle lesioni, passando attraverso la fase della crosta, alla cui caduta si osserva la sottostante comparsa di tessuto cutaneo sottile e di colorito roseo*⁽⁶⁾.

I **criteri guida** che ci hanno spinto alle scelte terapeutiche proposte in questo studio, mai tentate prima in queste combinazioni da nessun gruppo di ricerca, sono primariamente legate alla **fisiopatologia delle lesioni da raggi X** ed in particolare al danno che è comune a tutte le lesioni, cioè al **danno vascolare**.

Conclusioni

Questo lavoro, pur nell'esiguità della casistica, ci ha dato importanti informazioni sul trattamento delle lesioni cutanee acute da raggi X, quando caratterizzate da marcate sofferenze vascolari con ipossia tissutale.

I campi magnetici sono stati utilizzati, secondo le modalità sopra riportate, principalmente per gli effetti anti-infiammatorio, angiogenico e per l'effetto ossigeno.

Per la detersione è stata scelta una soluzione acquosa di citrato di sodio e saccarosio al 6% per la sua azione anticoagulante (citrato di sodio) e di stimolo alla guarigione (saccarosio).

Si è imposto alle pazienti di coprire il meno possibile le lesioni e vietato l'uso di medicamenti topici oleosi, affinché l'aria potesse liberamente entrare in contatto con la lesione cutanea.

Questa terapia, confrontata con quanto eseguito nel recente passato in casi analoghi (laser, fitostimoline, bendaggi occlusivi con gel, pomate cortisoniche, connettivina, farmaci sistemi antidolorifici e antiinfiammatori⁽¹⁹⁻²¹⁾ ecc.) si è rivelata la terapia principe per rapidità di risposta, assenza di effetti collaterali e grado di soddisfazione del paziente, in molti casi lui stesso sorpreso dalla rapidità e dall'efficacia dei risultati ottenuti.

Riteniamo pertanto che per la sua semplicità, sicurezza ed efficacia, l'associazione terapeutica descritta in questo lavoro, costituita da risciacqui quotidiani con soluzione acquosa di citrato di sodio e saccarosio al 6% e una seduta di magnetoterapia della durata di trenta minuti circa, rappresenti una valida soluzione terapeutica da consigliare vivamente in casi analoghi e da estendere, almeno sperimentalmente, al trattamento delle ustioni di 2° grado e delle piaghe da decubito che presentano caratteristiche cliniche per molti aspetti paragonabili all'eritema bolloso da Raggi X.

Note sugli Autori:

Dr. Alberto Laffranchi

Specialista in Radiodiagnostica e Radioterapia, U.O. RDA dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano.

Ideatore e coordinatore del Gruppo Me.Te.C.O. (Medicine e Terapie Complementari in Oncologia). Docente ai Corsi di Medicina Naturale presso il Centro di Ricerche in Bioclimatologia Medica, Biotecnologie e Medicine Naturali, dell'Università degli Studi di Milano, Direttore prof. Umberto Solimene.

e-mail: laffranchi@istitutotumori.mi.it.

Dott.ssa Francesca Ferrari

Medico Chirurgo, Specializzando in Radiodiagnostica, U.O. RDA dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano.

*** Dr. Lucio Ascani**

Farmacista. Direttore della Farmacia dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano.

e-mail: ascani@istitutotumori.mi.it

** Le signore **Liviana Craba, Paola Campanini, Bruna Cotza, Patrizia Placucci**, operano come fisioterapiste presso l'U.O. di Riabilitazione e Cure Palliative dell'Istituto Tumori di Milano. Direttore Dr. Franco De Conno.

e-mail: deconno@istitutotumori.mi.it

***** Prof. Ing. Sergio Serrano.**

Ingegnere biofisico. Opera c/o il Centro di Ricerche in Bioclimatologia Medica, Biotecnologie e Medicine Naturali, dell'Università degli Studi di Milano, Direttore prof. Umberto Solimene.

e-mail: zener@aladata.it

Bibliografia

1. Veronesi U., Banfi A., Salvadori B. Breast conservation in the treatment for choice in small breast cancer: long term results of randomized trial, Eur. J. Cancer, 1990, 26:668-670.
2. Fisher B., Redmond C., Fischer Er, Ten years of results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total with or without radiation, N. England J. Med. 1985, 312: 674-681.
3. Overgaard M, Henser MS, Postoperative radiotherapy in high risk premenopausalwomen with breast cancer who received adjuvant chemotherapy, N. England J.Med. 1997, 337:949.955.
4. Marx R.E., Johnson R.P. :”Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance”. Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology. Vol. 64 (379-390). Oct 1987.
5. Sanger J.R., Matloub H.S., Yousif N.J., Larson D.L.: ‘*Menagment of osteoradionecrosis of the mandible*’. Clin. In Plastic Surgery. Vol.20-3 (517-530) July 1993.
6. Gallavresi L., Bullo E.: Cap. IX pag. 362-372 – “Trattato di ROËNTGEN e di CURIE-TERAPIA” di *Felice Perussia e Enzo Pugno-Vanoni* Vol. I - 1947 - Garzanti Editore Milano.
7. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Greiter F, Preventive treatment of sunburn, dermatoheliosis and skin cancer with agents. Dermatology in general medecine, 3rd, Ed. Fitzpatrick TB, Eds New York, Mc Graw Hill, 1987, 1507-1592.
8. Bistolfi F.: “Verso un inquadramento generale dell’interazione fra campi magnetici (statici e variabili) e materia vivente”, in CAMPI MAGNETICI IN MEDICINA. Minerva Medica Ed. Torino: 221-232. 1983.
9. Adely, W.R. (1993) Whispering between cells: electromagnetic fields and regulatory mechanisms in tissue. *Frontier Perspect.* 3: 21-25
10. Lenzi M., Bistolfi F. “Campi magnetici ed effetto ossigeno”. CAMPI MAGNETICI IN MEDICINA. Minerva Medica Ed. Torino (pag.387-398). 1983.
11. Barak S., Rosenblum I., Arieli J.:”Treatment of osteoradionecrosis combined with patologic fracture and osteomyelitis of the mandible with electromagnetic stimulation”. Int. Jour. of Oral and Maxillofacial Surgery. 17(4):253-6). Aug 1988
12. Bellavite, P., Andrighetto, G. e Zatti, M. (1995) Omeostasi, Complessità e Caos, un’Introduzione. Franco Angeli, Milano.
13. Bistolfi, F. (1989) Radiazioni Non Ionizzanti, Ordine, Disordine e Biostrutture. Ed. Minerva Medica, Torino.
14. Del Giudice, E., Doglia, S., Milani, M. and Vitiello, G. (1988a) Structures, correlations and electromagnetic interactions in living mater: Theory and applications. In: Biological Coherence and Response to External Stimuli (H. Frohlich, ed.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 49-64.
15. Frohlich, H. (ed.) (1988) Biological Coherence and Response to External Stimuli. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.

16. Popp, F.A., Li, K.H. and Gu, Q. (eds.) (1992) Recent Advances in Biophoton Research and its Applications. World Scientific, Singapore.
17. König, H.L. (1989) Bioinformation. Electrophysical aspects. In: Electromagnetic bio-information (Popp et al., eds) Urban & Schwarzenberg, München: 42-73.
18. Weaver, J.C. and Astumian, R.d. (1990) The response of living cells to very weak electric fields: the thermal noise limit. *Science* 247: 459-462
19. Roy I., Fortin A., Larochelle M. – “The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study”. *Radiother. Oncol* 2001; 58: 333-339.
20. Furlanut M. *Farmacologia Clinica*. Edizioni Libreria Cortina, Padova, 2^e Ed. 1980.
21. Coulomb B., Friteau L., Dubertret L. – “La biafine appliquée sur des plaies épidermiques chez l’homme est chimotactique pour les macrophages et augmente le rapport IL1/IL6, Skin”. *Pharmacology*, 1997, 10, 281-287.
22. Lievre M., J. Marichy, Baux S., Foyatier J.L., Perrot J. And Boissel J.P. Controlled study of three ointments for the local management of 2nd and 3rd degree burns. *Clinical trials and Meta-Analysis*, 28 (1992) 9-12