

ALL. A



SAPIENZA UNIVERSITA' DI ROMA
AZIENDA POLICLINICO UMBERTO I
DIPARTIMENTO DI CLINICA E TERAPIA MEDICA
UOC Terapia Medica e Medicina Termale – BMI 11
Scuola di Specializzazione in Medicina Termale
Direttore: Prof. Antonio Fraioli

PROPOSTE PER UN PROGRAMMA DI ATTIVITÀ MEDICO-SCIENTIFICA IN COLLABORAZIONE FRA LE TERME DI CHIANCIANO S.P.A. E LA SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MEDICINA TERMALE DELLA SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA TRIENNIO 2009-10; 2010-11; 2011-12

La valorizzazione delle Terme di Chianciano è legata essenzialmente ad un'azione culturale che ne migliori la percezione nella classe medica e nell'opinione pubblica (il contenuto scientifico deve essere coerente con quello commerciale).

A tale scopo si propongono le seguenti iniziative:

1) **Iniziative di formazione e aggiornamento per i medici di medicina generale con crediti ECM.**

Organizzazione di incontri con medici di famiglia da effettuare nel triennio sulla base dell'esperienza che sarà realizzata a Roma nei prossimi mesi del c.a.

Tali corsi, organizzati in collaborazione tra le Terme di Chianciano, la FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale) e La Sapienza Università di Roma-Divisione di Terapia medica e Medicina termale e Scuola di Specializzazione in Medicina Termale, avranno la finalità di informare e sensibilizzare i medici sull'efficacia della terapia termale, soprattutto nei riguardi di patologie croniche diffuse e/o invalidanti (es. malattie epatobiliari, osteoartrosi). Si potrà prevedere dopo i corsi residenziali un'attività di formazione a distanza on-line per fornire ai medici utili indicazioni su come proseguire la terapia idropinica a domicilio.

Obiettivo principale di questo percorso formativo è il miglioramento delle attitudini professionali dei MMG nella gestione delle malattie epatobiliari, articolari e in alcuni post traumatismi, mediante conoscenze moderne ed appropriate circa l'utilizzo delle proprietà terapeutiche della :

- terapia idropinica con acque minerali solfato-bicarbonato-calcico-magnesiache

- balneoterapia solfato-bicarbonato-calcico-magnesiaca
- fangoterapia, processi di maturazione

Alla fine del percorso formativo articolato su un corso “Start up” destinato a circa 20 Formatori e 15 edizioni periferiche destinate a circa 50 MMG discenti per edizione, avremo avuto la possibilità di contattare, educare e formare circa 750 MMG; questi ultimi dovranno essere in grado di saper riconoscere tra le sindromi dispeptiche di origine gastroenterica e biliare, tra le manifestazioni doloroso-disfunzionali delle patologie osteo-articolari infiammatorie e degenerative, quelle in cui sia preferibile l'utilizzo di terapie idropiniche appropriate, la fango-balneoterapia in associazione od in luogo delle terapie orali a base di FANS e/o farmaci steroidei, e/o all'utilizzo di tecniche di FKT.

I discenti suddivisi in piccoli gruppi dovranno dimostrare attraverso la discussione di casi clinici o simulazioni tipo role-playng medico-paziente di saper fare diagnosi accurate proponendo le indagini biochimiche e strumentali più appropriate secondo le linee guida più accreditate e di saper applicare i principi scientifici alla base della terapia idropinica, della balneo-fangoterapia per poterla utilizzare nei modi più opportuni. I discenti inoltre dovranno saper riconoscere ed utilizzare alcune tecniche di counselling motivazionale per orientare i pazienti nella terapia più idonea.

Un test finale con risposte a scelta multipla con superamento del 75% minimo delle risposte esatte riconoscerà ai discenti il superamento dello stesso.

Questi corsi avranno anche la finalità di informare i medici di MG sul programma delle ricerche previste nel triennio e da realizzarsi in collaborazione tra Sapienza Università di Roma e Terme di Chianciano. Inoltre si dovrà prevedere un'attività di formazione dei medici stessi in vista della loro collaborazione alle ricerche in programma; tale collaborazione, da realizzarsi mediante l'individuazione dei pazienti da arruolare per le ricerche e l'osservazione degli stessi nel corso e nel periodo successivo al trattamento termale è fondamentale per la valutazione dell'efficacia delle cure di Chianciano.

Per effettuare tale attività formativa, che consiste in un corso “start up” ed in 15 (quindici) edizioni periferiche successive, si rende necessario un finanziamento di € 45.000 (quarantacinquemila) per le spese relative alla produzione del pacchetto didattico originale (ricerca bibliografica, preparazione slide, materiale cartaceo, affitto sale per incontri e coffee break, ecc.), all'accreditamento ECM con pagamento delle relative tasse ministeriali, ai compensi previsti per i Docenti.

2) **Programma di ricerca scientifica**

Premessa

Uno dei settori con maggiori possibilità d'impiego della terapia termale è costituito dalle discinesie biliari. Esse interessano le vie biliari extraepatiche, sono caratterizzate da disfunzioni motorie della colecisti e/o dello sfintere di Oddi, si manifestano per lo più con il sintomo dolore e possono rappresentare condizioni predisponenti alla colelitiasi, segnatamente l'ipocinesia colecistica, che comporta ritardato e incompleto svuotamento della vescichetta biliare; di maggiore pertinenza della sindrome postcolecistectomia è l'altra più frequente anomalia motoria delle vie biliari e cioè la ipertonìa oddiana.

Alle disfunzioni motorie delle vie biliari extraepatiche si associano una serie di sintomi quali dolore, pirosi, gonfiore, sensazione di digestione lunga e laboriosa, non tutti in realtà ascrivibili ad un'alterata motilità biliare e spesso da riferirsi ad altre condizioni disfunzionali dell'apparato digerente, quali reflussogastroesofageo, dispepsia gastrica, colon irritabile.

Nei casi più gravi di discinesia biliare si ha ittero e quadro laboratoristico di colestasi e/o di ostruzione delle vie escrettrici pancreatiche.

L'impiego terapeutico delle acque minerali è da considerarsi altresì quando ci sia evidenza nella diagnostica per immagini di sabbia biliare, microlitiasi; si tratta di situazione conseguente ad alterato equilibrio tra le componenti biliari con prevalenza della componente litogena (colesterolo) rispetto a quelle antilitogene (sali biliari, fosfolipidi).

Come è noto la colelitiasi è una malattia in aumento in rapporto alla diffusione di comportamenti alimentari e a stili di vita propri del mondo occidentale, con una prevalenza generale del 10% su scala mondiale e con punte fino al 30% nei paesi del nordeuropa.

La sabbia biliare e il ritardato e/o incompleto svuotamento della colecisti (non raramente associati) possono esitare in una colelitiasi conclamata.

La loro presenza, spesso rilevata casualmente o in corso di indagini sollecitate da generici sintomi a carico dell'apparato digerente, soprattutto se associata a condizioni generali come il sesso femminile, l'obesità, l'alimentazione ricca di grassi e povera di fibre deve indurre il medico a intervenire sul piano alimentare e con adeguati trattamenti, tra i quali, accanto ai farmaci, la terapia termale.

L'impiego di acque minerali a scopo preventivo e curativo rappresenta in tale ambito un presidio di primaria importanza, contribuendo a rimuovere l'ipomotilità colecistica e a correggere la tendenza allo sludging biliare.

L'impiego di acque minerali solfato-bicarbonato nella cura delle discinesie biliari di tipo ipotonico-ipocinetico è di tipo colagogo ed è ascrivibile a liberazione di CCK, provocata da $\text{SO}_4^{=}$ e Mg^{++} con conseguente contrazione della colecisti e rilasciamento oddiano.

Ad una migliorata dinamica motoria delle vie biliari contribuisce verosimilmente l'incremento del flusso biliare, con aumentata pressione idrostatica nell'albero biliare, da rapportarsi all'attività coleretica, soprattutto idrocoleretica, svolta dalle stesse acque.

Come è noto la CCK, scoperta nel 1928 da Ivy e Oldberg, è un enterormone che fa parte del sistema endocrino-paracrino gastroenteropancreatico; la CCK partecipa fisiologicamente alla regolazione delle funzioni digestive; essa fa parte di un insieme di messaggeri umorali, oggi individuati anche in sedi diverse dal tubo gastroenterico, dotati di attività endocrina, paracrina, neurocrina con funzioni e attività polivalenti. La CCK p.es. stimola anche la secrezione ecologica del pancreas, la motilità di massa del colon, partecipa alla regolazione dell'appetito ecc.

L'effetto colagogo di alcune acque minerali e in particolare delle *solfato-bicarbonato* è stato dimostrato da numerose ricerche sperimentali.

Attività colecistocinetica di acque minerali è stata dimostrata per le acque bicarbonato da Bellini e Spataro, Marchi e al., per le acque solfato-bicarbonato da Coiro e al. e da Grossi e al.

Quest'ultimo studio, nel quale è stata impiegata Acqua Santa di Chianciano, è stato eseguito con tecnica ecografia in doppio cieco con randomizzazione del campione e con gruppo di controllo.

In particolare per le acque minerali solfato-bicarbonato l'effetto colagogo è ascrivibile alla presenza dell'anione $\text{SO}_4^{=}$ e al catione Mg^{+} , i cui effetti sulla motilità delle vie biliari sono stati ricordati in precedenza.

Non trascurabili sono le modificazioni quanti-qualitative della bile in seguito all'assunzione di acque minerali solfato-bicarbonato.

A tale argomento contributi di fondamentale importanza sono stati dati dalla scuola romana di Medicina Termale (Messini, Messina, Grossi, Grassi, Fraioli).

Dalle ricerche eseguite su modelli animali (fistole biliari in conigli) si evidenzia dopo somministrazione di acque minerali l'aumento del debit biliare con diminuzione della concentrazione delle soluti o sospesi biliari ed incremento della componente liquida.

Ciò comporta diminuzione del potenziale di aggregazione delle micelle legato alle forze di Van der Waals e aumento del potenziale di repulsione o potenziale Z e ridotto rischio di litiasi.

L'impulso coleretico termale riguarda la coleresi prossimale, soprattutto nella frazione colaloindipendente, in parte per mediazione ormonale (CCK) in parte per aumentato flusso sinusoidale, ma soprattutto la coleresi distale per presumibile mediazione della secretina. Il risultato complessivo è un'aumentata produzione di bile, soprattutto della sua componente acquosa, con maggiore dispersità dei soluti ed effetto di washing sulle vie biliari.

Nelle discinesie biliari con ipocinesia della colecisti, nell'ipertonia oddiana, in soggetti con evidenza ecografica di sabbia biliare, nelle sindromi postcolecistectomia senza ostacoli organici al flusso biliare sono da impiegare soprattutto acque minerali solfato-bicarbonato.

Esse vengono assunte a digiuno al mattino, tiepide al dosaggio di 400-600 ml.

Un ciclo di cura deve essere di almeno 15 giorni ripetuto almeno due volte l'anno.

E' anche proponibile un'assunzione quotidiana per lunghi periodi.

Obiettivi dello studio riguardante la litiasi biliare, nelle sue fasi pre e postlitiasiche sono:

- 1) Efficacia dell'Acqua Santa di Chianciano nella prevenzione delle recidive di colelitiasi.
- 2) Valutazione dell'efficacia dell'Acqua Santa di Chianciano nella prevenzione della colelitiasi in confronto con i farmaci (ac. ursodesossicolico) e nella normalizzazione di una bile sovrassatura (sabbia biliare).
- 3) Efficacia dell'Acqua Santa di Chianciano nella correzione dell'ipocinesia colecistica in confronto con la comune acqua di rubinetto.
- 4) Efficacia dell'Acqua Santa di Chianciano nella terapia delle manifestazioni dispeptico dolorose associate a discinesia e discrasia biliare.

E' inoltre previsto un programma di ricerca così articolato:

- 1) Saranno seguiti nel tempo (tre anni) due gruppi di pazienti colecistectomizzati, omogenei per età, sesso, epoca d'intervento e, possibilmente, per alimentazione e comorbidità. Un gruppo assumerà Acqua Santa almeno tre mesi l'anno, l'altro acqua di rubinetto; verranno confrontate le recidive di colelitiasi fra i due gruppi.
- 2) Un gruppo di pazienti caratterizzati da sabbia biliare ecograficamente evidente sarà diviso in tre gruppi scelti con randomizzazione.

I tre gruppi saranno egualmente numerosi, ed omogenei per età e rapporto M/F.

Al gruppo A sarà praticata terapia con acido ursodesossicolico al dosaggio di 300 mg/dì.

Al gruppo B sarà somministrata Acqua Santa di Chianciano alla dose di 400 ml al mattino a digiuno.

Al gruppo C saranno somministrati alle stesse dosi ac.ursodesossicolico e Acqua Santa.

Per ciascun paziente si compilerà una cartella clinica, si eseguiranno gli esami di laboratorio di routine ed ecografia epatobiliare all'inizio e alla fine del periodo di cura (tre mesi). Per tutto il periodo di osservazione ai pazienti sarà indicato un regime alimentare omogeneo dal punto di vista calorico globale e dell'apporto di lipidi, da assumere prevalentemente (80-90%) sotto forma di olii vegetali.

I risultati, misurati in termini di scomparsa o no del rilievo ecografico di sabbia biliare, saranno valutati con i test di significatività statistica.

Tutti i pazienti inseriti nel protocollo verranno sottoposti ad ulteriore controllo clinico, laboratoristico ed ecografico a 6 mesi dall'inizio della sperimentazione; successivamente al controllo praticheranno un secondo ciclo di cure con le modalità già indicate e seguendo gli stessi controlli.

Nei due anni successivi si procederà con le stesse modalità di ricerca

- 3) Un insieme di pazienti con diagnosi di discinesia biliare di tipo ipocinetico, accertata ecograficamente, sarà diviso in due gruppi:

Al gruppo A sarà somministrata Acqua Santa (400 ml a digiuno al mattino) per tutto il periodo di prova - due mesi.

Al gruppo B sarà somministrata con le stesse modalità acqua comune di rubinetto (400 ml a digiuno al mattino).

Per ciascun paziente si compilerà una cartella clinica, si eseguiranno gli esami di laboratorio di routine (all'inizio e alla fine del periodo di cura) ed ecografia epatobiliare all'inizio, dopo un mese e alla fine del periodo di cura (tre mesi).

I risultati, misurati in termini di riduzione percentuale del volume colecistico rispetto al valore iniziale saranno valutati con i test di significatività statistica.

Tutti i pazienti inseriti nel protocollo verranno sottoposti a controllo clinico, laboratoristico ed ecografico a 6 mesi dall'inizio della sperimentazione; successivamente al controllo praticheranno un secondo ciclo di cure con le modalità già indicate e seguendo gli stessi controlli.

Nei due anni successivi si procederà con le stesse modalità di ricerca.

L'assunzione dell'Acqua Santa di Chianciano sarà eseguita presso le Terme e a domicilio dei pazienti.

La spesa complessiva per questa attività di ricerca può essere prevista in € 60.000 in due anni (30.000 ogni anno).

Effetti dell'Acqua di Chianciano in condizioni sperimentali sul fegato normale e in corso di colestasi indotta.

Le vie biliari intraepatiche originano a fondo cieco con i canalicoli biliari che si continuano con un sistema di dotti di diametro crescente dai canali di Hering fino alla via biliare principale. I dotti biliari sono formati dai colangiociti che sono stati oggetto di approfondite ricerche che hanno evidenziato straordinarie proprietà biologiche e fisiologiche. L'epitelio biliare è sostenuto e nutrito da una complessa rete microvascolare (plesso peribiliare), che origina dall'arteria epatica e si continua nei sinusoidi epatici. Nostri recenti studi hanno evidenziato un riarrangiamento del plesso peribiliare, che appare enormemente esteso, durante la cirrosi biliare sperimentale indotta dalla legatura del dotto biliare principale (BDL), che causa la proliferazione selettiva dei colangiociti..

Gli scopi del presente progetto di ricerca sperimentale sono di investigare e stabilire i possibili effetti a livello epatico dell'utilizzo dell'Acqua di Chianciano. A tal fine, gli eventuali benefici dell'acqua di Chianciano verranno indagati sperimentalmente in fegati di ratto in condizioni normali ed in ratti in condizione di colestasi sperimentale. La colestasi sperimentale verrà indotta mediante legatura del dotto biliare principale (Bile Duct Ligation: BDL) ed i ratti verranno successivamente sacrificati dopo 1, 3 o 7 giorni dall'intervento chirurgico.

In particolare, verranno individuati i seguenti gruppi sperimentali:

- 1) ratti normali che bevono acqua di rubinetto;
- 2) ratti normali che bevono acqua di Chianciano;

- 3) ratti sottoposti a legatura della via biliare principale (BDL) per 1, 3 e 7 giorni e che bevono acqua di rubinetto;
- 4) ratti sottoposti a legatura della via biliare principale (BDL) per 1, 3 e 7 giorni e che bevono acqua di Chianciano.

Per ciascun gruppo verranno sacrificati almeno N° 2 ratti.

Al momento del sacrificio, da ciascun ratto, verrà prelevato un frammento di parenchima epatico dalla porzione centrale del lobo destro delle dimensioni di 0,5x0,5x0,5 cm. I campioni così ottenuti verranno sottoposti ad un rapido lavaggio in soluzione di tampone fosfato (PBS) e fissati in formalina tamponata 10% (pH= 7,3) a temperatura ambiente per 3-4 ore. Successivamente i frammenti verranno sottoposti a lavaggio in acqua corrente per 2 ore, a lavaggio rapido in acqua distillata e, quindi, alle routinarie procedure per l'inclusione in paraffina che prevedono la disidratazione in etanolo a concentrazioni crescenti, la diafanizzazione in xilolo e la successiva inclusione in paraffina a basso punto di fusione (56°C).

A tal punto, i frammenti verranno processati secondo le comuni metodiche per lo studio istomorfologico ed immunoistochimico. In particolare, lo studio istomorfologico verrà effettuato su sezioni di 3 micron di spessore sottoposte a colorazioni di routine quali Ematossilina-Eosina e Tricromica secondo Masson. Lo studio immunoistochimico consentirà di:

- a) valutare le possibili modificazioni a carico delle popolazioni degli epatociti, dei grandi e piccoli colangiociti e del compartimento staminale residente (cellule progenitrici epatiche e loro progenie rappresentata da epatociti intermedi e da duttuli reattivi) mediante colorazione immunoistochimica per gli specifici markers quali, ad esempio, le citocheratine (CK)-8 e -18 (per gli epatociti) e le citocheratine-7 e -19 (per i colangiociti e le cellule progenitrici epatiche);
- b) studiare i processi di proliferazione ed apoptosi e l'espressione di proteine pro- ed anti-apoptotiche negli epatociti, nei colangiociti e nel compartimento staminale mediante la valutazione dell'espressione di PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen: marker di proliferazione), del Tunel (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated triphosphate end-labeling) per l'apoptosi, della proteina pro-apoptotica Bax e della proteina anti-apoptotica Bcl-2.
- c) Valutare l'espressione dei fattori di crescita vascolare (VEGF e VEGF-R) nella regolazione della proliferazione vascolare e dell'epitelio biliare.
- d) Identificare l'espressione di IGF1 e del suo recettore (IGF1-R) coinvolti nella modulazione della proliferazione colangiocitaria.

Verrà infine effettuato uno studio morfometrico semiquantitativo relativo alle caratteristiche istomorfologiche e all'espressione dei markers immunoistochimici mediante microscopio fotonico corredato di telecamera digitale, interfacciato ad un sistema di acquisizione ed elaborazione di immagini. Osservazioni e misurazioni verranno effettuate in doppio cieco.

Considerate le delicate metodologie che verranno utilizzate, soprattutto per l'allestimento dei campioni per l'immuno-isto-citochimica che prevede l'utilizzo di sistemi di rivelazione ad elevata sensibilità, anticorpi mono e policlonali, ecc., per la realizzazione del presente progetto di ricerca è previsto un costo di Euro 20.000 in due anni (10.000 ogni anno).

3) Convegni scientifici sulla terapia termale

Come prosecuzione e sviluppo delle iniziative in tal senso già attuate in passato, si rende utile l'organizzazione di Convegni nazionali (in media uno ogni anno) accreditati per l'Ecm da organizzarsi presso le Terme di Chianciano in collaborazione con le Società scientifiche interessate

(medicina interna, medicina termale, epatologia ecc...) con la partecipazione di relatori di alta valenza scientifica anche a livello internazionale. (circa € 30.000 per convegno).

Il costo prevede l'ospitalità alberghiera per circa 150 convegnisti, altre spese di ospitalità, compensi ai relatori, ecc.

4) Incontri di informazione ed educazione sanitaria

Organizzazione di circa 15 incontri (settimanali o quindicinali) di informazione ed educazione sanitaria con la clientela, valorizzati dalla presenza di illustri clinici specialisti. (circa € 1500 ogni incontro per un totale di € 20.000)

5) Attività promozionale

E' di rilievo l'attività promozionale televisiva, intervenendo sulle rubriche specializzate e di maggior ascolto dei networks, con l'intervento di personalità di alto livello professionale (€ 180.000). Inoltre con lo stesso metodo intervenire sulle rubriche radiofoniche di interesse scientifico e su alcune riviste di settore, nonché prevedere la riedizione di una "news letter" contenente informazioni e aggiornamenti sulle cure e sui programmi dell'ospitalità termale. (costo complessivo circa € 30.000)

6) Attuazione del progetto

Per la sua unitarietà il progetto triennale richiede una direzione unica con relativa organizzazione.

RIEPILOGO COSTI PROGETTO

1.- Iniziativa di formazione e aggiornamento per Medici Medicina Generale con crediti ECM- Vedi relazione a pag.2 (un modulo € 45.000)		
4 incontri in sedi regionali da stabilire Vedi allegato 1.		€ 180.000
2.- Ricerca scientifica su litiasi biliare – Vedi relazione pag. 4 –(1 anno di 2)		€ 30.000
- Ricerca scientifica su effetti dell'Acqua Santa in condizioni sperimentali Vedi relazione a pag. 6 – (1 anno di 2)		€ 10.000
3.- Convegni scientifici sulla terapia termale (vedi pag. 6)		€ 30.000
4.- Incontri con la clientela di informaz. e educaz. sanitaria (vedi p.6)		€ 20.000
5.- Attività promozionale televisiva (vedi allegato 5)		€ 180.000
6.- Costi di Direzione e Organizzazione (vedi pag. 6)		€ 50.000
<u>Primo anno</u> (vedi alleg. B)	<u>Totale 2009</u>	€ 500.000
<u>Secondo anno</u>	<u>Totale 2010</u>	€ 500.000
<u>Terzo anno</u>	<u>Totale 2011</u>	€ 500.000
<u>TOTALE PROGETTO 2009-2010-2011</u>		€ 1.500.000

ALL. B

STRALCIO DI ATTIVITÀ PROMOZIONALE PREVISTA PER IL PRIMO ANNO (2009/2010) DA REALIZZARE NELL'AMBITO DEL PROGETTO MEDICO SCIENTIFICO IN COLLABORAZIONE DELLA FONDAZIONE TERME DI CHIANCIANO SPA E LA SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MEDICINA TERMALE DELLA SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA ; TRIENNIO 2009-2010; 2010-2011; 2011-2012.

1- Corsi di formazione e aggiornamento per MMG con Crediti ECM		
n. 2 moduli su Roma in collaborazione con la Scuola di Formazione della FIMMG-Lazio, corrispondenti a 30 corsi periferici con finalità di informare e sensibilizzare i medici sull'efficacia della terapia termale, soprattutto nei riguardi di patologie croniche diffuse e/o invalidanti (es. malattie epatobiliari e osteoartrosi) (All. 1)	€ 90.000	
2- Ricerca scientifica su litiasi biliare	€ 30.000	
(vedi relazione pag. 4 /1° anno di 2)		
3- Incontri con la clientela	€ 6.000	
4- Costi direzione e organizzazione	€ 24.000	€ 150.000
5- Corsi di formazione e aggiornamento per MMG con Crediti ECM		
n. 2 moduli su Roma in collaborazione con la Scuola di Formazione della FIMMG-Lazio, corrispondenti a 30 corsi periferici con finalità di informare e sensibilizzare i medici sull'efficacia della terapia termale, soprattutto nei riguardi di patologie croniche diffuse e/o invalidanti (es. malattie epatobiliari e osteoartrosi) (All. 1)	€ 90.000	
6- Convegni scientifici sulla terapia termale	€ 30.000	
7- Incontri con la clientela	€ 14.000	
8- Costi direzione ed organizzazione	€ 26.000	
9- Ricerca scientifica su effetti dell'Acqua Santa	€ 10.000	
10- Attività promozionale televisiva (All. 2)	€ 180.000	€ 350.000
		€ 500.000
