



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**  
*Scuola di Medicina e Chirurgia*  
*Dipartimento di Medicina*  
**Corso di Laurea in Infermieristica**

**RUOLO DELL'INFERMIERE NELLA  
GESTIONE DI STUDI CLINICI:  
L'ESEMPIO DI 'ADORE' NEI PAZIENTI AFFETTI  
DA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA**

**RELATORE: DOTT.SSA ZAGLIA TANIA**  
Dipartimento di Scienze Biomediche,  
Università degli Studi di Padova

**CORRELATORE: PROF. SORARU' GIANNI**  
Dipartimento di Neuroscienze,  
Università degli studi di Padova

**LAUREANDA: DEMO MARTINA**  
(matricola n.: 1232011)

Anno accademico 2021/2022







## RIASSUNTO

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) fu scoperta per la prima volta nel 1869 dal neurologo francese Jean-Martin Charcot, ma ottenne l'attenzione internazionale a partire dal 1939, quando ne fu colpito il giocatore di baseball, Lou Gehrig. Dagli anni Novanta, l'interesse clinico e scientifico verso questa malattia è aumentato progressivamente e, da quando Charcot descrisse originariamente la SLA, i progressi compiuti dalla ricerca clinica e biomedica sono stati numerosi. Tuttavia, ad oggi, la SLA è ancora una malattia incurabile, in quanto la sua patogenesi ha numerosi lati oscuri e molte domande sono tutt'ora senza risposta (Van Es et al., 2017, p. 2084-2098).

La SLA è dunque una malattia fatale, caratterizzata da paralisi progressiva dei muscoli volontari, inclusi quelli respiratori, e porta a morte del paziente entro 4-5 anni dall'esordio. Nel 10% dei casi, la SLA ha un'origine familiare (f-SLA) ed è causata da mutazioni in vari geni, tra cui: SOD1, TARDPB, C9orf72, FUS. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, la malattia è di tipo sporadico (s-SLA), ovvero non presenta trasmissibilità familiare (Wijesekera & Leigh, 2009, p. 3-4). Inizialmente considerata una 'malattia del motoneurone', attualmente la SLA è vista come una 'malattia multi-cellulare e multi-sistemica', che coinvolge anche le cellule muscolari, le cellule della glia, i linfociti, etc. L'eterogeneità della sua manifestazione clinica, unitamente all'assenza di un test diagnostico specifico, porta talvolta ad un ritardo diagnostico e all'uso di terapie inappropriate (Kiernan et al., 2011, p. 942-955). Inoltre, anche una volta diagnosticata, non vi sono terapie mirate per contrastare l'avanzamento e gli esiti fatali di questa drammatica malattia. Attualmente, i farmaci più utilizzati nei pazienti affetti da SLA sono il Riluzolo e l'Edaravone (Mazzini et al., 2019, p.887-897). Il Riluzolo appartiene alla classe dei benzotiazoli ed è stato dimostrato aumentare l'aspettativa di vita di tre mesi nel 50% dei pazienti, e la probabilità di sopravvivenza entro un anno, nel 9% degli individui colpiti da SLA (Povedano Panades, Couratier, Sidle, Sorarù, Tsivgoulis & Lu-dolph, 2021, p. 12). L'Edaravone, recentemente approvato in Giappone e nel Nord America, riduce invece lo stress ossidativo, rallentando moderatamente la degenerazione motoria, la progressione dei sintomi e la

perdita di peso (Lunetta et al., 2020, p. 3258-3267). Tuttavia, identificare delle strategie terapeutiche che vadano a colpire meccanismi di malattia specifici, allo scopo di ritardare la progressione della malattia e migliorare la qualità di vita dei pazienti rimane una necessità primaria.

Negli ultimi anni, l'avanzamento nella ricerca ha portato a sviluppare diverse teorie patogenetiche, a sviluppare nuovi farmaci e ad avviare numerosi *trial* clinici (Kiernan et al., 2011, p. 942-955). Un *trial* clinico è una ricerca medica che viene eseguita per verificare se un farmaco di nuovo sviluppo è più vantaggioso, rispetto a quelli esistenti, dai punti di vista preventivo, terapeutico e/o diagnostico. Gli aspetti più importanti che vengono considerati in un *trial* clinico sono: la sicurezza, ossia l'assenza di effetti collaterali oppure di danni intollerabili per il paziente, e l'efficacia, cioè la capacità del farmaco di determinare l'effetto benefico ricercato. Accanto a questi aspetti fondamentali bisogna poi analizzare altre questioni come i costi e l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti. I *trial* clinici sono pertanto ricerche estremamente complesse e si basano sulla messa in piedi di un *team* di professionisti con diverse competenze. Tra queste, la figura infermieristica ha un ruolo chiave nell'organizzazione, pianificazione e gestione dei *trial* clinici e le specifiche competenze richieste e sviluppate da questa figura professionale sono discusse in questo elaborato di tesi, che presenta, come esempio concreto, lo studio clinico “**Adore**” (ALS Deceleration with ORal Edaravone). In questo studio, attualmente in corso presso l'Ambulatorio delle Malattie del Motoneurone dell'Ospedale di Padova, viene testata l'efficacia, in una coorte di pazienti affetti da SLA, di un nuovo farmaco, il FAB122, il cui meccanismo è quello di ridurre lo stress ossidativo, ed è previsto rallentare la degenerazione motoria. Unendo lo studio della letteratura ad un'attività di tirocinio presso la Clinica Neurologica di Padova, in questo elaborato di tesi vengono descritti: i) il razionale alla base della pianificazione ed organizzazione di un *trial* clinico; ii) le modalità di gestione dei pazienti arruolati nello studio clinico Adore e iii) quelli che sono i ruoli e le competenze specifiche della figura infermieristica, nell'ambito di un *trial* clinico.

**Parole chiave:**

Sclerosi Laterale Amiotrofica

Infermiere

Trial Clinico

FAB122

**Key words:**

Amyotrophic Lateral Sclerosis

Nurse

Clinical Trial

FAB122





## INDICE

<b>ABBREVIAZIONI</b> .....	3
<b>INTRODUZIONE</b> .....	7
<b>1. FISIOLOGIA DEL MUSCOLO SCHELETRICO E DELLA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE</b> .....	7
<b>1.1 Anatomia macroscopica, microscopia ed ultrastruttura del muscolo scheletrico</b> .....	7
<b>1.2 I motoneuroni superiori ed inferiori</b> .....	12
<b>1.3 La giunzione neuromuscolare e la contrazione neuromuscolare</b> .....	14
<b>2. LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)</b> .....	17
<b>2.1 Epidemiologia</b> .....	17
<b>2.2 Eziologia</b> .....	18
<b>2.3 Manifestazioni cliniche</b> .....	19
<b>2.4 Teorie patogenetiche</b> .....	20
<b>2.5 La SLA come malattia multi-sistemica</b> .....	22
<b>2.6 Criteri diagnostici</b> .....	25
<b>2.7 Terapie attualmente in corso</b> .....	27
<b>SCOPO DELLA TESI</b> .....	31
<b>METODOLOGIE IMPIEGATE</b> .....	33
<b>RISULTATI</b> .....	35
<b>1 I TRIAL CLINICI: OVERVIEW</b> .....	35
<b>1.1 Le finalità di uno studio clinico</b> .....	35
<b>1.2 La scoperta di un nuovo farmaco e lo sviluppo</b> .....	36
<b>1.3 Reclutamento e fidelizzazione dei pazienti</b> .....	38
<b>1.4 Le figure professionali coinvolte in un trial clinico: il ruolo dell'infermiere</b> .....	41
<b>2. LA GESTIONE DEL PAZIENTE NEL CORSO DEL TRIAL CLINICO ADORE</b> .....	47
<b>2.1 Lo studio clinico ADORE</b> .....	47
<b>2.2 Il reclutamento dei pazienti nello studio ADORE</b> .....	48
<b>2.3 Il monitoraggio dell'efficacia di FAB122</b> .....	51
<b>3. L'INFERMIERE: UNA FIGURA CHIAVE NEI TRIAL CLINICI</b> .....	57
<b>DISCUSSIONE</b> .....	61
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	
<b>ALLEGATI</b> .....	



## ABBREVIAZIONI

ACh	Acetilcolina
AchE	Acetilcolinesterasi
AChR	Recettori per Ach
ADP	Adenosina di-fosfato
AIC	Autorizzazione all'immissione in commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ALSFRS-R	Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale
ALSAQ40	Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire 40
AMPA	Acido $\alpha$ -amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolepropionico
ATP	Adenosina trifosfato
BMI	Body mass index
Ca <sup>2+</sup>	Calcio
COX-2	Cicloossigenasi 2
CPK	Creatina fosfochinasi
CRA	Clinical Research Associate
CRF	Case report form
C9orf72	Cromosoma 9 open reading frame 72
DNA	Acido desossiribonucleico
EAAT2	Excitatory Amino Acid Transporter-2
ECAS	Edinburgh Cognitive And Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen
ECG	Elettrocardiogramma
EMA	European Medicine Agency
EMG	Elettromiografia
EQ-5D-5L	EuroQuol Group 5 Dimensions 5 Levels
FDA	Food and Drug Administration
FVC	Capacità Vitale Forzata
f-SLA	Sclerosi Laterale Amiotrofica familiare
FTD	Demenza frontotemporale definitiva

FUS	Fused in sarcoma
GNM	Giunzione neuromuscolare
GCP	Good clinical practice
iPSC	Cellule staminali pluripotenti indotte
IRB	Institutional Review Board
K <sup>+</sup>	Potassio
LMN	Motoneurone inferiore (Lower Motor Neuron)
MCP-1	Proteina chemioattraente i monociti-1
MCT1	Trasportatore del monocarbossilato 1
MiR	MicroRNA
MN	Motoneurone
MRC	Medical research council
mRNA	messenger RNA
Na <sup>+</sup>	Sodio
NCS	Studio di conduzione nervosa
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PEG	Gastrostomia Endoscopica Percutanea
PET	Positron Emission Tomography
Pi	Fosfato
PI	Principal Investigator
PSC	Cellule di Schwann periferiche
RIG	Gastrostomia Radiologicamente Installata
RMN	Risonanza magnetica nucleare
RNA	Acido ribonucleico
ROS	Reacting oxygen species
ROT	Riflessi osteo-tendinei
RS	Reticolo sarcoplasmatico
RyR1	Recettore della Rianodina di tipo 1
s-SLA	Sclerosi Laterale Amiotrofica sporadica
SLA	Sclerosi Laterale Amiotrofica
SNC	Sistema nervoso centrale

SOD1	Superossido Dismutasi 1
SVC	Capacità vitale lenta
TDP-43	TAR-DNA binding protein-43
TLS	Stato totalmente bloccato
Tn	Troponina
TnC	Troponina C
TNF $\alpha$	Fattore di necrosi tumorale $\alpha$
TnI	Troponina I
TnT	Troponina T
UE	Unione Europea
UMN	Motoneurone superiore (Upper Motor Neuron)
VAS	Scala analogica visiva
WFN	World Federation of Neurology



# INTRODUZIONE

## 1. FISIOLOGIA DEL MUSCOLO SCHELETRICO E DELLA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

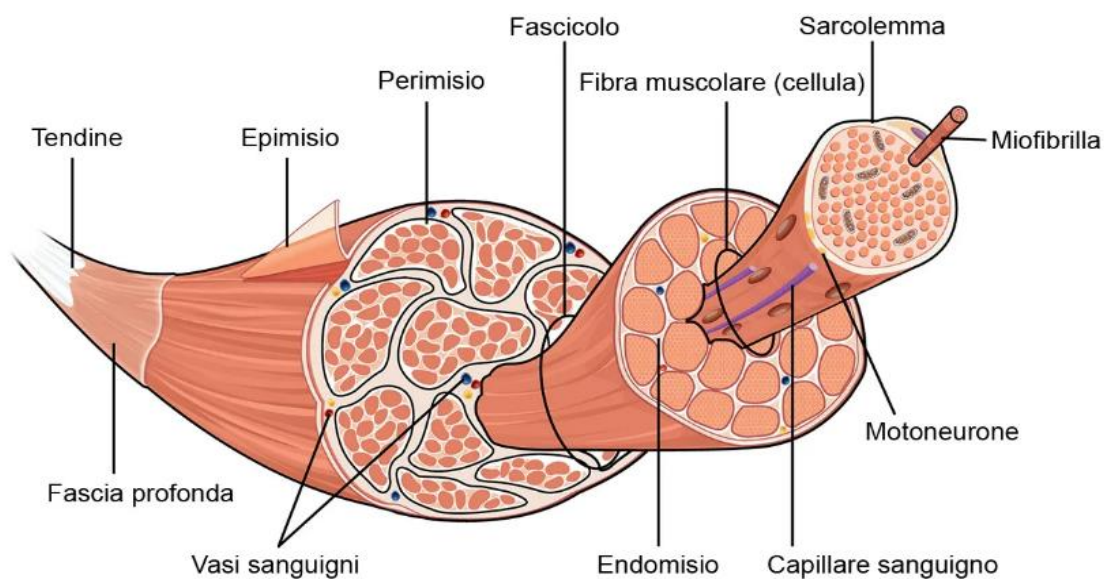
Il tessuto muscolare scheletrico, che rappresenta circa il 40% della massa corporea, forma i numerosi tipi di muscolo che sono associati allo scheletro osseo e che, sotto l'azione di stimoli elettrici impartiti dai motoneuroni (MN), controllano i movimenti volontari del corpo (Bonaldo & Sandri, 2013, p. 25-39). L'attività muscolare è necessaria per il mantenimento della postura, il supporto ai tessuti molli, la respirazione ed il linguaggio. Inoltre, essendo la sede principale del catabolismo glucidico, il tessuto muscolare scheletrico è importante nel mantenimento della temperatura corporea, nel controllo glicemico e nell'omeostasi metabolica (DeFronzo, Jacot, Jequier, Maeder, Wahren & Felber, 1981, p. 1000-1007).

### 1.1. Anatomia macroscopica, microscopica ed ultrastruttura del muscolo scheletrico

I muscoli scheletrici, presenti nel nostro corpo, sono formati da fibre muscolari striate (il cui numero definisce la grandezza del muscolo) disposte parallelamente tra di loro a formare fasci di fibre muscolari, uniti da tessuto connettivo. In particolare, nel muscolo scheletrico sono presenti tre strati concentrici di tessuto connettivo, che dall'esterno all'interno sono: l'*epimisio*, uno strato di connettivo denso ed irregolare che delimita l'intero muscolo isolandolo dai tessuti circostanti; il *perimisio*, che suddivide il muscolo in compartimenti interni, ciascuno contenente un fascio di fibre muscolari, definito fascicolo; l'*endomisio*, che circonda ogni singola fibra muscolare, connettendola alle fibre circostanti. A ciascuna estremità del muscolo il collagene di epimisio, perimisio ed endomisio convergono a formare un tendine, struttura connettivale, che permette l'attacco del muscolo alle ossa, alla cute o ad altri muscoli circostanti. I tendini presentano elevata resistenza alle sollecitazioni meccaniche e rendono possibile il movimento articolare (**figura 1**). Il tessuto connettivo del muscolo scheletrico è attraversato da nervi e vasi sanguigni. I nervi penetrano nell'epimisio, si

ramificano attraverso il perimisio e raggiungono l'endomisio per innervare, a livello dei terminali nervosi, le singole fibre muscolari.

Le fibre muscolari sono cellule allungate di forma cilindrica, contenenti numerosi nuclei localizzati al di sotto della membrana plasmatica, definita *sarcolemma*. Il citoplasma delle fibre muscolari è denominato *sarcoplasma* e contiene le fibre sarcomeriche, mitocondri, le cisterne del reticolo sarcoplasmatico (RS), granuli di glicogeno, gocce lipidiche e mioglobina (Martini, Tallitsch & Nath., 2019, p. 236-238).

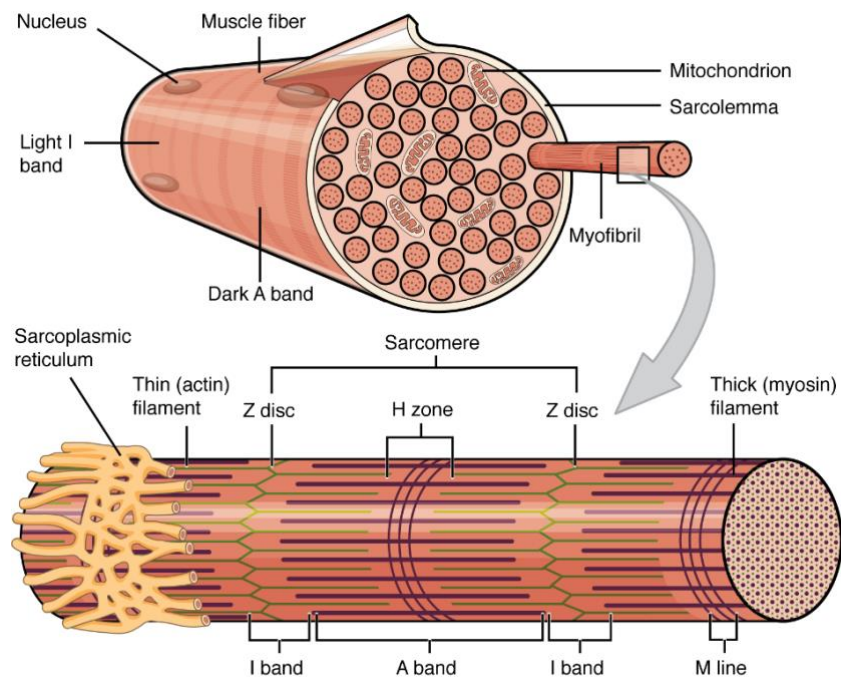


**Cap1.1, Figura 1. Struttura ed organizzazione anatomica del muscolo scheletrico, tratto da *Anatomy & Physiology, Oregon State University***

La gran parte del volume delle fibre muscolari è occupata da migliaia di strutture proteiche filamentose: le miofibrille. Si tratta di formazioni cilindriche di 1-2 nm di diametro che si estendono parallelamente da un'estremità all'altra della fibra muscolare. Le miofibrille sono costituite da fasci di filamenti proteici, che a loro volta sono suddivisibili in base alla dimensione e alla composizione proteica in: **filamenti spessi** e **filamenti sottili**. I **miofilamenti spessi** contengono prevalentemente **miosina** e i **miofilamenti sottili** contengono prevalentemente molecole di **actina**. Inizialmente, osservazioni di microscopia ottica hanno portato all'identificazione, nelle fibre muscolari, di zone isotrope chiare (**banda I**) e anisotrope scure (**banda A**), che



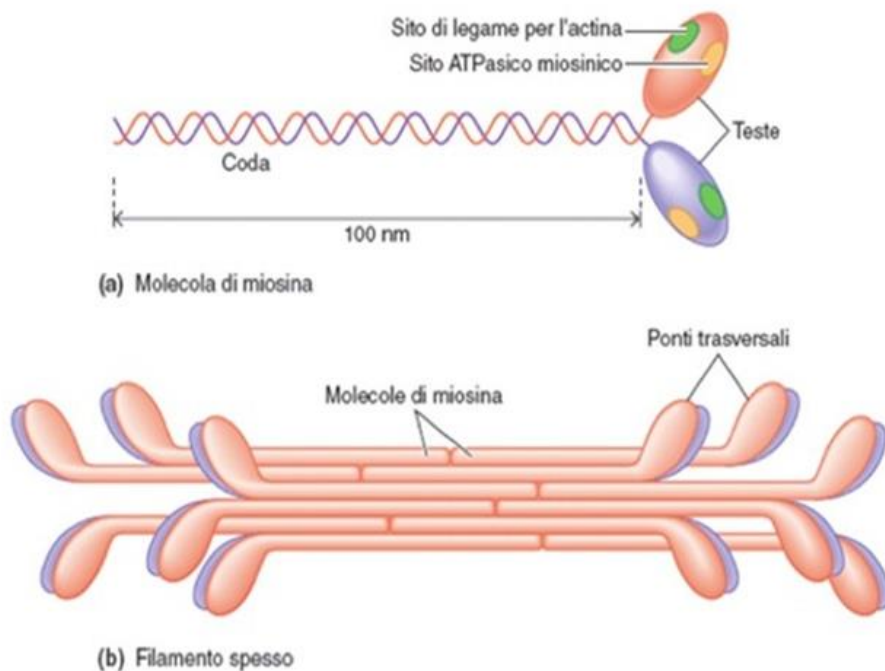
conferiscono alle cellule il caratteristico aspetto striato e che sono state caratterizzate, in modo più preciso, mediante tecniche di microscopia elettronica. Al centro della banda A vi è una zona più chiara, chiamata **zona H**, che contiene solo filamenti spessi e presenta al centro una sottile linea scura, detta **linea M**, costituita da proteine che interconnettono la parte centrale di ogni filamento spesso a quello adiacente, stabilizzandone l'allineamento e l'orientamento. I filamenti sottili decorrono tra i filamenti spessi senza raggiungere il centro nella zona di sovrapposizione. Al centro della banda I si trova la **linea Z**, formata da strutture proteiche che fungono da punto di ancoraggio per i filamenti sottili di actina. La regione compresa tra due linee Z consecutive rappresenta il *sarcomero*, l'unità funzionale contrattile del muscolo (**figura 2**).



**Cap1.1, Figura 2. Disposizione dei miofilamenti spessi e sottili in un sarcomero, tratto da Anatomy & Physiology, Oregon State University**

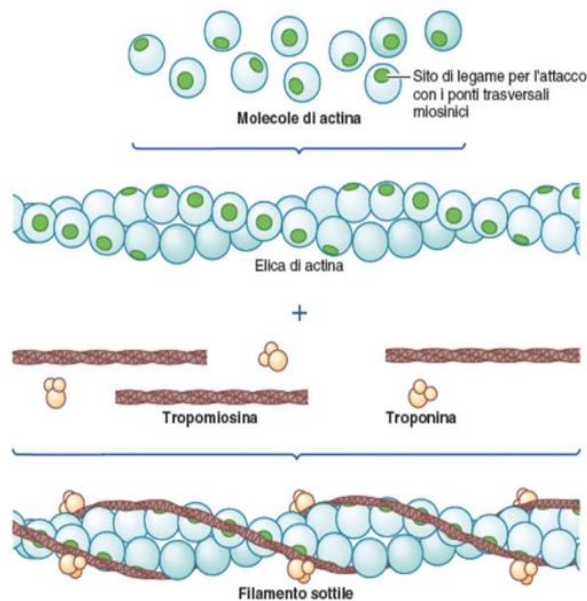
I filamenti spessi del sarcomero sono costituiti da centinaia di molecole di miosina. Una molecola di miosina contiene sei sub-unità proteiche: due catene pesanti e due paia di catene leggere disposte ‘a mazza di golf’, con una coda sottile e una testa globulare. Le teste della miosina presentano i) un sito di legame per l’actina, che

consente l'aggancio dei filamenti spessi a quelli sottili; e ii) un sito di legame per le molecole di ATP, che viene idrolizzata in ADP + Pi. Le molecole di miosina, nei filamenti spessi della banda A, si dispongono con le punte delle code verso il centro del sarcomero, mentre le teste sporgono all'estremità di quest'ultimo (**figura 3**).



**Cap1.1, Figura 3. Struttura ed organizzazione delle molecole di miosina nei filamenti spessi del sarcomero, tratta da Fondamenti di fisiologia umana, Piccin (2011)**

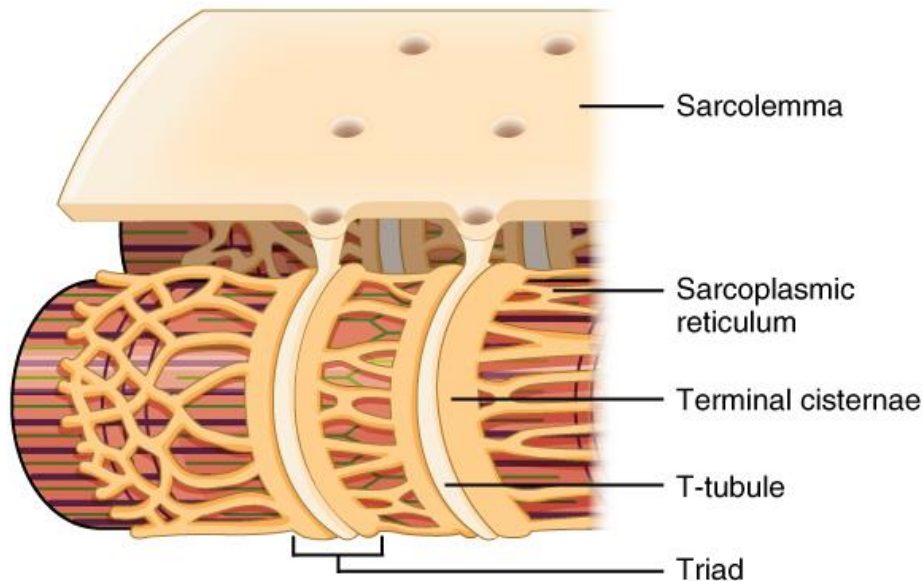
I filamenti sottili sono composti invece da due filamenti intrecciati costituiti da molecole di **G-actina**, una proteina globulare, contenente il sito di legame con la miosina, dalla **tropomiosina**, proteina filiforme che avvolge a spirale i due filamenti di actina e copre il sito di interazione con la miosina, e dal **complesso delle troponine (Tn)**: TnI, TnT, TnC. La TnI impedisce il legame dell'actina con la miosina, la TnT si lega alla tropomiosina tenendola in sede, la TnC lega il calcio ( $Ca^{2+}$ ) (**figura 4**).



**Cap1.1, Figura 4. Struttura molecolare dei filamenti sottili del sarcomero,**  
*tratta da Fondamenti di fisiologia umana, Piccin (2011).*

Come detto pocanzi, il volume della fibra muscolare scheletrica è occupato in gran parte dal sarcomero. Tuttavia, unitamente alle miofibrille sarcomeriche, abbondano organelli, quali i mitocondri e il RS. I mitocondri sono la centrale energetica delle cellule eucarioti e sono la sede del processo aerobio di  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi, che porta alla produzione di grossi quantitativi di ATP. L'entità del contenuto mitocondriale definisce le caratteristiche funzionali delle fibre muscolari, che si suddividono in: fibre lente, fibre veloci e fibre intermedie (Hargreaves & Spiert, 2020, p. 817- 828). Le fibre lente sono caratterizzate da un metabolismo prevalentemente aerobico, grazie alla presenza di numerosi mitocondri, e un'abbondante quantità di mioglobina che conferisce loro un aspetto rosso (fibre rosse). Le fibre bianche, invece, sono cellule muscolari povere di mioglobina che si contraggono rapidamente e con un metabolismo prevalentemente glicolitico, grazie alla grande quantità di glicogeno presente al loro interno e ad un numero ridotto di mitocondri (Scherwood, 2012, p. 227-228). Il RS, nelle fibre muscolari, è un reticolo endoplasmatico modificato: una rete membranosa che funge da sito di deposito e rilascio degli ioni  $\text{Ca}^{2+}$ , che avvolge le miofibrille e i Tubuli T, invaginazioni del sarcolemma che penetrano perpendicolarmente alle miofibrille nel citoplasma della cellula e scorrono nella zona di confine tra la banda A e la banda I. Le parti finali del RS si espandono formando

regioni sacciformi: cisterne terminali. La combinazione di due cisterne e un tubulo T tra esse compreso, viene definita 'triade'. La funzione principale dei tubuli T è quella di permettere ai segnali elettrici di viaggiare lungo il sarcolemma verso le parti più interne della cellula e permettere la propagazione del potenziale d'azione all'interno della fibra e il rilascio di  $\text{Ca}^{2+}$  dal RS (**figura 5**) (Sherwood, 2012, p. 217).

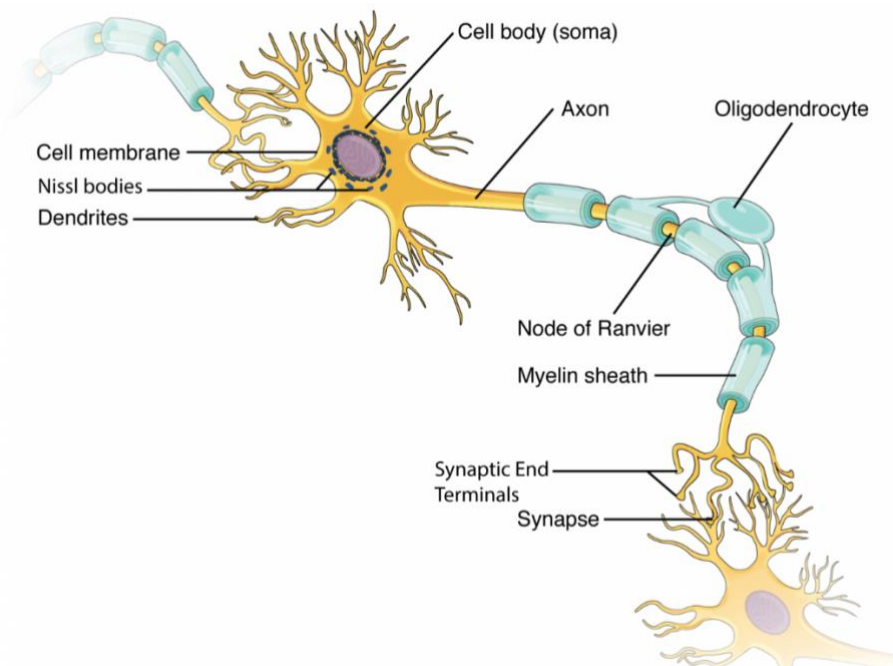


*Cap1.1, Figura 5. Il reticolo sarcoplasmatico e il sistema dei tubuli T nelle fibre muscolari scheletriche, tratta da Anatomy & Physiology, Oregon State University*

## 1.2. I motoneuroni superiori ed inferiori

I motoneuroni (MN) o neuroni motori sono cellule nervose, il cui corpo cellulare è localizzato nel sistema nervoso centrale (SNC), la cui funzione è quella di trasportare segnali ai muscoli per regolare il movimento. Il SNC comprende due classi di MN: i **motoneuroni superiori** (Upper Motor Neuron, UMN), situati nella corteccia motoria, ed i **motoneuroni inferiori** (Lower Motor Neuron, LMN), localizzati a livello del midollo spinale e del tronco encefalico. Gli UMN hanno il corpo cellulare localizzato nella corteccia cerebrale, e fanno sinapsi con i LMN, che a loro volta innervano i muscoli scheletrici (Ravits, Paul & Jorg, 2007, p.1571-1575). Nel dettaglio, dal corpo cellulare dei MN si dipartono numerose ramificazioni, i dendriti, che ricevono informazioni dai neuroni presinaptici. Dal corpo cellulare origina inoltre una protuberanza, il monticolo assonico, che si continua in un assone, che è sostenuto da

una fitta rete di microtubuli che fungono da “binari” lungo i quali si muovono le vescicole secretorie prodotte dall’apparato di Golgi, e che vengono accumulate a livello bottone sinaptico. L’assone del MN è ricoperto dalla guaina mielinica, una struttura isolante formata da oligodendrociti (per gli UMN) e cellule di Schwann (per i LMN), che si avvolgono a spirale attorno all’assone. La guaina mielinica non è continua, e le regioni dell’assone prive di tale rivestimento sono chiamate ‘Nodi di Ranvier’. La porzione di membrana dell’assone priva di rivestimento mielinico è ricca di canali del Na<sup>+</sup> e del K<sup>+</sup> voltaggio-dipendenti, che rendono conto della conduzione saltatoria dell’impulso elettrico dal corpo cellulare ai terminali sinaptici del MN. Nella porzione più distale dell’assone la guaina mielinica viene persa e dall’assone originano numerose ramificazioni collaterali, che terminano con i bottoni sinaptici (**figura 6**) (Martini et al., 2019, p. 340-352).



**Cap1.2, Figura 6. Struttura di un motoneurone:** dal corpo cellulare si dipartono i dendriti, che ricevono le informazioni dai neuroni presinaptici. L’assone, ricoperto dalla guaina mielinica, nella sua porzione terminale si ramifica dando origine ai bottoni sinaptici. *Tratta da Anatomy & Physiology, Oregon State University*

Gli UMN attivati stimolano i LMN attraverso il rilascio di neurotrasmettitori che si legano a recettori specifici posti sulla membrana plasmatica dei dendriti e del corpo

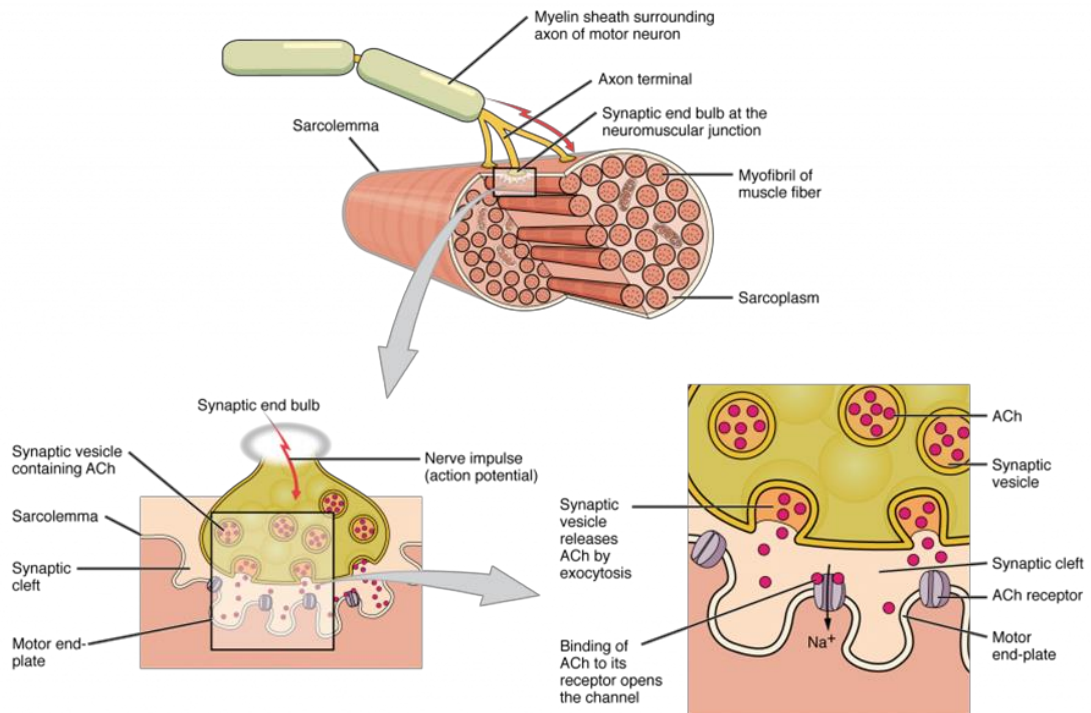
cellulare dei LMN, portando alla generazione di potenziali graduati. A livello del cono di emergenza dell'assone avviene la sommazione dei vari stimoli originati simultaneamente sulla membrana del LMN e che può portare, a superamento di un valore soglia del potenziale di membrana, alla generazione di potenziali d'azione che muoveranno lungo l'assone fino ad arrivare al bottone sinaptico. L'arrivo del potenziale d'azione induce l'apertura di canali del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti e l'aumento del  $\text{Ca}^{2+}$ , nel bottone sinaptico, innesca il processo di neuroesocitosi, ovvero il rilascio di Acetilcolina (ACh) a livello della giunzione neuromuscolare, la sinapsi tra il terminale del LMN e il sarcolemma della fibra muscolare scheletrica (**vedi paragrafo 1.3**). Questo processo è fondamentale per *triggerare* la contrazione muscolare volontaria. Un MN comanda simultaneamente l'attività di più fibre muscolari, e il complesso del MN e delle fibre muscolari che esso innerva prende il nome di "unità motoria". Tanto più grande è un'unità motoria tanto maggiore sarà la forza muscolare generata dall'attivazione di un dato MN.

### **1.3. La giunzione neuromuscolare e la contrazione muscolare**

La giunzione neuromuscolare (GNM) è la principale sinapsi periferica fra il terminale assonale di un LMN e la superficie della fibra muscolare scheletrica. Nel dettaglio, il bottone sinaptico del MN entra in contatto con una porzione del sarcolemma, chiamata *placca motrice*, una regione altamente specializzata della membrana plasmatica, contenente profonde invaginazioni, sulla superficie delle quali abbondano i recettori per l'acetilcolina (AChR), canali permeabili al  $\text{Na}^+$  e al  $\text{K}^+$ , mentre nelle zone più profonde sono presenti canali del  $\text{Na}^+$  voltaggio-dipendenti. L'arrivo del potenziale d'azione nel terminale sinaptico induce l'apertura dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti, che innesca il processo di neuroesocitosi. L'ACh diffonde nella *fessura sinaptica*, uno spazio di circa 50-70 nm tra il bottone terminale e la membrana plasmatica della fibra muscolare dove si lega a recettori specifici, canali  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ligando-dipendenti, che determinano un ingresso nel citosol di ioni  $\text{Na}^+$ , simultaneamente all'uscita di ioni  $\text{K}^+$  (**figura 7**). Poiché il movimento in ingresso degli ioni  $\text{Na}^+$  è maggiore, rispetto a quello in uscita degli ioni  $\text{K}^+$ , si ha, a livello della placca motrice, una lieve depolarizzazione del potenziale di membrana, noto come 'potenziale di placca'. Questo induce l'apertura di canali del  $\text{Na}^+$  voltaggio-dipendenti,



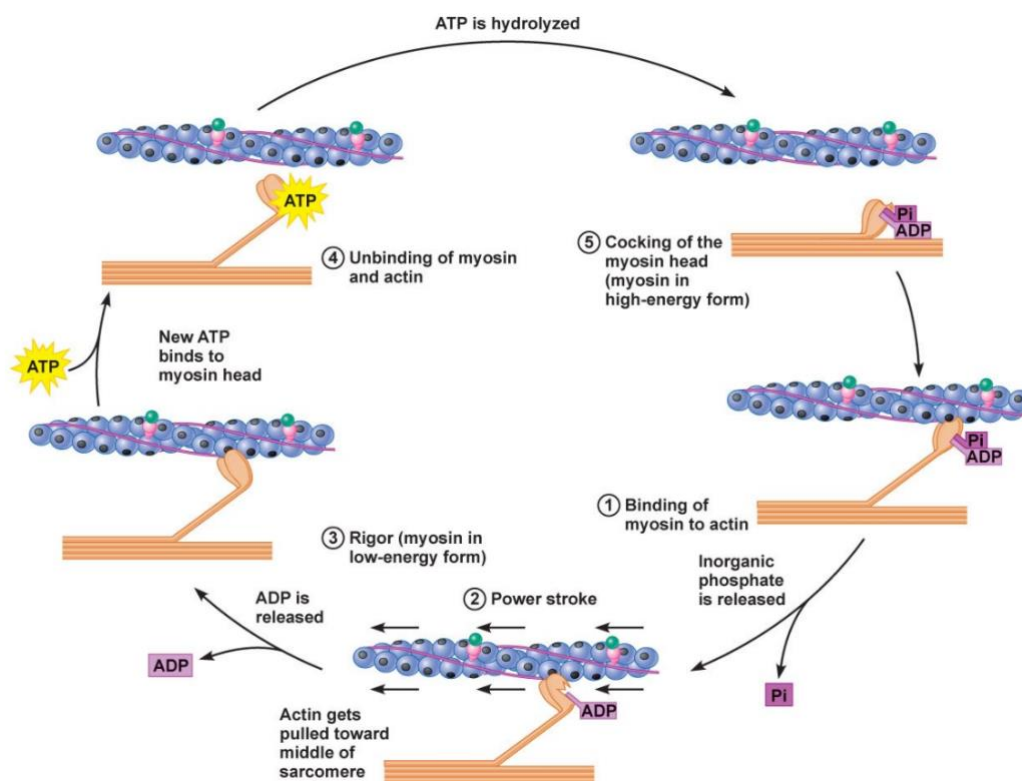
altamente concentrati nelle porzioni del sarcolemma adiacenti alla placca motrice, innescando un potenziale d'azione che si propaga lungo il sarcolemma e i tubuli T, consentendo la contrazione del muscolo innervato, attraverso un processo noto come 'accoppiamento eccitazione-contrazione'.



**Cap1.3, Figura 7. Struttura e organizzazione della giunzione neuromuscolare: il terminale assonale di un motoneurone rilascia Ach che si lega ai recettori presenti nella placca motrice della fibra muscolare, tratta da Anatomy & Physiology, Oregon State University**

Come detto poc'anzi, in condizioni basali, il complesso proteico Troponina-Tropomiosina genera una barriera che impedisce il legame tra le teste globulari di miosina e le molecole di actina. Contemporaneamente, l'ATP, continuamente prodotto dalla fibra muscolare, si lega al suo specifico sito di legame nelle teste della miosina e viene idrolizzata in ADP+Pi, generando energia, immagazzinata dalla molecola di miosina stessa. Nel momento in cui si ha l'attivazione del MN, si genera, nella fibra muscolare innervata, un potenziale d'azione che si propaga lungo il sarcolemma e i tubuli T, addentrandosi all'interno della fibra muscolare. La variazione del potenziale di membrana durante il potenziale d'azione innesca l'apertura del recettore della Rianodina di tipo 1 (RyR1), un canale ionico selettivo per gli ioni  $Ca^{2+}$  associato alla

membrana delle cisterne del RS, che avvolgono i Tubuli T. Il  $\text{Ca}^{2+}$  diffonde quindi, secondo gradiente di concentrazione, dal lume del RS al citosol, dove si lega alla TnC. Il legame dello ione  $\text{Ca}^{2+}$  alla TnC induce un cambiamento conformazionale nel complesso Troponina-Tropomiosina che porta ad esporre, sulla molecola di actina, i siti di legame per le teste globulari della miosina. Le teste di miosina si agganciano quindi ai filamenti sottili dando origine ad un ‘ponte trasverso’, che provoca il distacco del gruppo Pi dalla testa di miosina, e un movimento di flessione chiamato ‘colpo di forza’ che, impiegando l’energia accumulata dalla molecola grazie all’idrolisi dell’ATP, trascina i filamenti sottili verso il centro del sarcomero, provocandone l'accorciamento. Successivamente, una nuova molecola di ATP si lega al sito ATPasico della miosina e ciò permette il distacco del ponte trasverso e il ritorno della miosina alla conformazione iniziale. Il ciclo si ripete fino a quando la concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  nel citoplasma della cellula muscolare rimane elevata (**figura 8**) (Sherwood, 2011, p. 213-225).



Cap1.3, Figura 8. Il ciclo dei Ponti Trasversi, tratta da Biology Stack Exchange



## LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa progressiva e fatale, caratterizzata dalla degenerazione degli UMN, il cui soma è collocato nella corteccia motoria, e dei LMN, il cui soma è collocato a livello del tronco encefalico e del midollo spinale. La patologia, quindi, colpisce la parte del sistema nervoso che gestisce il movimento volontario, portando a paralisi progressiva dei muscoli volontari, inclusi quelli respiratori, e morte del paziente entro 4-5 anni dall'esordio. Il termine "sclerosi laterale amiotrofica" è stato coniato dal neurologo francese Jean-Martin Charcot nel 1874. *A-myo-trofico* viene dalla lingua greca. "A" significa: no. "Myo" si riferisce al muscolo, e "trofico" significa nutrimento – "Nessun nutrimento muscolare". Quando un muscolo non ha nutrimento si atrofizza. "Lateral" identifica le aree nel midollo spinale dove si concentrano le cellule nervose che controllano i muscoli, e la cui degenerazione porta alla formazione di tessuto cicatriziale ("sclerosi") (Wijesekera et al., 2009, p. 3). Identificata per decenni come malattia del MN, numerosi studi dimostrano invece che la **SLA** si sviluppa con il contributo di numerosi tipi cellulari, ed è pertanto vista, ad oggi, come una '**malattia multi-sistemica**' (Kiernan et al., 2011, p. 942-955). Nel 10% dei casi la SLA ha un'origine familiare (f-SLA), causata da mutazioni in vari geni, tra cui: SOD1, TARDPB, C9orf72, FUS. Nella maggior parte dei casi, invece, la malattia è di tipo sporadico (s-SLA), ovvero non presenta trasmissibilità familiare. Trattandosi di una malattia complessa e progressiva, il paziente necessita di un approccio multidisciplinare al fine di ottenere una buona qualità di vita ed aiutare il paziente a mantenere l'autonomia il più a lungo possibile (Wijesekera et al., 2009, p. 3).

### 2.1. Epidemiologia

L'età media all'esordio della malattia è 58–63 anni per la s-SLA e 40–60 anni per la f-SLA. Tuttavia, la malattia può colpire anche persone tra i venti e i trent'anni. La prevalenza, ovvero la percentuale di popolazione affetta da SLA, è di 3-5 casi ogni 100.000 abitanti. L'incidenza, cioè la misura della probabilità di insorgenza di SLA nella popolazione entro un determinato periodo di tempo, è di 1-3 nuovi casi ogni 100.000 abitanti all'anno, in Europa e nel Nord America. Nella maggior parte dei casi

la s-SLA è più comune negli uomini rispetto alle donne, con un'incidenza di 1:400 per le donne e 1:350 per gli uomini, mentre non vi sono differenze di genere per i casi di f-SLA (Brown & Al-Chalabi, 2017, p. 162-172).

## 2.2. Eziologia

Allo stato attuale, i fattori di rischio malattia accertati sono: l'età avanzata, il sesso maschile e una storia familiare di SLA. Altre possibili cause associate alla SLA sono i fattori ambientali e lo stile di vita. Studi epidemiologici hanno identificato: *i*) possibili legami con *l'esposizione al fumo*, un fattore di rischio tra le donne, in particolare le donne in post-menopausa; *ii*) *i fattori dietetici*: è stata scoperta un'associazione inversa tra maggiore assunzione di antiossidanti (es. vitamina E) e minor rischio di sviluppare la malattia; *iii*) *l'assunzione di glutammato* è stata associata ad un aumento del rischio di insorgenza; *iv*) *l'indice di massa corporea (BMI)*: un basso BMI premorboso è stato associato ad un rischio più elevato e ad una maggiore mortalità per la SLA; *v*) *l'esercizio fisico*. Per quanto riguarda l'esercizio fisico, diversi studi hanno dimostrato un aumento del rischio di SLA tra i giocatori di calcio ed altri atleti che praticano un'attività fisica vigorosa, tra cui lo stesso Lou Gehrig, il famoso giocatore di baseball statunitense al quale venne diagnosticata questa malattia. L'attività fisica faticosa, ripetuti traumi alla testa, l'uso di droghe illecite per migliorare le prestazioni o sostanze chimiche usate per trattare i campi sportivi sono stati tutti discussi come potenziali fattori di rischio di sviluppare la SLA. Altre possibili cause possono essere correlate alle esposizioni, professionali e ambientali, a campi elettromagnetici, metalli, pesticidi,  $\beta$ -metilammino-L-alanina e infezioni virali (Ingre, Roos, Piehl, Kamel & Fang, 2015, p.181-193).

Negli ultimi decenni sono stati compiuti progressi significativi con la scoperta di diverse mutazioni geniche associate alla SLA, e che hanno offerto una grande opportunità nel comprendere i meccanismi molecolari alla base della degenerazione dei MN. La mutazione genica più comune nella SLA (35% - 45% di tutti i casi di f-SLA e circa il 4% - 6% di s-SLA) è stata scoperta nel 2011 e interessa il gene *cromosoma 9 open reading frame 72 (C9ORF72)*. La mutazione in questione è un'espansione di una sequenza ripetuta esa-nucleotidica, GGGGCC, in una porzione non codificante del gene. Ciò può comportare una diminuzione della quantità di

proteina funzionale C9ORF72 e quindi una mutazione con perdita di funzione. Tuttavia, l'acido ribonucleico (RNA) trascritto dalla regione ripetuta potrebbe accumularsi nel nucleo e interferire con la funzione cellulare. Un altro gene malattia è quello della *Cu/Zn Superossido Dismutasi 1* (SOD1), il primo gene identificato mutato nella SLA, e che rappresenta circa il 20% delle forme di f-SLA ed il 2%-3% di s-SLA. Questo gene si trova sul cromosoma 21 e la proteina da esso codificata ha la funzione di eliminare le specie reattive dell'ossigeno (ROS) nel citosol e nei mitocondri. Dalla prima scoperta nel 1993, sono state identificate oltre 150 mutazioni in questo gene. La proteina mutata non solo perde la sua funzione, ma ne acquista una nuova tossica, probabilmente correlata ad un aumento della tendenza della proteina SOD1 mutata ad assemblarsi e formare aggregati intracellulari. Nel 2008 è stato identificato un altro gene le cui mutazioni portano alla SLA: *TAR DNA binding protein 43* (TDP-43), una proteina legante l'acido desossiribonucleico (DNA)/ acido ribonucleico (RNA), codificata dal gene TARDBP. Il ruolo fisiologico di questa proteina è quello di legare l'RNA, la molecola che ha la funzione di tradurre il DNA in proteine. Le mutazioni nel gene TARDBP causano fino al 5% di f-SLA e l'1% di s-SLA e fanno sì che la proteina cambi localizzazione nei MN, spostandosi dal nucleo, dove normalmente si trova, al citoplasma, dove si assembla in aggregati. Nel 2008, *Fused in sarcoma* (FUS) è stato scoperto come ulteriore gene malattia. Le sue mutazioni causano fino al 4% di f-SLA e l'1% di s-SLA e, più specificamente, s-SLA ad esordio giovanile. Il gene FUS codifica per una proteina legante l'RNA e può svolgere, nella cellula, un ruolo fisiologico simile a quello di TDP-43 (Fang, Je, Pacut, Keyhanian, Gao & Ghasemi, 2022, p. 2066).

### **2.3. Manifestazioni cliniche**

Il sintomo iniziale primario della SLA è la progressiva debolezza muscolare focale, spesso preceduta da crampi o fascicolazioni, che nel tempo si diffonde ed evolve in atrofia muscolare e paralisi. La patologia può avere un esordio bulbare (circa 25%) o un esordio spinale (circa 70%) o in rari casi, con interessamento iniziale del tronco o delle vie respiratorie (5%). L'esordio bulbare coinvolge i muscoli del distretto bulbare, manifestando difficoltà nella deglutizione (disfagia) e nella parola (disartria), il linguaggio è lento, faticoso e distorto, spesso con qualità nasale. Nella maggior parte

dei casi, però, la malattia ha un esordio spinale ed interessa i distretti distali e i muscoli estensori. I pazienti possono sviluppare, inoltre, una sindrome pseudo-bulbare, caratterizzata da labilità emotiva e spasticità facciale. Nella forma classica di SLA, la malattia coinvolge ugualmente gli UMN e i LMN e la loro disfunzione combinata è generalmente evidente all'esame neurologico con presenza di debolezza, atrofia, fascicolazioni, iper-reflessia, aumento del tono nello stesso segmento motorio e talvolta anche una risposta estensoria alla stimolazione plantare. Inevitabilmente, la malattia si diffonde poi in altre parti del corpo fino ai muscoli respiratori, portando alla morte per insufficienza respiratoria. Altre possibili cause di morte possono essere la polmonite *ab ingestis*, la malnutrizione, la disidratazione, i problemi cardiaci (Gaiani et al., 2017, p. 525-532). Tuttavia, i pazienti che vengono supportati dalla ventilazione assistita sviluppano nella fase terminale, una paralisi motoria in uno stato profondo chiamato "stato totalmente bloccato" (TLS), in cui vi è paralisi di tutti i muscoli volontari (Wijesekera et al., 2009, p. 3). Nel caso, invece, di un maggior coinvolgimento dei LMN, il paziente manifesta flaccidità, riduzione del tono muscolare (ipotonia muscolare), riduzione del volume muscolare (atrofia muscolare), ipo-reflessia e fascicolazioni; mentre, se si ha un maggior coinvolgimento degli UMN, il paziente manifesta rigidità, spasticità ed aumento eccessivo del tono muscolare (ipertono muscolare), risposta anomala al riflesso cutaneo plantare (segno di Babinski) (Kiernan et al., 2011, p. 942-955). I pazienti con SLA possono sviluppare disfunzioni cognitive, che vanno da capacità esecutive frontali compromesse (20%-40% dei pazienti), a demenza frontotemporale definita (FTD) nel 5% dei casi. Sia la FTD che la SLA appartengono allo stesso spettro di malattie neurodegenerative perché condividono caratteristiche cliniche, istopatologiche e genetiche. I livelli di neurofilamento sono più alti nei pazienti con FTD rispetto a quelli con altre demenze. L'aumento dei livelli di neurofilamenti potrebbe contribuire alla definizione del continuum patologico di FTD e SLA, anche se ad oggi il meccanismo non è ancora chiaro (Gaiani et al., 2017, p. 525-532).

#### **2.4. Teorie patogenetiche**

Ad oggi le ipotesi circa la patogenesi della SLA sono molteplici:

**La teoria dell'eccito-tossicità:** L'eccito-tossicità è un fenomeno di tossicità neuronale conseguente all'eccessiva stimolazione dei recettori postsinaptici del glutammato: *N-metil-D-aspartato (NMDA)* ed *acido  $\alpha$ -amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolepropionico (AMPA)* che comporta elevate concentrazioni dello stesso. Si pensa che questa sovra-stimolazione dei recettori provochi un massiccio afflusso di  $\text{Ca}^{2+}$  nei neuroni, inducendo alterazioni nella permeabilità della membrana mitocondriale e conseguente attivazione dell'apoptosi neuronale.

**La teoria dello stress ossidativo:** Lo stress ossidativo rappresenta uno squilibrio tra la produzione di ROS e la capacità delle cellule, attraverso sistemi antiossidanti, di neutralizzarne gli effetti dannosi. In alcuni casi, le mutazioni associate alla SLA, vanno ad alterarne l'equilibrio, riducendo l'espressione dei geni coinvolti e quindi l'attività della dismutasi. Ciò porta alla neurodegenerazione da accumulo di ROS, che causano la morte cellulare. Nel caso della SLA, il gene SOD1 mutato, perde la sua normale funzione neuroprotettiva di eliminazione dei ROS nel citosol cellulare e nei mitocondri, assumendo una nuova funzione tossica.

**La teoria della disfunzione mitocondriale:** La disfunzione mitocondriale è associata alla deposizione della proteina SOD1 mutata sulla membrana mitocondriale esterna. Tale fenomeno compare precocemente nella malattia e non è limitata ai MN, poiché colpisce anche altri tessuti, in particolare il muscolo scheletrico. I mitocondri presentano livelli elevati di  $\text{Ca}^{2+}$  per la ridotta capacità di regolarlo a livello intracellulare ed una ridotta attività dei complessi della catena respiratoria I e IV, implicando un metabolismo energetico difettoso.

**La teoria della neuro-infiammazione:** Sebbene la SLA non sia principalmente un disturbo dell'autoimmunità o della disregolazione immunitaria, ci sono prove considerevoli che i processi infiammatori, e le cellule non neuronali, possano svolgere un ruolo nella patogenesi della SLA. L'attivazione delle cellule microgliali e dendritiche fa sì che vengano prodotte citochine infiammatorie come interleuchine, cicloossigenasi 2 (COX-2), fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) e proteina chemioattrattante i monociti-1 (MCP-1) e ciò è evidenziato in campioni di liquido cerebrospinale o midollo spinale di pazienti con SLA (Wijesekera et al., 2009, p. 3).

La microglia, infatti, è la principale forma neuroprotettiva nel SNC ma, con il progredire della malattia, la sua attivazione aberrante provoca tossicità neuronale. Anche i microRNA (miR) sono considerati fattori chiave nel processo infiammatorio, in particolare, il miR-155, la cui azione è quella di potenziare la proliferazione e l'attivazione della microglia.

**La teoria della de-regolazione dei microRNA (miR):** I microRNA (miR) sono un sottoinsieme di molecole di RNA endogene e non codificanti coinvolte nella regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica eucariotica. In particolare, sono coinvolti nell'inibizione e degradazione degli RNA messaggeri (mRNA) che contrastano la loro espressione. La disregolazione dei miR nel SNC è associata a gravi lesioni neuronali e morte cellulare, svolgendo un ruolo importante nell'eziologia e nella progressione dei disturbi neurodegenerativi (Rinchetti, Rizzuti, Faravelli & Corti, 2018, p. 2617-2630).

## **2.5. La SLA come malattia multi-sistemica**

L'evidenza clinica della degenerazione degli UMN e dei LMN nella SLA ha fatto sì che la ricerca si concentrasse inizialmente sui meccanismi patogenetici responsabili della morte di tali popolazioni cellulari; la successiva osservazione nei modelli transgenici SOD1<sup>G93A</sup> dell'espressione del prodotto genico alterato in altri tessuti, ha esteso l'interesse scientifico anche al possibile ruolo di cellule differenti dai MN nella eziopatogenesi della malattia (Lepore, Casola, Dobrowolny & Musarò, 2019, p. 906).

Alcuni studi supportano l'ipotesi che l'alterazione dei MN possa non essere l'evento primario nello sviluppo della malattia. L'espressione selettiva del gene SOD1<sup>G93A</sup> selettivamente nei neuroni maturi non determina una riduzione della sopravvivenza dell'animale o un fenotipo che ricapitoli la malattia, non causa inoltre fenomeni di denervazione né altri segni di patologia, quali l'accumulo di depositi ubiquitinati nei MN, la proliferazione degli astrociti o una maggiore suscettibilità dei neuroni allo stress (Lino, Schneider & Caroni, 2022, p. 4825-4832).

Per comprendere meglio il ruolo delle cellule non neurali nella patogenesi della SLA sono stati ottenuti animali chimerici, costituiti in parte da cellule normali e in parte da cellule che esprimono il gene SOD1<sup>G93A</sup> e che contribuiscono in diverse

proporzioni alla composizione dei tessuti: rispetto agli animali con mutazione germinale di SOD1, tali modelli presentano un esordio più tardivo della malattia ed una progressione più lenta e la ragione di tale comportamento non sembra essere riconducibile ad un ruolo protettivo dei MN *wild-type* coesistenti, bensì alla presenza di un microambiente ricco di cellule non neurali che non esprimono il gene mutato (Clement et al., 2003, p. 113-117).

Le cellule gliali risultano essere alterate nella SLA. La proliferazione astrocitaria è un fenomeno noto da molto tempo in questa patologia ed è stato a lungo interpretato come secondario al danno neuronale. Successivamente, però, si è ipotizzato che gli astrociti possano avere un ruolo importante nello sviluppo della malattia, osservando in particolare in queste cellule la riduzione dell'espressione del trasportatore glutammatergico EAAT2 (*Excitatory Amino Acid Transporter-2*) (Howland et al., 2002, p. 1604-1609). Nei modelli di SLA si è osservata una degenerazione rilevante degli oligodendrociti, il cui numero totale rimane comunque complessivamente stabile nel corso della malattia, per la maggiore proliferazione dei precursori cellulari. Tali cellule risultano alterate dal punto di vista funzionale nel loro ruolo di supporto metabolico e mielinizzazione e l'evidenza di una riduzione dell'espressione del trasportatore del monocarbossilato 1 (MCT1) potrebbe contribuire a spiegare soprattutto quest'ultimo fenomeno (Philips et al., 2013, p. 471-482).

La microglia interviene nel processo di neuro-infiammazione; in particolare, in aggiunta alla classica distinzione tra microglia di tipo M1, che sintetizza citochine pro-infiammatorie e di tipo M2, con ruolo neuro-protettivo, si è identificato un ulteriore sottotipo, definito *Disease Associated Microglia*, che risulta essere significativamente aumentato nel midollo spinale e nella corteccia cerebrale dei modelli animali di SLA (Ferraiuolo & Maragakis, 2021, p. 755). Sperimentalmente si è osservato che negli animali modello l'inibizione selettiva dell'espressione di SOD1 nelle cellule mieloidi, incluse dunque le cellule microgliali nel SNC, si associa ad un aumento della sopravvivenza degli animali e ciò dipende principalmente dalla riduzione della velocità di progressione della malattia dopo l'esordio (Boillée et al., 2006, p. 1389-1392).

A livello periferico si sviluppa precocemente un'alterazione funzionale delle cellule di Schwann periferiche (PSC), che si manifesta attraverso un aumento

dell'attività dell'AchR muscarinico e quindi un'ipereccitabilità delle stesse cellule e che precede le modificazioni morfologiche della GNM: considerando il ruolo delle PSC nel mantenimento e riparazione della GNM, la disfunzione di tali cellule potrebbe essere un fattore patogenetico importante nella SLA (Arbour, Tremblay, Martineau, Julien & Robitaille, 2015, p. 688-706).

La fibra muscolare sembra essere un tessuto che subisce un danno diretto nella SLA, indipendentemente dall'effetto della denervazione. L'espressione selettiva del gene SOD1<sup>G93A</sup> nelle fibre muscolari degli animali determina lo sviluppo di atrofia e una compromissione della funzione del muscolo. A livello microscopico è apprezzabile un'alterazione dell'organizzazione sarcomerica e dei tubuli e un cambiamento nella morfologia dei mitocondri e, infine, si può dimostrare la presenza di un danno ossidativo delle cellule (Dobrowolny et al, 2008, p. 425-436). Si evidenzia inoltre un danno neurale secondario, che si manifesta macroscopicamente con atrofia dei nervi e riduzione della massa del midollo spinale e del cono midollare e, microscopicamente, con perdita dei MN, presenza di inclusioni nucleari e segni di degenerazione, quali vacuolizzazione del soma e dei dendriti (Martin & Wong, 2020, p. 1-26). È possibile apprezzare una sequenzialità di eventi per cui si verifica dapprima il fenomeno della denervazione, quindi la perdita degli assoni, e, infine, la degenerazione dei corpi cellulari localizzati a livello delle corna anteriori del midollo spinale: ciò ha portato a sviluppare l'ipotesi patogenetica di *dying back*, secondo la quale la SLA potrebbe rappresentare una neuropatia motoria in cui la degenerazione distale rappresenta un evento precoce (Fisher et al., 2004, p.232-240).

Numerose evidenze supportano il ruolo del sistema immunitario nella patogenesi della malattia. Inizialmente si è osservato che l'inibizione dell'attività dei linfociti T comporta una più rapida progressione della malattia e una riduzione della sopravvivenza nei modelli animali, mentre se negli stessi modelli si esegue un trapianto di midollo osseo da donatore *wild type* o portatore della mutazione SOD1<sup>G93A</sup> si osserva un miglioramento di questi *outcome*; i linfociti potrebbero intervenire in particolare nella modulazione della funzione pro-infiammatoria della microglia. Successivi studi hanno evidenziato che la sottopopolazione cellulare responsabile per tale ruolo neuro-protettivo è rappresentata probabilmente dai linfociti T Regolatori, il



cui numero si riduce progressivamente nel corso della malattia (Jones, Lovett-Racke, Walker & Sanders, 2015, p. 587-594).

Nella SLA si possono osservare alterazioni a livello vascolare e, in particolare, si è approfondita la presenza di una disfunzione a carico degli elementi della barriera emato-encefalica; già nelle fasi precoci della malattia o precedentemente all'esordio della stessa si possono osservare modificazioni quali la riduzione della densità dei capillari, un aumento patologico della permeabilità, la presenza di una membrana basale assottigliata e irregolare e la riduzione dell'espressione di proteine caratteristiche delle giunzioni strette tra le cellule endoteliali e di fattori pro-angiogenetici. I periciti, cellule che svolgono un ruolo fondamentale nella formazione e mantenimento di tale struttura, risultano essere aumentati di numero e potrebbero avere un ruolo significativo nella patogenesi della malattia, promuovendo la formazione di vasi funzionalmente e morfologicamente alterati (Yoshikawa, Aizawa, Oppenheim & Milligan, 2022, p. 114084).

Le evidenze descritte supportano fortemente il concetto di **SLA come una patologia che si sviluppa con il contributo di diversi tipi cellulari**, aprendo dunque nuovi orizzonti all'identificazione di strategie terapeutiche mirate.

## **2.6. Criteri diagnostici**

La diagnosi di SLA è clinica, basata sull'anamnesi e sull'esame obiettivo che mostrano la presenza di segni clinici riconducibili al UMN e LMN, che non possono essere spiegati da nessun altro processo patologico e la cui progressione è compatibile con le malattie neurodegenerative. Non esiste un test o una procedura per stabilire definitivamente la diagnosi di SLA con un'accuratezza diagnostica e prognostica elevata. Pertanto, vengono eseguite indagini specifiche atte anzitutto ad escludere diagnosi differenziali: queste condizioni determinano la possibilità di errori diagnostici nel 5-10% dei casi (Wijesekera et al., 2009, p. 3). Tra queste vengono effettuati gli esami del sangue e delle urine, test elettrodiagnostici tra cui l'elettromiografia e la velocità di conduzione nervosa, che consentono la valutazione della funzione dei nervi e dei muscoli periferici; la Risonanza magnetica nucleare (RMN), che consente l'esclusione di altre malattie che coinvolgono il sistema piramidale e la Tomografia ad emissione di positroni (PET), che consente di studiare il metabolismo funzionale di

diverse aree cerebrali. Tuttavia, risultati di una sola indagine non sono sufficienti per la diagnosi, che deve essere interpretata in relazione alla storia del paziente e dei risultati clinici. Inoltre, c'è spesso un lungo ritardo prima che venga raggiunta una diagnosi definitiva, anche a causa dell'insidiosa insorgenza dei sintomi (Hulisz, 2018, p. 320-326).

Il gruppo di ricerca della World Federation of Neurology (WFN) sulle malattie dei MN ha sviluppato i criteri diagnostici "El Escorial" del 1994 e i criteri "Airlie House" rivisti del 2000 per aiutare a diagnosticare e classificare i pazienti per studi di ricerca e sperimentazioni sui farmaci. I criteri rivisti di Airlie House sono mostrati nella **Tabella I**, e sulla base di questi criteri i pazienti possono essere classificati nelle categorie "Clinicamente definito", "Clinicamente probabile", "Clinicamente probabile-Supportato in laboratorio" e "Clinicamente possibile" (Wijesekera et al., 2009, p. 3).

**Cap2.6, Tabella I: Criteri diagnostici di El Escorial**

La diagnosi della SLA richiede:

Evidenza di degenerazione LMN mediante esame clinico, elettrofisiologico o neuropatologico;

Evidenza di degenerazione UMN mediante esame clinico, e

Diffusione progressiva di sintomi o segni all'interno di una regione o ad altre regioni, come determinato dall'anamnesi o dall'esame,

Insieme all'assenza di:

[1] Evidenze elettrofisiologiche e patologiche di altre malattie che potrebbero spiegare i segni di degenerazione LMN e/o UMN, e

[2] Prove neuroimaging di altri processi patologici che potrebbero spiegare i segni clinici ed elettrofisiologici osservati

***Categorie di certezza diagnostica clinica sui soli criteri clinici***

**SLA definita**

- Segnali UMN e Segni LMN in 3 regioni

**Probabile SLA**

- Segnali UMN e Segnali LMN in 2 regioni con almeno alcuni segnali UMN rostrali rispetto ai segnali LMN

**Probabile SLA – Laboratorio supportato**

- Segnali UMN in 1 o più regioni e Segnali LMN definiti da elettromiografia (EMG) in almeno 2 regioni

**Possibile SLA**

- Segnali UMN e Segni LMN in 1 regione (insieme), o
- Segnali UMN in 2 o più regioni
- Segnaletica UMN e LMN in 2 regioni senza segnaletica UMN rostrale rispetto alla segnaletica LMN

## **2.7. Terapie attualmente in corso**

Nel trattamento della SLA possiamo distinguere la terapia medica specifica dalla terapia sintomatica di supporto. Per quanto riguarda lo sviluppo di una terapia specifica, che intervenga quindi sui meccanismi eziopatogenetici della malattia, nelle

ultime decadi sono stati condotti oltre quaranta *trial* clinici randomizzati e nella maggior parte di questi non è stato evidenziato un beneficio clinico significativo. Attualmente l'unico principio approvato dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) è il Riluzolo, al dosaggio di 50 mg, assunto per due volte al giorno; tale farmaco inibisce la trasmissione glutammatergica ed interviene quindi nei meccanismi di eccitotossicità, il beneficio clinico è comunque modesto, associandosi ad un aumento mediano della sopravvivenza di tre-sei mesi. Altri farmaci attualmente in sperimentazione sono Edavarone e Masitinib; con riferimento all'Edavarone, è stato osservato un declino più lento della capacità funzionale del paziente (valutata di routine con la scala *ALS Functional Rating Scale – ALSFRS*) e un analogo effetto lo si è associato al Masitinib, assunto in associazione al Riluzolo (Masrori & Van Damme, 2020, p. 1918-1929).

Attualmente quindi continua ad avere un ruolo preponderante la terapia medica sintomatica, che interviene sulle disabilità causate dalla patologia. I pazienti con spasticità possono trarre giovamento dalla terapia con Baclofene, Tizanidina, Cannabinoidi, nonché dalla fisiochinesiterapia. Nei pazienti che lamentano crampi muscolari la Mexiletina oggi appare essere una valida alternativa al Chinino Solfato.

L'interessamento dei muscoli respiratori e lo sviluppo di un pattern *restrittivo* rappresenta la principale causa di morte e richiede il supporto ventilatorio, è importante quindi una valutazione periodica della funzione respiratoria con spirometria ed eventuale pulso-ossimetria notturna. Nei pazienti con insufficienza respiratoria si interviene generalmente con approcci di ventilazione non invasiva (BiPAP) e al fallimento di questa è necessario considerare la necessità di approcci di ventilazione invasiva. Farmaci che inibiscono il *drive* respiratorio, quali oppioidi e benzodiazepine, dovrebbero essere evitati fino agli stadi terminali della malattia (Oskarsson, Gendron & Staff, 2018, p. 1617-1628).

Lo sviluppo di un deficit nel riflesso protettivo della tosse può essere compensato mediante l'utilizzo di macchine per la tosse. Per ridurre la scialorrea è possibile ricorrere a farmaci ad azione anticolinergica (Amitriptillina, Glicopirrolato, Ossibutinina) oppure a iniezione di tossina botulinica a livello delle ghiandole salivari (Masrori et al., 2020, p. 1918-1929).

È poi fondamentale contrastare il depauperamento della massa muscolare, garantendo un adeguato introito calorico, che può essere compromesso a causa della disfagia, dell'astenia degli arti, ma anche a causa di depressione, ansia e stipsi. Le strategie adottate sono la massimizzazione dell'introito calorico e l'educazione del paziente in termini di tecniche per limitare i rischi legati alla disfagia. Con il progredire della disfagia, della malnutrizione, della cachessia o nei pazienti che sviluppano una Capacità Vitale Forzata (FVC) inferiore al 50%, si rendono necessari approcci di nutrizione enterale di tipo endoscopico percutaneo (PEG, Gastrostomia Endoscopica Percutanea) o posizionamento radiologico di gastrostomia (RIG, Gastrostomia Radiologicamente Installata), che non comportano necessariamente l'eliminazione completa della nutrizione per via orale (Norris, Likanje & Andrews, 2020, p. 641-648).

Nei pazienti con urgenza minzionale si possono utilizzare agenti anticolinergici o iniezione intra-vescicale di tossina botulinica; mentre la stipsi è gestita con strategie dietetiche (adeguato apporto di liquidi e fibre) o agenti lassativi (Oskarsson et al., 2018, p. 1617-1628).

L'interessamento bulbare può compromettere la produzione del linguaggio: si ricorre in questi casi in prima istanza ad una valutazione ed intervento logopedico e, nei casi avanzati, a strumenti per la comunicazione complementare a quella verbale.

Per il trattamento della labilità emotiva possono essere efficaci farmaci antidepressivi (Amitriptillina), benzodiazepine o Destrometorfano (Masrori et al., 2020, p. 1918-1929).

La diagnosi di SLA rappresenta un evento fortemente impattante dal punto di vista psicologico e la presenza di depressione o deflessione del tono dell'umore hanno un impatto prognostico negativo; fondamentale è quindi il supporto psicologico. Altrettanto importante è la valutazione da parte di terapisti occupazionali, poiché oggi sono disponibili molti ausili che possono aumentare l'indipendenza funzionale del paziente (Oskarsson et al., 2018, p.1617-1628).

La prognosi infausta della patologia e l'assenza ad oggi di strategie terapeutiche realmente impattanti sul decorso della malattia rappresentano un notevole stimolo alla ricerca di nuove terapie. Tra le possibili strategie in sperimentazione vi è l'utilizzo di farmaci basati su oligonucleotidi antisense, che modulino la stabilità dei prodotti

tossici dei geni mutati (nello specifico SOD1 e C9Orf72) (Masrori et al., 2020, p.1918-1929).

Un altro ambito di ricerca riguarda il trapianto autologo di cellule staminali, con l'evoluzione delle tecniche di trapianto di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC), che possono essere differenziate in astrociti o di cellule staminali mesenchimali, capaci di dare origine a cellule secernenti fattori neurotrofici: gli studi hanno evidenziato la sicurezza della procedura, rimane invece da valutare la sua efficacia (Goutman, Savelieff, Sakowski & Feldman, 2019, p. 525-543.). Il ruolo emergente dei miR giustifica, infine, l'introduzione di terapie finalizzate all'inibizione di miR abnormemente attivati nella SLA o al contrario alla sostituzione di miR endogeni deficitari (Martinez & Peplow, 2022, p. 728-740).

Fornire un'opzione terapeutica che ritardi la progressione della malattia e migliori la qualità della vita del paziente rimane una necessità medica primaria. Tuttavia, molti composti sono in fase di sviluppo o in fase di sperimentazione clinica. Negli ultimi anni, infatti, l'avanzamento nella ricerca biomedica, che ha portato a sviluppare diverse teorie patogenetiche e a considerare la SLA una malattia multicellulare, ha portato all'identificazione di nuovi farmaci e all'avvio di numerosi *trial* clinici (Kiernan et al., 2011, p. 942-955) tra i quali **ADORE**, oggetto di questo lavoro di tesi, che è attualmente in corso presso l'Ambulatorio delle malattie del Motoneurone dell'Azienda Ospedaliera/Università di Padova.

## **SCOPO DELLA TESI**

Sulla base della letteratura corrente e dello stato dell'arte, questo elaborato di tesi si propone di:

**Obiettivo#1. Descrivere il razionale alla base della pianificazione ed organizzazione di un *trial* clinico, finalizzato a testare nuovi farmaci.**

**Obiettivo#2. Analizzare dei *trial* clinici finalizzati a testare nuovi farmaci in pazienti affetti da SLA, e in cura presso l'Ambulatorio delle malattie del Motoneurone dell'Azienda Ospedaliera/Università di Padova. In questo elaborato di tesi mi sono focalizzata in particolare sullo studio ADORE.**

**Obiettivo#3. Descrivere i ruoli dell'infermiere nella gestione di un *trial* clinico, portando alla luce le competenze specifiche richieste alla figura infermieristica nell'ambito di un *trial* clinico.**





## METODOLOGIE IMPIEGATE

Per raggiungere gli obiettivi della tesi, è stata effettuata una ricerca nelle biblioteche elettroniche (PubMed, PubMed Central) di articoli scientifici che andassero a supporto dell'obiettivo e che fungessero da *background*. È stato effettuato, inoltre, uno studio dei criteri alla base della messa in piedi e organizzazione di un *trial* clinico. In parallelo, ho frequentato la Clinica Neurologica dell'Azienda Ospedaliera/Università di Padova, in particolare l'ambulatorio delle Malattie del Motoneurone, un centro di riferimento per le malattie del motoneurone nell'area del Nord-Est d'Italia, di cui il Professor Gianni Soraru' ne è direttore. Il centro integra l'attività clinica con quella di ricerca, unendo in maniera sinergica diverse competenze professionali. Durante questa esperienza ho potuto osservare l'attività della Dr.ssa Emma Angeli, Biologa ed Infermiera dell'ambulatorio che ha in gestione i *trial* clinici in corso sui pazienti affetti da SLA. In questo modo, ho potuto comprendere i ruoli specifici della figura infermieristica che ha in gestione un *trial* clinico e portare alla luce le competenze aggiuntive possedute da un infermiere esperto in quest'ambito. Ho partecipato direttamente alle visite dei pazienti affetti da SLA arruolati nei *trial* clinici in corso presso l'ambulatorio, ho partecipato alla discussione critica e all'interpretazione dei dati clinici, raccolti nel corso delle visite specialistiche, con un *focus* su aspetti quali la sicurezza ed efficacia dei farmaci testati.



# RISULTATI

## 1. I TRIAL CLINICI: OVERVIEW

Un *trial* clinico è una ricerca medica che viene eseguita per verificare se un intervento specifico, ad esempio un farmaco di nuovo sviluppo, può essere più vantaggioso rispetto a quelli esistenti, dai punti di vista preventivo, terapeutico o diagnostico. Gli aspetti più importanti che vengono considerati sono: la sicurezza, ossia l'assenza di effetti collaterali o di danni intollerabili per il paziente, e l'efficacia, cioè la capacità di determinare l'effetto benefico ricercato. Lo sviluppo di un farmaco è un percorso che nasce da un bisogno di salute irrisolto che conduce, quindi, all'esigenza di avere nuove opzioni terapeutiche in grado di migliorare il trattamento delle malattie. La durata di uno studio clinico è variabile e viene comunicata ai partecipanti prima di iscriversi (<https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>). Per condurre ricerche che coinvolgono partecipanti umani, è necessario attenersi alle linee guida di buona pratica clinica (GCP), il cui obiettivo è fornire uno *standard* unificato in tutta l'Unione Europea (UE), il Giappone, gli Stati Uniti, il Canada e la Svizzera, per facilitare l'accettazione reciproca dei dati degli studi clinici da parte delle autorità di regolamentazione. Ogni aspetto dello studio, infatti, dev'essere documentato al fine di ottenere dati utili a dimostrare la conformità alle GCP (<https://gcp.nidatraining.org/>).

### 1.1. Le finalità di uno studio clinico

Gli studi clinici sono progettati con la finalità di tutelare la salute della collettività in campo medico, biomedico ed epidemiologico. Le ragioni per condurli sono molteplici, in quanto, permettono di:

- Valutare nuovi farmaci per il trattamento di una malattia, sindrome o condizione;
- Trovare nuove modalità di prevenzione attraverso, ad esempio, farmaci, vaccini o cambiamenti nello stile di vita;
- Valutare nuovi interventi volti ad identificare o diagnosticare una particolare malattia o condizione;

- Esaminare nuovi metodi per identificare una condizione o i fattori di rischio per tale condizione;
- Esplorare nuovi metodi per migliorare il comfort e la qualità della vita, attraverso l'assistenza di supporto per le persone con una malattia cronica (<https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>).

## **1.2. La scoperta e lo sviluppo di un nuovo farmaco**

Gli studi clinici rappresentano la base scientifica e giuridica attraverso cui le autorità sanitarie di riferimento decidono l'approvazione della commercializzazione di un nuovo farmaco e quindi la sua disponibilità per l'uso nella pratica clinica. Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si intende per farmaco “qualsiasi sostanza o prodotto usato o che s'intenda usare per modificare, esaminare funzioni fisiologiche o curare stati patologici a beneficio del paziente”. La maggioranza dei farmaci a determinate dosi o concentrazioni si comporta da medicamento mentre, a dosi più elevate, agisce da tossico. I farmaci possono essere sostanze chimiche di origine sintetica, sostanze di origine animale o vegetale o sostanze prodotte mediante l'uso dell'ingegneria genetica. Tutti i farmaci esercitano la loro peculiare attività interagendo con substrati cellulari che, nella maggioranza dei casi, sono proteine che funzionano come recettori, enzimi, proteine di trasporto.

La nascita di un farmaco, di solito, inizia con l'identificazione di un bersaglio molecolare, che ha un ruolo chiave nella patogenesi della condizione clinica d'interesse in cui è presente una reale necessità terapeutica (Di Giulio, Gorio, Carelli, Cella & Scaglione, 2018, p. 75-79). A questo punto prende avvio il processo di sviluppo di un farmaco, un lungo percorso a tappe, che richiede l'impiego di ingenti risorse umane ed economiche.

### *La sperimentazione preclinica*

Inizialmente sono eseguiti gli studi “*in vitro*” in laboratorio al fine di comprendere le caratteristiche della sostanza da cui si ritiene di poter ricavare un farmaco. Soltanto quando si è appurato in laboratorio che la molecola possiede potenziali effetti terapeutici, si può passare agli studi “*in vivo*”, ovvero alla sperimentazione sugli animali. In questo modo è possibile verificare se l'efficacia della sostanza attiva,

precedentemente dimostrata *in vitro*, possa essere confermata anche in modelli animali che presentano la patologia di interesse. Tali studi hanno anche lo scopo di fornire dati preliminari sulla farmacocinetica, ovvero sul comportamento della molecola sperimentale, una volta presente nell'organismo, in termini di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione. Se i dati sui modelli preclinici di malattia sono positivi, si procede alla sperimentazione clinica.

#### *La sperimentazione clinica*

**FASE I.** Con lo studio di fase I ha inizio la sperimentazione del principio attivo sull'uomo che ha lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del farmaco. Questi studi sono condotti in pochi centri selezionati su un numero limitato di volontari sani che vengono divisi in più gruppi, ciascuno dei quali riceve una diversa dose di farmaco, per valutare gli eventuali effetti indesiderati della sostanza in relazione alla quantità somministrata. Se il farmaco dimostra di avere un livello di tossicità accettabile, rispetto al beneficio previsto, può passare alle successive fasi della sperimentazione.

**FASE II.** Nello studio di fase II inizia ad essere indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco, in un gruppo poco numeroso di soggetti volontari, affetti dalla patologia per cui il farmaco è stato pensato. I soggetti "arruolati" per lo studio vengono generalmente divisi in più gruppi, a ciascuno dei quali è somministrata una dose differente del farmaco e, quando eticamente possibile, un placebo (una sostanza priva di efficacia terapeutica). Lo studio può essere condotto in cieco o in doppio cieco, ovvero senza che paziente e/o medico conoscano il tipo di trattamento somministrato. Questa fase dura circa un paio d'anni ed è utile a dimostrare la sicurezza e la dose migliore per quel farmaco.

**FASE III.** Lo studio di fase III serve a determinare l'efficacia terapeutica del potenziale nuovo farmaco in un gruppo più ampio di pazienti (centinaia o migliaia) durante un lungo periodo di trattamento che in genere dura mesi. Ai pazienti viene assegnato casualmente il farmaco di controllo o il placebo e durante questa fase vengono controllate con molta attenzione l'insorgenza, la frequenza e gravità degli

effetti indesiderati. I risultati degli studi di fase III consentono in ultima analisi la definizione di un *dossier* che contiene le informazioni riguardanti le caratteristiche del prodotto e che rappresenta la condizione per l'ottenimento dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). La valutazione viene eseguita dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e dalla European Medicines Agency (EMA/EMA) nell'UE. In Italia, inoltre, l'autorizzazione all'immissione al commercio deve necessariamente passare anche attraverso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Se il farmaco viene approvato, diventa commercializzabile ed utilizzabile nella pratica clinica quotidiana.

**FASE IV.** Una volta approvato, il farmaco entra nella fase IV, che durerà per tutta la sua vita commerciale. In questa fase, si valuta la sicurezza di un farmaco quando quest'ultimo viene impiegato su un'ampia popolazione al di fuori di ambienti controllati: possono essere scoperte, infatti, le reazioni avverse più rare, quelle che negli studi clinici non potevano emergere, ma che con l'uso di massa del nuovo farmaco possono diventare rilevabili (<https://www.aifa.gov.it/>).

### **1.3. Reclutamento e fidelizzazione dei pazienti**

Per rispondere ad una domanda di ricerca di uno studio clinico, i ricercatori devono reclutare una coorte di pazienti e fare in modo che partecipino per tutto il periodo di tempo specificato nel protocollo di studio. Il reclutamento dei partecipanti non può iniziare fino a quando l'Institutional Review Board (IRB) non ha approvato il protocollo, i documenti di consenso informato e le strategie di reclutamento e di fidelizzazione proposte. L'IRB esamina non solo la formulazione del materiale pubblicitario, ma anche la presentazione e le modalità di comunicazione previste. Lo scopo della revisione dell'IRB è garantire che nessun aspetto del materiale pubblicitario possa essere considerato coercitivo o fuorviante.

Il reclutamento ha tre elementi principali:

- 1. Appropriatelyzza:** la coorte di pazienti dev'essere appropriata per rispondere alla domanda di ricerca.
- 2. Generalizzabilità:** la coorte di pazienti dev'essere adeguata in modo che i risultati dello studio possano essere applicati alla popolazione generale che potrebbe

beneficiare della ricerca. I risultati, quindi, devono essere rilevanti per le persone che non erano nello studio, ma che hanno le stesse caratteristiche dei partecipanti.

**3. Etica:** i partecipanti devono essere reclutati in modo etico.

Il Rapporto Belmont del 1979 ha stabilito i tre principi chiave su cui si basa l'attuale sistema di protezione della ricerca umana: rispetto delle persone, beneficenza e giustizia. Il principio di giustizia richiede che i partecipanti siano selezionati in modo equo e senza pregiudizi tra la popolazione. Le donne e le minoranze dovrebbero essere adeguatamente rappresentate nella popolazione dello studio in modo che i risultati della ricerca siano significativi per questi gruppi. I bambini, i detenuti, le persone economicamente svantaggiate sono considerati potenzialmente più vulnerabili e dovrebbero essere arruolati solo in studi che riguardano direttamente le loro circostanze. Quando i partecipanti provenienti da popolazioni vulnerabili devono essere reclutati per uno studio, nel protocollo devono essere incluse adeguate salvaguardie aggiuntive per garantire che i loro diritti e il loro benessere siano protetti. I ricercatori che desiderano reclutare individui con disturbo da uso di sostanze negli studi clinici devono assicurarsi che i potenziali partecipanti non vengano sfruttati.

Le modalità per reclutare i partecipanti sono:

- Rivolgersi ai pazienti già in cura presso un sito di ricerca.
- Avvalersi della collaborazione di altri fornitori di assistenza sanitaria, che possono indirizzare i potenziali pazienti alla partecipazione allo studio.
- Utilizzare annunci pubblicati su giornali o volantini, nonché annunci pubblicitari alla radio o alla televisione.

La selezione dei pazienti è definita attraverso dei criteri di inclusione ed esclusione ragionevoli e adeguati allo scopo dello studio. Questi criteri devono essere definiti nel protocollo di studio ed esaminati attentamente per ogni potenziale partecipante. I criteri di inclusione sono le caratteristiche che rendono un potenziale partecipante idoneo a iscriversi a uno studio. In generale, ogni potenziale partecipante deve soddisfare tutti i criteri di inclusione per essere idoneo. I criteri di esclusione sono le caratteristiche che vietano a un potenziale partecipante di iscriversi a uno studio. In

generale, un potenziale partecipante non sarà idoneo se soddisfa uno dei criteri di esclusione.

Per il reclutamento dei partecipanti si utilizzano delle strategie come:

- Contattare i potenziali pazienti il prima possibile. Più a lungo un potenziale partecipante deve aspettare prima di ricevere risposta, meno è probabile che alla fine si iscriverà allo studio;
- Fare rete con altri operatori sanitari locali;
- Fare presentazioni sullo studio per il personale della clinica e fornire aggiornamenti periodici sui progressi dello studio;
- Partecipare a fiere della salute, conferenze, gruppi di supporto, interviste televisive e radiofoniche e altri forum;
- Chiedere annunci di servizio pubblico alla radio e alla televisione;
- Fare pubblicità attraverso volantini e opuscoli;
- Utilizzare degli incentivi per la partecipazione come denaro, cure mediche gratuite, ferie extra, cibo e alloggio. Poiché le persone povere o bisognose potrebbero essere indotte a fare qualcosa, possibilmente contro il loro miglior giudizio, gli incentivi alla partecipazione sono potenzialmente coercitivi, quindi l'importo, la forma e le condizioni di tali incentivi devono essere rivisti ed approvati dall'IRB.

Attraverso il consenso informato, una persona accetta volontariamente di partecipare a uno studio di ricerca dopo esserne stata pienamente informata. Il documento dovrebbe contenere tutte le informazioni di cui il partecipante ha bisogno per prendere una decisione informata sulla partecipazione allo studio e la firma del partecipante sul documento conferma la sua volontà. Il paziente può revocare il consenso e rifiutarsi di partecipare allo studio in qualsiasi momento. Durante tutto lo studio, i ricercatori devono continuare a tenere informati i partecipanti su qualsiasi nuova informazione relativa alla sicurezza del prodotto e, in particolare, su eventuali nuovi sviluppi o risultati che potrebbero influenzare la loro volontà di rimanere nello studio.

Una volta che i partecipanti sono stati reclutati, devono completare lo studio per garantire che le loro informazioni/dati possano essere inclusi nell'analisi finale. Inoltre, il costo in tempo e risorse necessario a trattenere e gestire un partecipante già iscritto



è notevolmente inferiore al costo di reclutamento di un nuovo partecipante. Al fine, quindi, di trattenere i partecipanti in uno studio clinico vengono utilizzate delle strategie come:

- Sottolineare l'importanza della *compliance* durante il colloquio di consenso informato e durante lo studio;
- Stabilire un rapporto con i partecipanti;
- Considerare di modificare il protocollo per facilitare o eliminare le valutazioni o altre procedure che i partecipanti trovano sgradevoli e che possono scoraggiare la conservazione;
- Inviare note di promemoria per far sapere al partecipante che chiamerai a breve per eseguire o programmare la valutazione successiva;
- Condurre interviste di ricerca in un luogo conveniente per il partecipante;
- Offrire ai partecipanti il trasporto da e per il sito di studio;
- Garantire la *privacy* del partecipante.

#### **1.4. Le figure professionali coinvolte in un *trial* clinico: il ruolo dell'infermiere**

Secondo le GCP, per condurre una sperimentazione clinica è necessaria la collaborazione di più figure specifiche che cooperino, collaborino e condividano le responsabilità. All'interno delle linee guida per la GCP, sono specificati i ruoli, i compiti e le responsabilità delle principali figure coinvolte nella conduzione dello studio clinico (<https://gcp.nidatraining.org/>).

##### **Autorità Regulatoria e Comitato Etico**

- L'Autorità Regulatoria è un organismo che emana disposizioni normative e che, assieme ai comitati etici, effettua la revisione dei dati provenienti dagli studi clinici. In Italia questo ruolo è ricoperto dall'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/>).

- Il Comitato Etico è un organo che tutela i diritti e garantisce la sicurezza del soggetto partecipante ad uno studio (Di Giulio et al., 2018, p. 82-83).

##### ***Sponsor***

Lo *sponsor* ha la responsabilità di:

- Monitoraggio dati e sicurezza;
- Garanzia della qualità e controllo della qualità;
- Designare il personale medico adeguatamente qualificato per fornire consulenza su questioni o problemi medici relativi allo studio;
- Designare soggetti qualificati per svolgere tutte le fasi del processo di studio.

### ***Clinical Research Associate***

Il *Clinical Research Associate* (CRA) è responsabile del monitoraggio e deve garantire che la sperimentazione venga condotta e documentata in modo conforme alle richieste dello *sponsor*, agli *standard* delle GCP ed al protocollo di studio e che i diritti ed il benessere dei soggetti siano tutelati. Questa figura fa da tramite tra lo *sponsor* e lo sperimentatore e, prima che la sperimentazione abbia inizio, deve assicurarsi che il centro e lo staff abbiano le qualifiche e le risorse adeguate alla conduzione dello studio.

### ***Principal Investigator***

Il *Principal Investigator* (PI) ha la responsabilità di:

- Supervisionare i compiti delegati ad altro personale;
- Documentare la delega di responsabilità di studio a personale di ricerca qualificato e adeguatamente formato;
- Garantire il benessere e la sicurezza dei partecipanti e che tutte le procedure di studio siano condotte presso i siti di ricerca in conformità con il protocollo e GCP;
- Garantire che tutte le violazioni del protocollo siano segnalate;
- Segnalare gli eventi avversi allo *sponsor*;
- Garantire che le procedure per ottenere e documentare il consenso informato siano conformi alle GCP e ai principi etici originati dalla Dichiarazione di Helsinki;
- Garantire che tutti i dati dello studio riportati allo Sponsor siano accurati, leggibili, contemporanei, originali, accurati e completi;
- Fornire relazioni scritte sullo stato dello studio allo sponsor e all'IRB.

Al termine dello studio, il PI ha il compito di fornire:

- Tutti i rapporti richiesti allo Sponsor e alle autorità di regolamentazione;

- Una sintesi dell'esito dello studio all'IRB.

### **Sperimentatore**

Lo sperimentatore è responsabile:

- dell'affidabilità del prodotto sperimentale presso il proprio centro;
- dell'ottenimento del Consenso Informato da parte del soggetto candidato allo studio dopo che sono state date tutte le necessarie informazioni al soggetto e dopo che quest'ultimo, in piena libertà, ha avuto tutto il tempo necessario per prendere la propria decisione;
- della segnalazione allo *sponsor* di tutti gli eventi avversi;
- dell'esecuzione delle visite di controllo ai partecipanti allo studio;
- del monitoraggio eseguito attraverso telefonate di controllo al paziente per avere dei feedback sul suo stato di salute.

### **Data Manager**

Questa figura professionale svolge attività di supporto, facilitazione e coordinamento delle attività relative al protocollo di studio.

### **L'infermiere di ricerca**

L'infermiere di ricerca rappresenta il punto di riferimento e di congiunzione fra tutte le figure sanitarie coinvolte ed il paziente candidato ad uno studio clinico. Contribuisce al coordinamento dello studio ed alla raccolta e gestione dei dati che richiedono capacità di organizzazione ed anticipazione. In particolare, l'infermiere si occupa di:

- Compilare tutti i moduli necessari per l'avvio dello studio;
- Rilevare i dati clinici associati al trattamento, compresi gli effetti collaterali, in collaborazione con il medico;
- Sostenere la *compliance* del paziente;
- Monitorare i pazienti durante le visite di controllo periodiche: in particolare l'infermiere si accerta che il consenso informato sia stato firmato e pienamente compreso, successivamente procede con la rilevazione dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura corporea), l'esecuzione dell'elettrocardiogramma (ECG), la misurazione del peso e dell'altezza,

l'esecuzione degli esami del sangue e la raccolta dei campioni di urina. Questi controlli vengono eseguiti al fine di valutare se il paziente è nelle condizioni di poter proseguire lo studio e, quindi, non presenta reazioni avverse (<https://gcp.nidatraining.org/>).

I campioni biologici che vengono raccolti possono essere acquisiti dal paziente ed utilizzati solo previo consenso informato. Servono per ottenere dei dati che sono fondamentali da analizzare per la sperimentazione clinica per cui è necessario che vi sia un'adeguata raccolta e conservazione del campione. Gli elementi critici a cui l'infermiere deve prestare attenzione durante la raccolta sono: le tempistiche, la temperatura, la tracciabilità del campione (dal momento in cui viene prelevato dal paziente al momento in cui viene spedito. Ogni fase dev'essere tracciata). L'infermiere ha a disposizione dei *laboratory kit*, ovvero dei *kit* forniti dallo *sponsor*, specifici per il protocollo, il sito e la visita.

Ogni *kit* possiede:

- un *requisition form*, un modulo che permette di identificare in quale fase del protocollo siamo, quali campioni sono stati spediti;
- un codice a barre;
- materiale per la raccolta e processamento del campione.

Nella raccolta dei campioni biologici l'infermiera ha il compito di ridurre al massimo il rischio di errore controllando più volte che sia il giusto paziente nella raccolta dei campioni biologici (<https://formazionenelfarmaceutico.com/>).

- Gestire il farmaco e verificare le disponibilità dei materiali e delle scorte: l'infermiere si occupa del ritiro del farmaco in farmacia centrale avvalendosi di un modulo specifico;
- Gestire il trasporto (spedizione del campione al laboratorio analisi): l'infermiere gestisce il trasporto assicurandosi che il campione sia conservato in condizioni tali per cui non ci sia il rischio di infezioni e sia assicurata l'integrità del materiale, in quanto, i campioni devono arrivare a destinazione integri e alla corretta temperatura per permettere un processamento dei campioni adeguato e preciso. Si occupa di contattare i corrieri per organizzare le spedizioni rispettando i tempi, ad esempio, nel caso di spedizione di campioni in ghiaccio secco, è necessario contattarli 72 ore prima;

- Comporre la cartella del paziente;
- Eseguire incontri periodici multidisciplinari per l'aggiornamento dei casi clinici eseguiti;
- Somministrare al paziente un questionario sulla qualità di vita, particolarmente utile ai fini di una valutazione dei bisogni e degli aspetti assistenziali che accompagnano il trattamento farmacologico.

L'infermiere, quindi, per far fronte alle proprie responsabilità necessita di molteplici conoscenze e competenze nell'ambito dello svolgimento di uno studio clinico che un master, ad esempio, potrebbe fornire per portare questa figura professionale ad essere immediatamente operativa in questo campo.

**Biologi, farmacisti e altro personale** sono responsabili dell'esecuzione delle procedure dello studio come descritto nel protocollo e della segnalazione di eventi avversi al personale appropriato.



## **2. LA GESTIONE DEL PAZIENTE NEL CORSO DEL *TRIAL***

### **CLINICO ADORE**

#### **2.1. Lo studio clinico ADORE**

ADORE è uno studio clinico di fase III, multicentrico a livello europeo, randomizzato ed in doppio cieco, progettato dall'azienda Ferrer International S.A., sponsor dello studio, per valutare l'effetto e la sicurezza del farmaco FAB122, in 300 pazienti affetti da SLA. Questo studio è parallelamente in corso in diversi centri, tra i quali l'Ambulatorio per le Malattie del Motoneurone (Clinica Neurologica di Padova), guidato dal Prof. Gianni Sorarù, e dove ho avuto l'opportunità di osservare personalmente le visite di controllo eseguite dal Dottor Andrea Fortuna, affiancato dall'infermiera Dott.ssa Emma Angeli.

Brevemente, il FAB122 è la forma orale di Edaravone, principio attivo del farmaco commerciale Radicava. Commercializzato negli Stati Uniti e Canada, l'Edaravone, è stato inserito nell'elenco dei medicinali erogabili dal Servizio Sanitario Nazionale nel 2017. L'Edaravone viene somministrato per via endovenosa in cicli di 28 giorni, ed agisce riducendo lo stress ossidativo ed abbassando la concentrazione di radicali liberi cellulari, contrastando la morte neuronale e rallentando così la degenerazione motoria, tipica della SLA. Tuttavia, l'Edaravone è stato escluso nel 2020 perché gli effetti benefici del farmaco erano troppo ridotti rispetto ai rischi dello stesso. Tra il 2021 e il 2022 sono stati condotti nuovi studi di fase III, che hanno portato l'agenzia regolatoria americana ad approvare la formulazione di sospensione orale di Mitsubishi Tanabe Pharma America di Edaravone, Radicava ORS, per il trattamento della SLA. Su queste basi, e alla luce dei risultati di studi preclinici che hanno mostrato effetti benefici di FAB122 nell'inibire la morte della cellula neuronale e la progressione della malattia, lo studio ADORE indagherà se un'esposizione più costante al principio attivo, tramite somministrazione orale di FAB122, aumenti l'effetto benefico di Edaravone, somministrato per via endovenosa.

Lo studio, iniziato in data 16/06/2022, ha una durata prevista di 72 settimane, durante le quali i pazienti si dovranno recare, a intervalli regolari, presso l'Ambulatorio per le Malattie del Motoneurone, per eseguire le visite di controllo.

Nel dettaglio sono previste una visita di screening, seguita, a distanza di 2-12 giorni, da una visita basale o visita I. La II visita è prevista alla IV settimana dall'inizio del *trial* e a queste seguiranno visite di controllo ad intervalli regolari di 12 mesi, fino alla 72° settimana.

- visita di screening (t=0);
- visita basale o visita I (t=2-12 giorni dallo screening);
- visita II (t= 4 settimane);
- visita III (t= 12 settimane);
- visita IV (t= 24 settimane);
- visita V (t= 36 settimane);
- visita VI (t= 48 settimane);
- visita VII (t= 60 settimane);
- visita VIII (t= 72 settimane).

In Ambulatorio le visite vengono eseguite a gruppi di due persone, per giornata di studio, e la durata media di ciascuna visita è di circa 3 ore. Inoltre, dall'inizio del *trial* fino alla settimana 48, è previsto che, tra una visita in clinica e la successiva, i pazienti vengano contattati telefonicamente dal medico (le chiamate telefoniche sono mensili ed hanno una durata media di circa 25 minuti).

## **2.2. Il reclutamento dei pazienti nello studio ADORE**

Nel caso specifico dell'Ambulatorio delle Malattie del Motoneurone, il medico ha selezionato tra tutti i pazienti in cura presso il centro, quelli che, per storia clinica rispondevano a parte dei criteri di inclusione sotto citati. I potenziali partecipanti allo studio clinico ADORE sono stati quindi contattati telefonicamente dall'infermiere, che ha provveduto ad illustrare il progetto ai pazienti, informandoli in maniera dettagliata su tutti gli aspetti dello studio, comprese la necessità di eseguire delle visite periodiche programmate. Una volta che il paziente acconsente alla partecipazione allo studio, si reca presso la Clinica Neurologica per la visita di *screening* durante la quale, come prima cosa, si procede alla firma del consenso informato. A ciascun paziente viene fornita una copia firmata del modulo di consenso informato, mentre l'originale viene conservato nei registri dello studio.



La visita di *screening* si svolge a tappe. La prima di queste è la raccolta dei parametri di riferimento con cui confrontarsi nel corso delle visite successive, in modo da valutare l'andamento della patologia nel tempo, assumendo o meno il farmaco sperimentale. Quindi, l'infermiere procede alla rilevazione dei parametri vitali (es. la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria, la temperatura corporea, la saturazione dell'ossigeno, la misurazione del peso e dell'altezza, con conseguente calcolo del BMI), nonché all'esecuzione dei prelievi ematici, la raccolta del campione delle urine e l'esecuzione di un ECG. Successivamente, il medico procede con la raccolta di una serie di informazioni, secondo il protocollo definito dall'Ambulatorio delle Malattie del Motoneurone (vedi **Allegato 1**). Le prime domande, che vengono poste dal neurologo, riguardano la storia clinica del paziente, i dati demografici e la terapia farmacologica sia precedente che in corso. Inoltre, il paziente viene sottoposto all'esecuzione di vari esami necessari per indagare le caratteristiche cliniche della patologia. Sulla base delle informazioni raccolte e documentate con la visita di *screening*, il medico esamina poi attentamente, per ogni potenziale partecipante, il rispetto dei criteri di inclusione e/o esclusione definiti, nel protocollo di studio.

#### **Principali criteri di inclusione nello studio:**

- Età 18 - 80 anni (entrambi inclusi), maschio o femmina;
- Diagnosi di SLA definitiva, probabile, probabile supportata in laboratorio o possibile in base ai criteri diagnostici per la SLA di El Escorial e Airlie House rivisti;
- Esordio dei primi sintomi (debolezza muscolare agli arti, difficoltà di parola/deglutizione, sintomi respiratori/dispnea) non oltre 24 mesi prima della randomizzazione;
- SVC uguale o superiore al 70% del valore normale previsto per sesso, altezza ed età alla visita di *screening*;
- Variazione del punteggio ALSFRS-R tra 0,35 punti e 1,5 punti al mese (entrambi inclusi) nel periodo dall'esordio dei primi sintomi alla visita di *screening*;
- I pazienti che assumono Riluzolo devono essere a dosi stabili  $\geq 30$  giorni prima della visita di riferimento e la dose dev'essere mantenuta durante l'intero studio;

- Capacità di fornire il consenso informato e di rispettare le procedure di prova.

**Principali criteri di esclusione dallo studio:**

- Diagnosi di sclerosi laterale primaria;
- Diagnosi di demenza frontotemporale;
- Diagnosi di altre malattie neurodegenerative;
- Diagnosi di polineuropatia;
- Altre cause di debolezza neuromuscolare;
- Avere una patologia polmonare significativa non attribuita alla SLA e/o richiedere un trattamento che interferisca con la valutazione della SLA sulla funzione respiratoria;
- Uso di edaravone per via endovenosa (IV) entro 6 mesi dalla visita di *screening*;
- Dipendere dalla ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva) o richiedere la tracheostomia allo *screening*;
- Compromissione renale come indicato da una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min calcolata dall'equazione di Cockcroft Gault;
- Il soggetto ha una storia di malattia epatica clinicamente significativa, epatite o malattia delle vie biliari, o il soggetto ha un test di screening positivo per HIV, epatite B o C;
- La partecipante donna è incinta.

Nel caso dell'Ambulatorie delle Malattie del Motoneurone, di 8 pazienti che hanno partecipato alla visita di *screening*, 5 sono rientrati nei criteri di inclusione. Una volta definiti i pazienti arruolati, si procede con la loro randomizzazione, ovvero all'assegnazione casuale dei partecipanti al trattamento con FAB122 o con placebo. Lo studio è condotto in doppio cieco, ovvero né il paziente né il medico dello studio sanno a quale gruppo ciascun partecipante è stato assegnato. In tal modo, l'attribuzione casuale del farmaco o del placebo garantisce che i due gruppi siano simili per tutte le caratteristiche, salvo che per il tipo di medicinale assunto. Alla fine della sperimentazione, sarà dunque possibile attribuire ogni differenza nella salute dei partecipanti esclusivamente al trattamento e non ad altre variabili. Nello studio

ADORE, 200 pazienti hanno ricevuto il nuovo farmaco sperimentale FAB122 e 100 pazienti hanno ricevuto invece il trattamento placebo.

### **2.3. Il monitoraggio dell'efficacia di FAB122**

A distanza di 2-12 giorni dallo *screening*, il paziente arruolato nello studio si reca in ambulatorio per eseguire la visita I, durante la quale viene fornita la prima dose del farmaco FAB122/placebo, ad una dose giornaliera di 100 mg. Il farmaco viene conservato in frigo ed è in forma orosolubile. I pazienti lo devono assumere una volta al giorno, la mattina a digiuno prima della colazione, possibilmente sempre alla stessa ora sciogliendo la bustina in un po' di acqua a temperatura ambiente. Dopo l'assunzione del farmaco non è consentito bere o mangiare per almeno un'ora. Qualora il paziente si dimenticasse di assumere il farmaco, questo dovrà essere assunto il prima possibile. Tuttavia, ciò deve avvenire almeno 2 ore dopo un pasto o uno spuntino e 30 minuti dopo un consumo di liquidi. Nel caso in cui una dose non venga assunta e il periodo di tempo alla prossima assunzione sia inferiore a 4 ore, la dose deve essere sospesa. Nel corso delle visite di controllo il paziente deve restituire alla clinica tutte le bustine del farmaco, sia quelle inutilizzate, contenenti il farmaco, sia quelle vuote. Il medico di volta in volta deve contarle per assicurarsi che l'assunzione del farmaco sia costante e non ci siano errori. Il medico si focalizza quindi ad eseguire una visita molto accurata per verificare l'insorgenza, la frequenza e gravità di eventuali effetti indesiderati e l'andamento clinico della patologia durante il *trial*.

Al momento, quello che si conosce è che l'effetto indesiderato più comune del FAB122 è la cefalea (1 persona su 5). Inoltre, il paziente potrebbe manifestare degli effetti indesiderati comuni nei pazienti affetti da SLA che assumono l'Edaravone per via endovenosa (si verificano in 1 persona su 10 o più):

- Contusioni/Ematomi
- Disturbi della deambulazione

Il farmaco testato in questo studio potrebbe però causare effetti indesiderati non noti.

All'inizio, l'infermiera esegue una serie di procedure richieste dal protocollo dello studio. Nel dettaglio:

- **misura i parametri vitali:** pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, saturazione dell'ossigeno;
- **indaga eventuali variazioni del peso corporeo;**
- **indaga eventuali eventi avversi;**
- **esegue un ECG:** un esame utile per rilevare l'attività elettrica del cuore e viene eseguito durante le visite di controllo per verificare se sono presenti alcune anomalie correlate all'assunzione del farmaco.
- **esegue le analisi del sangue:** durante le visite di controllo vengono prelevati campioni di sangue e di urine (circa 10-15 ml di sangue a prelievo). I campioni di sangue vengono utilizzati per analizzare:
  - la funzionalità di alcuni organi maggiori (ad es. fegato, reni, tiroide) e per escludere l'infezione da HIV, epatite B ed epatite C;
  - i livelli di biomarcatori della SLA;
  - l'analisi genetica del DNA e misurazioni per individuare nuovi marcatori derivati dal sangue.

Successivamente inizia la visita del medico che, dopo aver eseguito un'anamnesi dei segni/sintomi di base, esegue l'esame neurologico obiettivo, necessario per valutare segni di alterazione del funzionamento del sistema nervoso. Si inizia quindi con l'osservazione del paziente nel momento in cui entra in ambulatorio e continua durante il colloquio. In questo modo il medico valuta il comportamento, la capacità comunicativa, il linguaggio, la gestualità, la memoria, la capacità di riconoscimento. Successivamente il medico chiede al paziente, se in grado, di compiere qualche passo in autonomia o con aiuto sulle punte dei piedi, sui talloni e poi in tandem, in modo da valutare la capacità di assumere la stazione eretta, di deambulare, la coordinazione e la marcia. Segue la valutazione del tono muscolare degli arti per stabilire se il paziente presenta: i) ipertono spastico, ii) ipertono plastico, iii) ipotono o iv) flaccidità muscolare. Si passa poi alla valutazione della forza muscolare tramite prove di forza statiche e dinamiche. Per quelle statiche si usa la manovra di Mingazzini: il medico fa estendere in avanti le braccia del paziente ad angolo retto rispetto al corpo, le dita devono essere tese ed allargate, gli occhi chiusi. Se il paziente riesce a mantenere la posizione per almeno 30 secondi, significa che non ci sono deficit motori e quindi la prova viene considerata negativa. Al contrario, se uno degli arti cade, sono presenti

deficit motori e quindi la prova è considerata positiva. Per le prove di forza dinamiche, ossia contro resistenza, si usa invece la scala Medical Research Council (MRC) (vedi **Allegato 2**). Questa scala permette di valutare la forza, assegnando un punteggio da zero a cinque, in cui lo **0** indica assenza di contrazione muscolare visibile; il valore **1** indica contrazione muscolare visibile, associata a un movimento dell'arto limitato o assente; il valore **2** indica movimento dell'arto, ma non contro gravità; il valore **3** indica movimento contro gravità, ma non contro resistenza; il valore **4** indica movimento almeno contro la resistenza fornita dall'esaminatore, e infine il **5** indica forza piena. Il medico, nel valutare la forza in diversi settori muscolari, utilizza un piccolo dispositivo chiamato 'dinamometro palmare': il valutatore tiene il dispositivo nella mano e lo spinge contro le braccia e le gambe del paziente. Si passa poi alla valutazione dei riflessi osteo-tendinei (ROT), percuotendo un tendine tramite il martelletto: questo comporta un improvviso stiramento passivo del muscolo e l'eccitazione del riflesso, con improvvisa contrazione muscolare. Lesioni a carico del secondo motoneurone, della placca neuromuscolare o del muscolo provocano una diminuzione dei riflessi (ipo-reflessia), mentre quelle che coinvolgono il motoneurone superiore provocano un loro aumento (iper-reflessia). Successivamente si prosegue con la valutazione dei muscoli facciali e della capacità di spinta della lingua. Alla fine dell'esame obiettivo, il medico sottopone il paziente al test della capacità vitale lenta (SVC). Questo test serve per valutare la funzionalità polmonare, in particolare il volume totale di aria espulsa con un'espirazione. Il paziente deve inspirare completamente e successivamente espirare lentamente tutta l'aria presente nei polmoni. Questa procedura viene ripetuta minimo 3 volte finché non si ottiene una registrazione stabile. Successivamente, il medico sottopone il paziente a delle scale di valutazione riguardanti la funzionalità fisica, il benessere, lo stato di salute, la funzione cognitiva e i costi extra sostenuti a causa della SLA. Alcuni dei questionari vengono completati attraverso un'intervista da parte del medico dello studio o dall'infermiere, mentre altri vengono completati dal paziente stesso su un tablet. Le scale utilizzate per lo studio ADORE sono:

- **Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised (ALSFRS-R)**: è una scala validata di rapida applicazione, progettata per valutare la disabilità dei pazienti affetti da SLA. Vengono indagati 12 items: linguaggio, salivazione,

deglutizione, capacità di scrivere, di tagliare il cibo, di vestirsi e lavarsi, di camminare, di fare le scale, presenza di dispnea, ortopnea e insufficienza respiratoria. Il punteggio totale varia da 48 (nessuna limitazione nelle attività quotidiane) a 0 (incapacità totale) (vedi **Allegato 3**). Viene compilata ad ogni visita e telefonata, in quanto permette di capire quale sia il decorso temporale della malattia e su quali specifici aspetti vadano focalizzati gli interventi terapeutici.

- **Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire 40 (ALSAQ40)**: scala utilizzata per misurare il benessere soggettivo dei pazienti affetti da SLA. Ci sono 40 items/domande nella forma lunga, l'ALSAQ40, con 5 scale discrete: fisica mobilità (10 articoli), attività della vita quotidiana e indipendenza (10 articoli), alimentazione e bere (3 articoli), comunicazione (7 articoli), reazioni emotive (10 articoli) (vedi **Allegato 4**). L'ALSAQ40 il questionario viene completato dal paziente alla visita basale e alle settimane 24, 48 e 72.
- **EuroQuol Group 5 Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L)**: questionario che si compone di cinque domande che riguardano cinque dimensioni della salute: mobilità, cura di sé, attività abituali, dolore/disagio e ansia/depressione. A testa la dimensione/domanda può essere valutata su tre livelli di gravità (1, no; 2, lieve; 3, moderata; 4, grave; 5, problemi estremi). Inoltre, ai rispondenti verrà chiesto di valutare la loro corrente qualità della vita correlata alla salute su una scala analogica visiva (VAS) che va da 0 (cattivo) a 100 (molto buono) (vedi **Allegato 5**). L'EQ-5D-5L e il VAS saranno completati a Baseline e nelle settimane 12, 24,36, 48, 60 e 72.
- **Edinburgh Cognitive And Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS)**: questa scala è utile per valutare lo stato neuropsicologico dei pazienti e valuta cinque domini cognitivi: funzioni linguistiche, funzioni esecutive, fluidità delle lettere, memoria e funzionamento visuospaziale. Il punteggio totale è 136 punti (vedi **Allegato 6**) e la somministrazione non dovrebbe richiedere più di 15 minuti. L'ECAS dev'essere completato dallo sperimentatore alla visita di baseline ed alle settimane 24, 48 e 72.

Al termine della visita, il paziente deve svolgere lo studio di conduzione nervosa (NCS) necessario per evidenziare segni di sofferenza di uno o più nervi.

Il paziente riceve diverse stimolazioni elettriche, in una prima parte si misura la

velocità di conduzione di uno stimolo elettrico lungo il nervo, si valuta l'ampiezza del potenziale elettrico evocato e la latenza distale, attraverso stimolazione elettrica del nervo con uno stimolatore superficiale, posizionato sul nervo, e registrazione del potenziale elettrico evocato per mezzo di elettrodi superficiali posizionati sul muscolo. Successivamente, si inserisce un elettrodo ad ago nei muscoli prima a riposo, in un secondo tempo durante contrazione minima, infine alla massima contrazione. Questa seconda parte indica la presenza di attività elettrica spontanea (segno di denervazione), l'ampiezza e la durata dei potenziali elettrici muscolari, il numero di unità motorie attivate al massimo sforzo (un numero di unità motorie attivate ridotto è indice di sofferenza del nervo, un numero di unità motorie precocemente attivate è indice di sofferenza del muscolo).

Al termine della visita, il medico comunica al paziente la data dell'incontro seguente o telefonata, e rilascia una lettera nella quale viene riportato un resoconto di quanto è stato eseguito e riscontrato durante la visita. Questo avverrà nel corso di tutte le visite successive. Dalla 2° visita, ciascun paziente riceve delle chiamate. In totale per ciascun paziente il medico effettua sette chiamate, alle settimane 8°, 16°, 20°, 28°, 32°, 40° e 44°, durante le quali vengono rivisti i farmaci concomitanti precedenti e in corso, viene svolta la scala Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R), e viene eseguito il monitoraggio degli eventi avversi.

Tutti i dati raccolti vengono registrati nel Case Report Form (CRF), il documento ufficiale dello studio, che racchiude tutte le informazioni richieste dal protocollo di studio in relazione a ciascun paziente. Vanno sempre compilati in modo chiaro, preciso e completo, inserendo i dati corretti. Lo studio continuerà fino a quando l'ultimo soggetto non abbia raggiunto almeno la 48° settimana di *follow-up* e almeno un terzo dei soggetti abbia raggiunto 72 settimane di *follow-up*. Dopo l'elaborazione di tutti i dati, lo sperimentatore informerà i pazienti in merito ai risultati più rilevanti e al trattamento che ciascun paziente ha ricevuto (FAB122 o placebo). La valutazione dell'efficacia del farmaco non terminerà con il trial clinico di Fase III, ma proseguirà, anche una volta approvato, nella fase IV e per tutta la sua vita commerciale.





### 3. L'INFERMIERE: UNA FIGURA CARDINE NEI *TRIAL* CLINICI

Nel corso della mia esperienza personale, durante il tirocinio di tesi, presso l'Ambulatorio delle Malattie del Motoneurone, ho potuto constatare personalmente come la figura infermieristica sia cruciale nella pianificazione e conduzione di un *trial* clinico. L'infermiere è fondamentale per una migliore qualità dell'assistenza al paziente ed una miglior efficacia ed efficienza delle prestazioni offerte dal sistema sanitario. Il suo contributo assicura che la conduzione dello studio avvenga fedelmente al protocollo e permette la pronta identificazione, segnalazione e l'adeguata gestione di eventuali eventi avversi, contribuendo al raggiungimento di risultati accurati e validi. Il ruolo chiave di questa figura professionale emerge a vari livelli di gestione dello studio clinico, come riassunto di seguito.

> All'avvio del progetto: l'infermiere si occupa di ***preparare la documentazione necessaria relativa ai curriculum che attestano la competenza del personale del team di ricerca, inclusi degli attestati al corso Good Clinical Practice e IATA training***, e richiesti dalla CRA, assicurandosi che tale la modulistica sia completa ed in ordine. I documenti devono essere conservati, poiché la CRA ha la responsabilità di recarsi personalmente nei diversi centri di studio, di cui è referente, per eseguire una supervisione del lavoro e fare poi un resoconto allo *sponsor*.

> Durante la fase di reclutamento dei pazienti: l'infermiere ha il compito di ***contattare telefonicamente i potenziali partecipanti*** allo studio per informarli e verificare la volontà di questi a parteciparvi. Chi accetta, si deve recare in ambulatorio il giorno concordato per eseguire la visita di *screening*. Negli studi clinici i partecipanti non vengono identificati per nome e cognome, bensì attraverso un codice identificativo che nel caso di ADORE era: codice base: 5504 + (001, 002, 003, 004, 005...). È compito dell'infermiere ***preparare le cartelle cliniche dei pazienti***, prestando attenzione nell'associare ciascun codice identificativo al paziente corretto per prevenire l'errore. I pazienti nutrono aspettative riguardanti la propria salute ed affidano agli infermieri, in qualità di professionisti sanitari, le proprie speranze. L'infermiere, infatti, dev'essere in grado di ***instaurare*** fin da subito ***un rapporto di fiducia reciproca***,

promuovendo la dignità e il rispetto della persona e del suo vissuto, senza però sfociare ad un eccessivo rapporto di confidenzialità.

> Nell'organizzazione delle visite di controllo: l'infermiere, per partecipare in modo ottimale alla gestione dello studio, deve ***padroneggiare capacità organizzative ed essere in grado di anticipare i bisogni futuri***. Prima di ogni visita, infatti, l'infermiere ha il compito di ***esaminare con attenzione il protocollo di studio per pianificare anticipatamente il lavoro***. Visionando gli esami del sangue specifici previsti per la visita che dev'essere eseguita, fa chiarezza su come ciascuna provetta debba essere conservata prima di essere inviata al laboratorio centrale per le analisi ('Cerba Research' nel caso di ADORE). Se è previsto che alcune provette debbano essere conservate a -80°C, l'infermiere contatta il corriere 72 ore prima ed invia la richiesta per il ghiaccio secco che arriva direttamente nel centro dove è in corso lo studio, conservato in una scatola di polistirolo a parete spessa completamente riempita. L'infermiere deve prestare attenzione ad evitare aperture ripetute della scatola per impedire la rapida evaporazione. Inoltre, il ghiaccio secco non dev'essere maneggiato a contatto diretto con la pelle, in quanto può provocare rapidamente assideramento (ustioni da freddo). L'infermiere ha il compito di ***verificare con largo anticipo le disponibilità dei materiali e delle scorte per poter eseguire la visita***. È suo compito la compilazione della richiesta per l'ottenimento dei kit specifici per ciascun paziente e per la visita che si deve svolgere.

> Durante la visita di screening: come descritto nel Capitolo 2, la fase di *screening* inizia con l'ottenimento del consenso informato: l'attività principale dell'infermiere, assieme al medico sperimentatore che propone e firma il consenso, è quella di ***garantire che il soggetto abbia pienamente compreso ciò che c'è scritto***. Una volta firmato il consenso informato, l'infermiera procede con la ***rilevazione dei parametri vitali*** (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, saturazione dell'ossigeno), la misurazione del peso corporeo e l'altezza con conseguente calcolo del BMI, l'esecuzione dei prelievi ematici, la raccolta del campione delle urine e l'esecuzione dell'ECG (vedi **Paragrafo 2.2**). Nella raccolta dei campioni biologici l'infermiera ha il compito **di ridurre al massimo il rischio di**

**errore controllando più volte che si tratti del giusto paziente.** Al termine della visita, l'infermiere consegna le provette che devono essere trattate ai biologi del centro che si occupano di processarle in base alle metodiche specifiche dettate dal protocollo. Una volta pronte, l'infermiere si occupa della *spedizione al laboratorio centrale* prestando attenzione che siano conservate in modo corretto (temperatura ambiente o ghiaccio secco). Per questo anche l'infermiere dev'essere in possesso del certificato IATA, un documento che attesti la partecipazione al corso *IATA training* sulla corretta gestione ed invio di sostanze pericolose.

> Nell'elaborazione dei dati: i dati raccolti durante la visita vengono successivamente caricati dall'infermiera nel sito CRF elettronico, un documento usufruibile e verificabile in qualsiasi momento dallo sponsor, poiché su piattaforma internet. In base ai dati inseriti nel CRF, lo *sponsor* può chiedere dei chiarimenti di tipo clinico, segnalare incongruenza tra i dati riportati, chiedere lo svolgimento di ulteriori indagini, richiedere l'invio di documentazione ulteriore o altro.

> Nella gestione del farmaco in corso di sperimentazione: l'infermiere si occupa anche del ritiro del farmaco sperimentale in farmacia centrale attraverso la compilazione di un modulo specifico. Il farmaco viene poi conservato, prima della dispensazione, in un frigo dedicato, chiuso a chiave, con sistema di monitoraggio in continuo della temperatura. L'assegnazione del farmaco al paziente, durante la visita I, avviene tramite sistema di randomizzazione e successivamente ad ogni visita l'infermiere ed il medico tengono la *contabilità del farmaco per avere una chiara tracciabilità*, compilando un registro di carico e scarico specifico per lo studio.

> Nell'interazione con i colleghi: la caratteristica principale di un buon gruppo di ricerca è la capacità di saper collaborare per far sì che ognuno metta a disposizione del gruppo le proprie competenze per garantire la qualità di un progetto di ricerca. Tra le competenze di base dell'infermiere è richiesta anche la capacità di lavorare in *team*, elemento indispensabile in un *trial* clinico per collaborare attivamente al fine di realizzare un obiettivo comune attraverso ruoli definiti, che in questo caso è il corretto

svolgimento della ricerca clinica per ottenere dati affidabili che consentano il progresso della medicina. Vedi **Figura 9**.

# COMPETENZE INFERMIERISTICHE

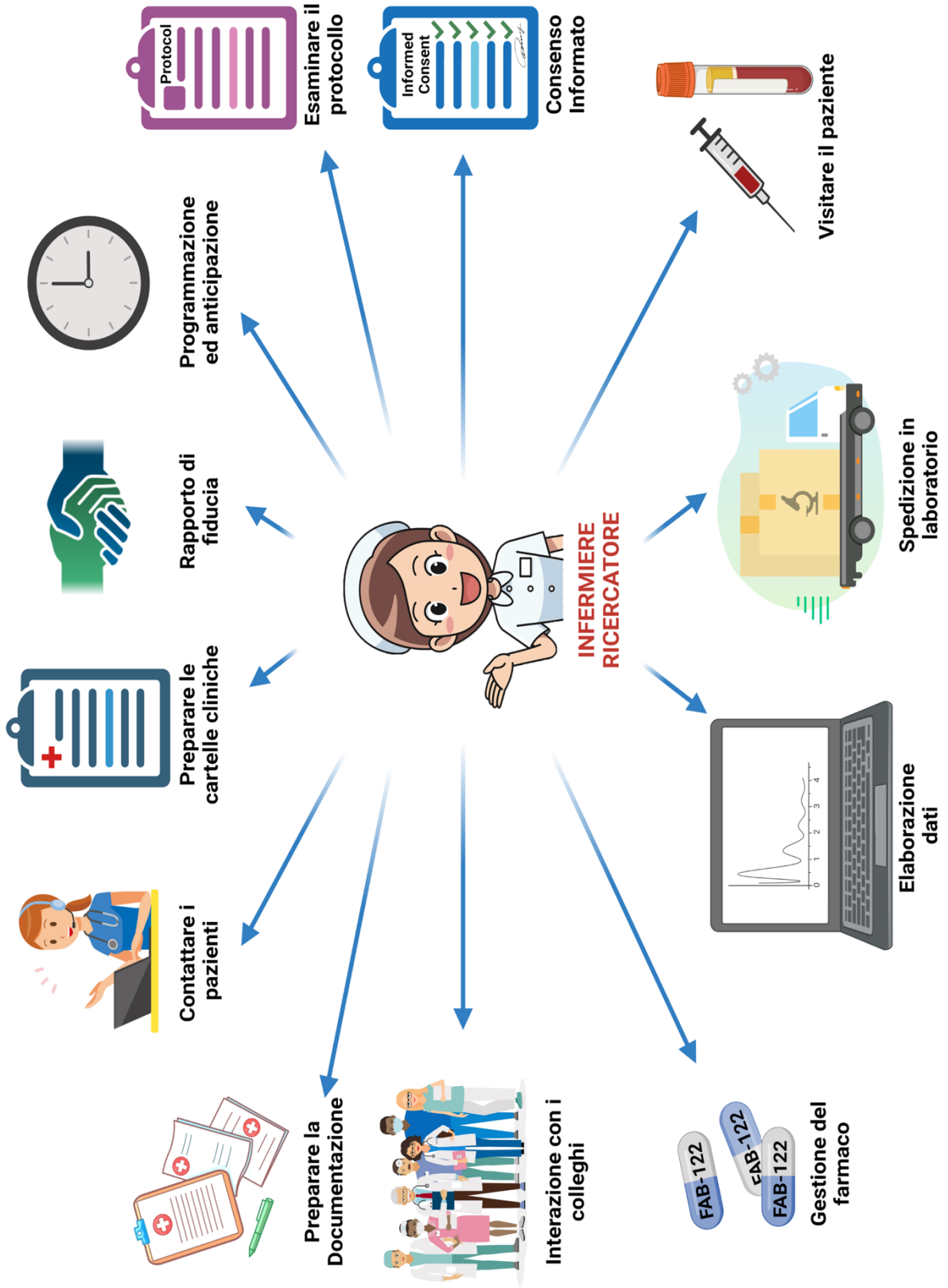


Figura 9



## DISCUSSIONE

La SLA è una patologia neuro-muscolare fatale, la cui patogenesi è ancora largamente oscura. La ricerca biomedica e quella clinica mirano alla comprensione dei meccanismi alla base della malattia, allo scopo di identificare delle terapie mirate, e pertanto efficaci nel contrastare l'avanzamento di questa drammatica patologia. Inoltre, sulla base delle scoperte scientifiche attuali, sono in corso numerosi studi clinici, atti a validare l'efficacia di nuovi farmaci nel ridurre la progressione della malattia e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Nel corso di questo lavoro di tesi, mi sono dedicata alla comprensione del razionale, degli aspetti legislativi e delle modalità organizzative di uno studio clinico, una ricerca complessa che si fonda sulla sinergia della multidisciplinarietà. Inoltre, ho avuto la possibilità di assistere direttamente alla gestione del *trial* clinico, ADORE, in corso presso la Clinica Neurologica di Padova, finalizzato a testare, a livello europeo, l'efficacia del farmaco FAB122 in una coorte di pazienti affetti da SLA. Presso la neurologia di Padova, ho avuto l'esperienza unica di poter assistere sul campo alla pianificazione dei vari aspetti dello studio clinico, alla gestione del paziente arruolato nello studio stesso, nonché, comprendere le competenze specifiche di una figura professionale, quale l'infermiere di ricerca. Durante il periodo della tesi ho acquisito nuove conoscenze sul piano didattico/accademico e raccolto una serie di risultati, specificamente descritti nei relativi paragrafi. Inoltre, questa esperienza teorico-pratica mi ha portato a sviluppare una serie di considerazioni sul piano umano, didattico e professionale, che ho deciso di raccontare nella discussione del mio elaborato di tesi.

Durante il mio periodo di tirocinio in medicina al secondo anno, ho avuto il mio primo approccio con una drammatica malattia neurodegenerativa, orfana di una cura mirata a contrastarne l'avanzamento: la Sclerosi Laterale Amiotrofica, conosciuta come "SLA". La prima paziente SLA con cui ho avuto modo di interagire, era paralizzata ed incapace di parlare, non poteva esprimersi, non poteva muoversi, ma i suoi occhi parlavano per lei. Riuscivo a percepire nel suo sguardo la sofferenza di un corpo trasformato, che nemmeno lei riconosceva più, e di un'identità ormai svanita. In quei momenti mi sono chiesta cosa volesse dire scoprire, da un giorno all'altro, di

avere una malattia incurabile, una malattia che progredisce con spietata fretta, privando l'uomo della propria autonomia ed indipendenza, costringendolo ad una vita confinata a letto, immobile, privo di futuro. Siamo abituati a vivere nella consolante convinzione che a tutto ci sia rimedio; che la medicina, in particolare, abbia sempre una soluzione, ma a volte non è così. Nella SLA, identificare delle strategie terapeutiche che vadano a colpire meccanismi di malattia specifici, allo scopo di ritardare la progressione della malattia e migliorare la qualità di vita dei pazienti rimane una necessità primaria. Per tale motivo, negli ultimi anni, la ricerca clinica ha avviato numerosi *trial* clinici. Un *trial* clinico è una ricerca medica che viene eseguita per verificare se un farmaco di nuovo sviluppo è più vantaggioso, rispetto a quelli esistenti, dai punti di vista preventivo, terapeutico e/o diagnostico.

Ho deciso di sviluppare questo elaborato di tesi nell'ambito degli studi clinici perché credo che, un giorno, la ricerca sarà in grado di dare risposte e soluzioni terapeutiche a chi convive con la SLA, una malattia la cui patogenesi presenta ancora numerosi lati oscuri e molte domande, tutt'ora senza risposta. Studiando la SLA e la sua storia fin dalla sua scoperta mi ha colpito la frase citata da Jean-Martin Charcot, il medico francese che per primo la descrisse nel 1869, *“Let us keep looking in spite of everything. Let us keep searching. It is indeed the best method of finding, and perhaps thanks to our efforts, the verdict we will give such a patient tomorrow will not be the same we must give this patient today”* (Continuiamo a cercare nonostante tutto. Continuiamo a cercare. È davvero il metodo migliore per trovare, e forse grazie ai nostri sforzi, il verdetto che daremo domani a un paziente non sarà lo stesso che dobbiamo dare oggi a questo paziente).

La ricerca è una continua evoluzione, ogni cosa che si fa è finalizzata a contribuire ad aggiungere un nuovo tassellino al *puzzle* della conoscenza e a sviluppare terapie che diano benefici concreti alle persone malate. Si tratta di un processo dinamico: raggiunta una scoperta, questa diventa il punto di partenza di un nuovo mondo da esplorare, ogni traguardo genera nuove curiosità e nuove possibilità. Più si hanno conoscenze su un argomento, più aumentano la complessità e le problematiche da affrontare. La ricerca, però, è un ambito ancora poco conosciuto. L'opinione comune è che sia confinata esclusivamente ad alcuni centri distribuiti sul territorio, in realtà è un campo molto più vasto in cui la sperimentazione clinica di un farmaco nuovo



sull'uomo, rappresenta l'ultimo stadio di un lungo processo, che può richiedere fino a 10-15 anni e che non sempre va a buon fine: pochi farmaci di cui si inizia lo sviluppo arrivano alla commercializzazione. Una volta scoperto un meccanismo malattia, fino a prima sconosciuto, si indentifica una nuova molecola che lo bersagli e, quindi, prende avvio un lungo percorso a tappe che inizia con la ricerca preclinica in cui i ricercatori, mediante esperimenti *in vitro*, su cellule in coltura, e *in vivo*, in modelli preclinici di malattia, vanno a testare gli effetti del 'possibile nuovo farmaco' a livello cellulare, di organismo e nell'evoluzione della malattia. Se di successo, i risultati aprono alla sperimentazione clinica sull'uomo, condotta in quattro fasi principali, ognuna delle quali è importante per decidere se la sperimentazione debba procedere alla fase successiva (vedi Cap1 dei Risultati). Tutte le persone che prendono parte agli studi clinici sono volontari, tenuti a firmare un documento, il consenso informato, che autorizza i ricercatori a raccogliere, in forma anonima, i dati che descrivono le reazioni al trattamento studiato. Con lo studio di Fase I ha inizio la sperimentazione del principio attivo su volontari sani. Se il farmaco dimostra di avere un livello di tossicità accettabile, rispetto al beneficio previsto, può passare alla Fase II, dove viene indagata l'attività terapeutica del composto in un gruppo di soggetti volontari affetti dalla patologia per cui il farmaco è stato pensato. Questa fase dura circa un paio d'anni ed è utile a dimostrare la sicurezza e la dose migliore per quel farmaco. Successivamente si passa allo studio di Fase III, in cui ad un gruppo più ampio di pazienti (centinaia o migliaia) viene assegnato casualmente il farmaco di controllo o il placebo. Una volta dimostrata l'efficacia del farmaco, questo viene approvato e si entra nella Fase IV, che dura per tutta la vita commerciale del farmaco stesso. In questa fase è possibile valutare la sicurezza del farmaco nel tempo, su un'ampia popolazione, al di fuori di ambienti controllati. Nonostante, quindi, il farmaco sia commercializzabile ed utilizzabile nella pratica clinica quotidiana, ne dev'essere continuamente controllata la sicurezza perché potrebbe essere ritirato dal mercato anche a distanza di anni. L'Edaravone, per esempio, per il trattamento della SLA, è stato commercializzato negli Stati Uniti e Canada ed inserito nell'elenco dei medicinali erogabili dal Servizio Sanitario Nazionale nel 2017, ed è stato poi escluso nel 2020 perché gli effetti benefici del farmaco erano troppo ridotti rispetto ai rischi dello stesso.

In questo elaborato di tesi, mi sono dedicata in particolare allo studio clinico ADORE, in corso presso l'Ambulatorio delle Malattie del Motoneurone dell'Ospedale di Padova. L'obiettivo principale di questo studio è valutare l'efficacia, in una coorte di pazienti affetti da SLA, del trattamento con un nuovo farmaco sperimentale: il FAB122, forma orale di Edaravone. Personalmente, ho avuto l'opportunità di osservare le visite di controllo eseguite dal Dottor Andrea Fortuna ai pazienti che partecipavano allo studio (vedi Cap2 dei Risultati). Interagendo direttamente con i pazienti e con le loro famiglie, ogni incontro era un'occasione per vedere la vita da una prospettiva diversa, un insegnamento ad apprezzarla anche nelle difficoltà più grandi. Inoltre, ho potuto osservare l'attività della Dott.ssa Emma Angeli, biologa ed infermiera specializzata nella gestione di *trial* clinici. Quello che ho percepito è che la figura infermieristica è chiave nell'organizzazione, pianificazione e conduzione degli studi clinici (vedi Cap3 dei Risultati). Inoltre, quello che è emerso, durante il mio lavoro di tesi, è che la figura infermieristica necessita di una serie di conoscenze e competenze aggiuntive a quelle di cui è in possesso al momento della laurea.

Per contribuire alla gestione di un *trial* clinico l'infermiere deve sapere:

- cosa si intende per *trial* clinico, quanto dura, quali sono le finalità;
- cosa sono le linee guida di buona pratica clinica (GCP) ed in cosa consistono;
- come viene valutata e monitorata l'efficacia di un farmaco sperimentale;
- in che cosa consistono le visite di controllo effettuate nei vari centri;
- quali sono le figure professionali coinvolte: dallo Sponsor, al Clinical Research Associate (CRA), al Principal Investigator (PI), allo sperimentatore, al Data Manager e tutto il personale responsabile dell'esecuzione delle procedure dello studio come descritto nel protocollo;
- qual è la documentazione necessaria per l'avvio di uno studio clinico;
- come rilevare i dati clinici associati al trattamento e come analizzarli criticamente;
- come cogliere gli effetti collaterali e gestirli in modo adeguato;
- quali sono le modalità di raccolta dei campioni biologici (la necessità di un *laboratory kit* specifico per la visita di controllo con il suo modulo, il '*requisition form*' e le modalità di conservazione dei campioni, se a temperatura ambiente o in ghiaccio);

- quali sono le scale di valutazione che vengono utilizzate durante le visite di controllo;
- come viene scoperto e come si sviluppa un nuovo farmaco (dalla fase di ricerca preclinica alla commercializzazione del farmaco);
- come avviene il reclutamento e la fidelizzazione dei pazienti e qual è il loro percorso all'interno dello studio;
- quali sono le attività gestionali dell'infermiere all'interno di un *trial* clinico: dalla gestione del farmaco, il suo ritiro in farmacia centrale e la sua contabilità, alla verifica delle disponibilità dei materiali e delle scorte in anticipo, alla spedizione dei campioni in laboratorio analisi, padroneggiando capacità organizzative ed anticipazione dei bisogni futuri;
- in che cosa consiste il protocollo di studio da cui poi si deve basare per le attività procedurali da eseguire;
- cos'è il sito CRF per collezionare i dati.

Come detto poc'anzi, il profilo dell'infermiere di ricerca non è legato solo a mansioni pratiche, ma anche gestionali. Questa figura, quindi, ha un ruolo chiave, in quest'ambito, nell'organizzazione, nella pianificazione e nella gestione di *trial* clinici. In Italia l'importanza dell'attività di ricerca clinica per la professione infermieristica è sottolineata da specifici atti legislativi e dal codice deontologico. Il Decreto del Ministro della Sanità n.739 del 1994, che regola il profilo professionale dell'infermiere, richiama il ruolo della ricerca fra le attività peculiari della professione infermieristica e nel codice deontologico dell'infermiere si nota che la ricerca compare in molti punti: *“l'infermiere fonda il proprio operato su conoscenze validate e aggiorna saperi e competenze attraverso la formazione permanente, la riflessione critica sull'esperienza e la ricerca. Progetta, svolge e partecipa ad attività di formazione. Promuove, attiva e partecipa alla ricerca e cura la diffusione dei risultati* “(Capo III, Articolo 11). Nonostante ciò, ad oggi in Italia il ruolo dell'infermiere di ricerca è ancora poco diffuso. La professione infermieristica non prevede all'interno del proprio percorso di studi l'acquisizione di competenze approfondite dal punto di vista della ricerca, tanto che un infermiere neolaureato non ha le conoscenze e le competenze per poter essere immediatamente operativa nell'ambito di un *trial* clinico. L'infermiere di ricerca, invece, per poter trovare delle risposte, deve avere delle

conoscenze tali che gli permettano di poter porsi delle domande. Perciò, l'introduzione di un *master* universitario per la formazione di 'infermieri di ricerca', potrebbe essere una buona soluzione per fornire le conoscenze e competenze teoriche e pratiche necessarie richieste a questa figura, preparando gli infermieri a compiti estremamente delicati nell'organizzazione, nella gestione e nel monitoraggio di *trial* clinici. Nello specifico, le nozioni base e specialistiche che un *master* in quest'ambito potrebbe fornire al fine di implementare la formazione raggiunta al momento della laurea, potrebbero riguardare:

- le conoscenze di base sulla ricerca medica, il concetto di *trial* clinico e le sue finalità;
- le modalità di scoperta e sviluppo di nuovi farmaci, dalla sperimentazione preclinica alle fasi principali della sperimentazione clinica e alla sua commercializzazione;
- gli aspetti normativi delle sperimentazioni cliniche, con particolare riferimento alle linee guida di GCP e alle attività di controllo dell'AIFA;
- le metodiche procedurali nella sperimentazione del farmaco;
- le modalità di raccolta, conservazione, analisi dei dati sviluppando abilità di pensiero critico sui risultati ottenuti
- la documentazione necessaria, gli aspetti assicurativi e legali, il ruolo del Comitato Etico;
- acquisire e sviluppare, attraverso la partecipazione pratica le modalità di gestione, conduzione, organizzazione di una sperimentazione clinica;
- la gestione dei campioni biologici.

Il percorso formativo dovrebbe comprendere sia attività di didattica frontale che esercitazioni pratiche. Essendo un ambito poco conosciuto, il *master* potrebbe inoltre permettere al personale infermieristico di essere a conoscenza di questa figura professionale e di avere una nuova opportunità di lavoro che gli permetta un approccio diretto alla ricerca clinica. Un altro modo, inoltre, per diffondere la figura dell'infermiere di ricerca potrebbe essere quello della pubblicità. Attualmente, per esempio, c'è un bando presso l'ospedale San Camillo a Venezia per il reclutamento di infermieri in qualità di *Research Assistant*.

La ricerca, in qualità di unico strumento in grado di trovare la risposta ad una cura efficace, è speranza e può veramente cambiare la vita di molte persone malate e delle loro famiglie, per questo è importante che ci sia personale ben determinato e che sia sempre più qualificato e competente.



## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

Arbour, D., Tremblay, E., Martineau, É., Julien, J. P., & Robitaille, R. (2015). Early and persistent abnormal decoding by glial cells at the neuromuscular junction in an ALS model. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(2), 688–706. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1379-14.2015>

Boillée, S., Yamanaka, K., Lobsiger, C. S., Copeland, N. G., Jenkins, N. A., Kassiotis, G., Kollias, G., & Cleveland, D. W. (2006). Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science (New York, N.Y.)*, 312(5778), 1389–1392. <https://doi.org/10.1126/science.1123511>

Bonaldo, P., & Sandri, M. (2013). Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Disease models & mechanisms*, 6(1), 25–39. <https://doi.org/10.1242/dmm.010389>

Brown, R. H., & Al-Chalabi, A. (2017). Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 377(2), 162–172. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603471>

Clement, A. M., Nguyen, M. D., Roberts, E. A., Garcia, M. L., Boillée, S., Rule, M., McMahon, A. P., Doucette, W., Siwek, D., Ferrante, R. J., Brown, R. H., Jr, Julien, J. P., Goldstein, L. S., & Cleveland, D. W. (2003). Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *Science (New York, N.Y.)*, 302(5642), 113–117. <https://doi.org/10.1126/science.1086071>

DeFronzo, R. A., Jacot, E., Jequier, E., Maeder, E., Wahren, J., & Felber, J.P. (1981). The Effect of Insulin on the Disposal of Intravenous Glucose: Results from Indirect Calorimetry and Hepatic and Femoral Venous Catheterization. *Diabetes*, 30(12), 1000–1007. <https://doi.org/10.2337/DIAB.30.12.1000>

Di Giulio, A. M., Gorio, A., Carelli, S., Cella, S. G., & Scaglione, F. (2018). *Farmacologia generale e speciale* (2° ed.). Padova, Italia: Piccin

Dobrowolny, G., Aucello, M., Rizzuto, E., Beccafico, S., Mammucari, C., Boncompagni, S., Belia, S., Wannenes, F., Nicoletti, C., Del Prete, Z., Rosenthal, N., Molinaro, M., Protasi, F., Fanò, G., Sandri, M., & Musarò, A. (2008). Skeletal muscle is a primary target of SOD1G93A-mediated toxicity. *Cell metabolism*, 8(5), 425–436. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.09.002>

Fang, T., Je, G., Pacut, P., Keyhanian, K., Gao, J., & Ghasemi, M. (2022). Gene Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cells*, 11(13), 2066. <https://doi.org/10.3390/cells11132066>

Ferraiuolo, L., & Maragakis, N. J. (2021). Mini-Review: Induced pluripotent stem cells and the search for new cell-specific ALS therapeutic targets. *Neuroscience letters*, 755, 135911. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135911>

Fischer, L. R., Culver, D. G., Tennant, P., Davis, A. A., Wang, M., Castellano-Sanchez, A., Khan, J., Polak, M. A., & Glass, J. D. (2004). Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: evidence in mice and man. *Experimental neurology*, 185(2), 232–240. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2003.10.004>

Gaiani, A., Martinelli, I., Bello, L., Querin, G., Puthenparampil, M., Ruggero, S., Toffanin, E., Cagnin, A., Briani, C., Pegoraro, E., & Sorarù, G. (2017). Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Neurofilament Light Chain Levels in Definite Subtypes of Disease. *JAMA neurology*, 74(5), 525–532. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5398>



Goutman, S. A., Savelieff, M. G., Sakowski, S. A., & Feldman, E. L. (2019). Stem cell treatments for amyotrophic lateral sclerosis: a critical overview of early phase trials. *Expert opinion on investigational drugs*, 28(6), 525–543. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1627324>

Hargreaves, M., & Spriet, L. L. (2020). Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nature metabolism*, 2(9), 817–828. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0251-4>

Howland, D. S., Liu, J., She, Y., Goad, B., Maragakis, N. J., Kim, B., Erickson, J., Kulik, J., DeVito, L., Psaltis, G., DeGennaro, L. J., Cleveland, D. W., & Rothstein, J. D. (2002). Focal loss of the glutamate transporter EAAT2 in a transgenic rat model of SOD1 mutant-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(3), 1604–1609. <https://doi.org/10.1073/pnas.032539299>

Hulisz D. (2018). Amyotrophic lateral sclerosis: disease state overview. *The American journal of managed care*, 24(15 Suppl), S320–S326.

Ingre, C., Roos, P. M., Piehl, F., Kamel, F., & Fang, F. (2015). Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical epidemiology*, 7, 181–193. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37505>

Jones, K. J., Lovett-Racke, A. E., Walker, C. L., & Sanders, V. M. (2015). CD4 + T Cells and Neuroprotection: Relevance to Motoneuron Injury and Disease. *Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 10(4), 587–594. <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9625-x>

Vucic, S., Rothstein, J. D., & Kiernan, M. C. (2014). Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. *Trends in neurosciences*, 37(8), 433–442. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.05.006>

Lepore, E., Casola, I., Dobrowolny, G., & Musarò, A. (2019). Neuromuscular Junction as an Entity of Nerve-Muscle Communication. *Cells*, 8(8), 906. <https://doi.org/10.3390/cells8080906>

Lino, M. M., Schneider, C., & Caroni, P. (2002). Accumulation of SOD1 mutants in postnatal motoneurons does not cause motoneuron pathology or motoneuron disease. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(12), 4825–4832. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-12-04825.2002>

Lunetta, C., Moglia, C., Lizio, A., Caponnetto, C., Dubbioso, R., Giannini, F., Matà, S., Mazzini, L., Sabatelli, M., Siciliano, G., Simone, I. L., Sorarù, G., Toriello, A., Trojsi, F., Vedovello, M., D'Ovidio, F., Filippi, M., & Calvo, A. (2020). The Italian multicenter experience with edaravone in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology*, 267(11), 3258–3267. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09993-z>

Martin, L. J., & Wong, M. (2020). Skeletal Muscle-Restricted Expression of Human SOD1 in Transgenic Mice Causes a Fatal ALS-Like Syndrome. *Frontiers in neurology*, 11, 592851. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.592851>

Martinez, B., & Peplow, P. V. (2022). MicroRNA expression in animal models of amyotrophic lateral sclerosis and potential therapeutic approaches. *Neural regeneration research*, 17(4), 728–740. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.322431>

Martini, F. H., Tallitsch, R. B., & Nath, J. L. (2019). *Anatomia Umana* (7° ed.) (Cocco, L., Gaudio, E., Manzoli, L., Zummo, G., Trad.). Napoli, Italia: Edises. (Opera originale pubblicata nel 2011)

Masrori, P., & Van Damme, P. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *European journal of neurology*, 27(10), 1918–1929. <https://doi.org/10.1111/ene.14393>

Mazzini, L., Gelati, M., Profico, D. C., Sorarù, G., Ferrari, D., Copetti, M., Muzi, G., Ricciolini, C., Carletti, S., Giorgi, C., Spera, C., Frondizi, D., Masiero, S., Stecco, A., Cisari, C., Bersano, E., De Marchi, F., Sarnelli, M. F., Querin, G., Cantello, R. (2019). Results from Phase I Clinical Trial with Intraspinal Injection of Neural Stem Cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Long-Term Outcome. *Stem cells translational medicine*, 8(9), 887–897. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0154>

Norris, S. P., Likanje, M. N., & Andrews, J. A. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis: update on clinical management. *Current opinion in neurology*, 33(5), 641–648. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000864>

Oskarsson, B., Gendron, T. F., & Staff, N. P. (2018). Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clinic proceedings*, 93(11), 1617–1628. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.007>

Philips, T., Bento-Abreu, A., Nonneman, A., Haeck, W., Staats, K., Geelen, V., Hersmus, N., Küsters, B., Van Den Bosch, L., Van Damme, P., Richardson, W. D., & Robberecht, W. (2013). Oligodendrocyte dysfunction in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 136(Pt 2), 471–482. <https://doi.org/10.1093/brain/aws339>

Povedano Panades, M., Couratier, P., Sidle, K., Sorarù, G., Tsivgoulis, G., & Ludolph, A. C. (2021). Administration of Riluzole Oral Suspension During the Different Stages of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in neurology*, 12, 633854. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.633854>

Ravits, J., Paul, P., & Jorg, C. (2007). Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology*, 68(19), 1571–1575. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260965.20021.47>

Rinchetti, P., Rizzuti, M., Faravelli, I., & Corti, S. (2018). MicroRNA Metabolism and Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Molecular neurobiology*, 55(3), 2617–2630. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0537-z>

Sherwood, L. (2011). *Fondamenti di fisiologia umana* (4° ed.) (Bodega, F., Brambilla, D., Cerri, G., Montagna, M., & Sironi, C., Trad.). Padova, Italia: Piccin. (Opera originale pubblicata nel 2010)

Van Es, M. A., Hardiman, O., Chio, A., Al-Chalabi, A., Pasterkamp, R. J., Veldink, J. H., & van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet (London, England)*, 390(10107), 2084–2098. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31287-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4)

Wijesekera, L. C., & Leigh, P. N. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet journal of rare diseases*, 4, 3. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-3>

Yoshikawa, M., Aizawa, S., Oppenheim, R. W., & Milligan, C. (2022). Neurovascular unit pathology is observed very early in disease progression in the mutant SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental neurology*, 353, 114084. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114084>

## SITOGRAFIA

Agenzia Italiana del Farmaco (<https://www.aifa.gov.it/>)

Istituto nazionale sull'abuso di droghe. (2021). *Good Clinical Practice* (<https://gcp.nidatraining.org/>)

Lagravinese, S. (2019). *Il trasporto del campione biologico nelle sperimentazioni cliniche*. (<https://formazionenelfarmaceutico.com/>)

National Library of Medicine. (2019). *Clinical trials* (<https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>)

## **ALLEGATI**

- **Allegato 1**, Piano visite pazienti
- **Allegato 2**, Protocollo Malattie del Motoneurone, Visita di controllo;
- **Allegato 3**, Esame obiettivo
- **Allegato 4**, Scala ALSAQ40
- **Allegato 5**, Scala EQ-5D-5L
- **Allegato 6**, Scala ECAS



# ALLEGATO 1

## Piano visite pazienti

Pazienti: CODICE BASE 5504	5504001	5504002	5504003	5504004	5504005	5504006	5504007	5504008
SCREENING	16/06	16/06	23/06	23/06	28/06	28/06	05/07	05/07
BASELINE	Usciti dallo studio	Usciti dallo studio	30/06	30/06	Usciti dallo studio	04/07	12/07	12/07
VISITA 2			1/08	28/07		28/07	09/08	09/08
TELEFON. 1			25/08	25/08		29/08	06/09	06/09
VISITA 3			20/09	20/09		26/09	04/10	04/10
TELEFON. 2			20/10	20/10		24/10	01/11	01/11
TELEFON. 3			17/11	17/11		21/11	29/11	29/11





## ALLEGATO 2

AZIENDA OSPEDALIERA – PADOVA

### PROTOCOLLO MALATTIE DEL MOTONEURONE

#### Visita di controllo

Paziente		Nato il		Dati anamnesi	
Sottotipo clinico					
Data esordio		spinale	bulbare	demenza	
<b>DIARIO</b>					
<i>Terapia in atto</i>					
<i>Esami bioumorali</i>					

## ESAME OBIETTIVO

<b>ESAME OBIETTIVO</b>							
<i>Marcia</i>							
<i>Motilità attiva</i>							
<i>Trofismo</i>							
<i>Tono</i>							
<i>Forza muscolare</i>	<b>flessore capo</b>		<b>estensione capo dx</b>		<b>ileopsoas dx</b>		
	<b>estens. capo</b>		sn		sn		
	<b>deltoide dx</b>		<b>est.com. dita dx</b>		<b>quadricip. dx</b>		
	sn		sn		sn		
	<b>tricipite dx</b>		<b>opp. pollice dx</b>		<b>tibiale ant. dx</b>		
	sn		sn		sn		
					<b>EPA dx</b>		
					sn		
<i>Ipostenia mm facciali</i>	normale	lieve	marcata				
<i>Lingua</i>	spinge	sporge	non sporge		fascicolazioni	trofismo	
<i>Eloquio</i>							
<i>ROT</i>	AASS				AAII		
<i>Plantare destro</i>			<i>Plantare sinistro</i>			<i>Urgenza minzionale</i>	

# ALLEGATO 3

## ALS-FRS-R, Italian version

### 1. LINGUAGGIO

- Normale processo fonatorio 4   
Alterazione evidenziabile del linguaggio 3   
Intelligibile con ripetizioni 2   
Linguaggio associato a comunicazione non vocale 1   
Perdita di linguaggio utile 0

### 2. SALIVAZIONE

- Normale 4   
Lieve ma definito eccesso di saliva nella bocca; può avere una perdita notturna 3   
Saliva moderatamente eccessiva; può avere una perdita minima 2   
Marcato eccesso di saliva con una certa perdita 1   
Marcata perdita; richiede costantemente l'uso di fazzoletti 0

### 3. DEGLUTIZIONE

- Normali abitudini alimentari 4   
Iniziali problemi alimentari – occasionalmente va per traverso 3   
Modificazioni della consistenza della dieta 2   
Necessita di alimentazione enterale supplementare 1   
Non in grado di deglutire (alimentazione esclusivamente parenterale o enterale) 0

### 4. SCRIVERE A MANO

- Normale 4   
Rallentato o approssimato: tutte le parole sono leggibili 3   
Non tutte le parole sono leggibili 2   
In grado di afferrare la penna ma incapace di scrivere 1   
Incapace di afferrare la penna 0

### 5a. TAGLIARE IL CIBO E USARE UTENSILI (pazienti senza gastrostomia)

- Normale 4   
Talvolta rallentato e goffo, ma non richiede aiuto 3   
Può tagliare la maggior parte dei cibi, anche se in modo rallentato e goffo;  
è necessario un certo aiuto 2   
Il cibo deve essere tagliato da altri, ma riesce ancora a portarsi il cibo alla bocca da solo 1   
Deve essere nutrito 0

### 5b. TAGLIARE IL CIBO E USARE UTENSILI (pazienti con gastrostomia)

- Normale 4   
Maldestro ma in grado di eseguire tutte le manipolazioni da solo 3   
Necessario un certo aiuto con dispositivi di fissaggio 2   
Fornisce una minima assistenza a chi lo aiuta 1   
Incapace di eseguire qualsiasi aspetto di questi compiti 0

### 6. VESTIRSI E IGIENE

- Funzione normale 4   
Bada a se stesso in modo indipendente e completo con sforzo e ridotta efficienza 3   
Assistenza intermittente o metodi sostitutivi 2   
Necessita di aiuto per la cura del sé 1   
Dipendenza totale 0

**7. GIRARSI NEL LETTO E AGGIUSTARE LE COPERTE**

- Normale 4   
 Talvolta rallentato e goffo; ma non è necessario aiuto 3   
 Può girarsi da solo o mettere a posto le coperte ma con grande difficoltà 2   
 Può iniziare il movimento, ma non girarsi o mettere a posto le coperte da solo 1   
 Necessita di aiuto totale 0

**8. CAMMINARE**

- Normale 4   
 Iniziali difficoltà di deambulazione 3   
 Cammina con assistenza (qualsiasi ausilio per la deambulazione comprese ortesi per la caviglia) 2   
 Solo movimenti funzionali che non portano alla deambulazione 1   
 Nessun movimento utile degli arti inferiori 0

**9. SALIRE LE SCALE**

- Normale 4   
 Rallentato 3   
 Lieve instabilità o fatica 2   
 Necessita di assistenza (compreso il mancorrente) 1   
 Non può farlo 0

**10. RESPIRAZIONE**

- Normale 4   
 Dispnea con minimo esercizio (p. es. camminare, parlare) 3   
 Dispnea a riposo 2   
 Assistenza ventilatoria intermittente (p. es. notturna) 1   
 Dipendente dal ventilatore 0

**11. ORTOPNEA**

- Assente 4   
 Qualche difficoltà a dormire di notte a causa di affanno respiratorio; di solito non usa più di due cuscini 3   
 Necessita di più di due cuscini per dormire 2   
 Riesce a dormire solo in posizione seduta 1   
 Non riesce a dormire 0

**12. INSUFFICIENZA RESPIRATORIA**

- Assente 4   
 Uso intermittente di BiPAP 3   
 Uso continuo notturno di BiPAP 2   
 Uso continuo notturno e diurno di BiPAP 1   
 Ventilazione meccanica invasiva mediante intubazione o tracheostomia 0

**TOTALE**/48

Iniziali del medico

## ALLEGATO 4

### ITALIAN VERSION OF ALSAQ-40

Le seguenti affermazioni si riferiscono ad alcune difficoltà che lei potrebbe aver riscontrato durante le ultime due settimane. Indichi per favore, ponendo una crocetta sulla casella appropriata, come si è sentito riguardo le seguenti affermazioni.

*Se lei non può compiere affatto l'azione indicata dall'affermazione, la preghiamo di segnare la casella corrispondente a: **Sempre / Non posso farlo affatto***

Quanto spesso durante le ultime due settimane ha pensato che le seguenti affermazioni fossero vere?

---

Ponga per favore una crocetta nella casella corrispondente ad ogni affermazione

	<i>Mai</i>	<i>Raramente</i>	<i>Qualche Volta</i>	<i>Spesso</i>	<i>Sempre / non posso farlo affatto</i>
1) <i>Ho avuto difficoltà nel camminare anche per brevi distanze, per esempio in casa</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) <i>Sono caduto/a e mentre camminavo</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) <i>Sono inciampato/a mentre camminavo</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) <i>Ho perso l'equilibrio mentre camminavo</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) <i>Ho dovuto concentrarmi nel camminare</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) <i>Camminare mi ha stancato moltissimo</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) <i>Ho sentito male alle gambe mentre camminavo</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

---

---

Ponga per favore una crocetta nella casella corrispondente ad ogni affermazione

	<i>Mai</i>	<i>Raramente</i>	<i>Qualche Volta</i>	<i>Spesso</i>	<i>Sempre / non posso farlo affatto</i>
8) <i>Ho avuto difficoltà nel salire e scendere le scale</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) <i>Ho trovato difficile stare in piedi</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) <i>Ho avuto difficoltà nell'alzarmi dalle sedie</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) <i>Ho avuto difficoltà nell'usare le braccia e le mani</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) <i>Ho avuto difficoltà nel girarmi e muovermi nel letto</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13) <i>Ho avuto difficoltà nell'afferrare gli oggetti</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) <i>Ho avuto difficoltà nel tenere in mano libri o giornali, o girarne le pagine</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) <i>Ho avuto difficoltà nello scrivere con chiarezza</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16) <i>Ho avuto difficoltà nel fare i lavori in casa</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17) <i>Ho avuto difficoltà nel mangiare con le posate</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18) <i>Ho avuto difficoltà nel pettinarmi o nel lavarmi i denti</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

---

---

Ponga per favore una crocetta nella casella corrispondente ad ogni affermazione

---

*Mai*      *Raramente*      *Qualche*  
*Volta*      *Spesso*      *Sempre / non posso*  
*farlo affatto*

---

19) *Ho avuto difficoltà nel vestirmi*

---

20) *Ho avuto difficoltà nel lavarmi sul lavandino del bagno*

---

21) *Ho avuto difficoltà nel deglutire*

---

22) *Ho avuto difficoltà nel mangiare cibi solidi*

---

23) *Ho avuto difficoltà nel bere bevande liquide*

---

24) *Ho avuto difficoltà nel partecipare alle conversazioni*

---

25) *Credo che non sia stato facile capirmi quando parlavo*

---

26) *Ho balbettato o detto parole non comprensibili*

---

27) *Ho dovuto parlare molto lentamente*

---

28) *Ho parlato meno di quanto fossi solito/a fare*

---

29) *Mi sono sentito/a frustrato/a a causa del mio modo di parlare*

---

Ponga per favore una crocetta nella casella corrispondente ad ogni affermazione					
	Mai	Raramente	Qualche Volta	Spesso	Sempre / non posso farlo affatto
30) <i>Mi sono sentito/a a disagio a causa del mio modo di parlare</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31) <i>Mi sono sentito/a solo/a</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32) <i>Mi sono annoiato/a</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33) <i>Mi sono sentito/a imbarazzato/a in alcune situazioni sociali</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34) <i>Mi sono sentito/a scoraggiato/a per il futuro</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35) <i>Ho temuto di essere un peso per gli altri</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36) <i>Mi sono sentito/a senza motivazioni per andare avanti</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37) <i>Ho provato rabbia a causa della mia malattia</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38) <i>Mi sono sentito depresso/a</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39) <i>Mi sono preoccupato/a di come la malattia potrebbe essere nel futuro</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40) <i>Mi sono sentito/a privato/a della mia libertà</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Per favore si assicuri di aver segnato una casella per ciascuna domanda.**

**Grazie di aver compilato questo questionario.**



# ALLEGATO 5

## EQ-5D-5L

Sotto ciascun argomento, faccia una crocetta sulla casella (UNA SOLA) che descrive meglio la sua salute OGGI.

### **CAPACITÀ DI MOVIMENTO**

- Non ho difficoltà nel camminare
- Ho lievi difficoltà nel camminare
- Ho moderate difficoltà nel camminare
- Ho gravi difficoltà nel camminare
- Non sono in grado di camminare

### **CURA DELLA PERSONA**

- Non ho difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Ho lievi difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Ho moderate difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Ho gravi difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Non sono in grado di lavarmi o vestirmi

### **ATTIVITÀ ABITUALI** (*per es. lavoro, studio, lavori domestici, attività familiari o di svago*)

- Non ho difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Ho lievi difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Ho moderate difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Ho gravi difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Non sono in grado di svolgere le mie attività abituali

### **DOLORE O FASTIDIO**

- Non provo alcun dolore o fastidio
- Provo lieve dolore o fastidio
- Provo moderato dolore o fastidio
- Provo grave dolore o fastidio
- Provo estremo dolore o fastidio

### **ANSIA O DEPRESSIONE**

- Non sono ansioso/a o depresso/a
- Sono lievemente ansioso/a o depresso/a
- Sono moderatamente ansioso/a o depresso/a
- Sono gravemente ansioso/a o depresso/a
- Sono estremamente ansioso/a o depresso/a

Vorremmo sapere quanto è buona o cattiva la sua salute OGGI.

Questa è una scala numerata che va da 0 a 100.

100 rappresenta la migliore salute che può immaginare.

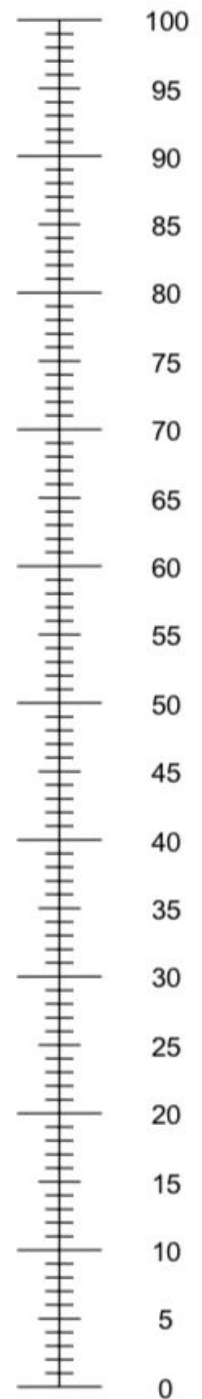
0 rappresenta la peggiore salute che può immaginare.

Segni una X sul punto della scala per indicare com'è la sua salute OGGI.

Poi, scriva nella casella qui sotto il numero che ha segnato sulla scala numerata.

LA SUA SALUTE OGGI =

La migliore salute  
che può  
immaginare



La peggiore  
salute che può  
immaginare

# ALLEGATO 6



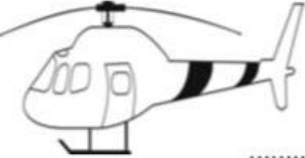
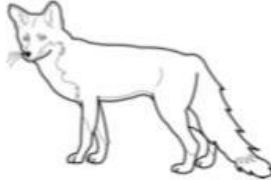




## EDINBURGH COGNITIVE AND BEHAVIOURAL ALS SCREEN – ECAS English Version (2013)

Date of testing: .....  
 Age at leaving full-time education: .....  
 Occupation: .....  
 .....  
 Handedness: .....

Name: .....  
 Date of Birth: .....  
 Hospital No. or Address: .....  
 .....  
 .....

### LANGUAGE - Naming

☛ Ask: Say or write down the names of these pictures:

	..... <input type="checkbox"/>		..... <input type="checkbox"/>
	..... <input type="checkbox"/>		..... <input type="checkbox"/>
	..... <input type="checkbox"/>		..... <input type="checkbox"/>
	..... <input type="checkbox"/>		..... <input type="checkbox"/>

Score  
0-8

### LANGUAGE - Comprehension

☛ Ask: point to the one which is:

- |                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| 1. Something you can fly in .....    | 2. Something with webbed feet .....              |
| 3. An animal that climbs trees ..... | 4. Something used for chopping .....             |
| 5. A means of transport .....        | 6. Something with a sharp edge .....             |
| 7. Something with a sting .....      | 8. Something with a diet of nuts and seeds ..... |

Score  
0-8

<b>MEMORY – Immediate recall</b>		Score 0-10 <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>																											
<p>➤ Say: 'I am going to read you a short story. Please listen carefully. When I am finished, say or write as much as you can remember'. Score 1 point for each (either entire or part of) underlined section recalled.</p> <p><i>Last <u>Sunday</u>, the <u>annual litter collection</u> took place in <u>Primrose Woods</u>. <u>Forty two</u> people joined in to remove old <u>bicycles and shopping trolleys</u>. Mr <u>Douglas Watt</u> from the <u>woodland project</u> told local reporters that he was very <u>impressed and especially proud</u> of the <u>17 children</u> who came along.</i></p>		<p><i>Also use this score to calculate % retention later</i></p>																											
<b>LANGUAGE - Spelling</b>																													
<p>➤ Say: 'Spell, either by writing or speaking, the following words.' If the person is using assistive technology, ask them to turn off any predictive text facility.</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">1. Envelope .....</td> <td style="width: 50%;">2. Skateboard .....</td> </tr> <tr> <td>3. Constructing .....</td> <td>4. Partner .....</td> </tr> <tr> <td>5. Biscuit .....</td> <td>6. Lawnmower .....</td> </tr> <tr> <td>7. Deliver .....</td> <td>8. Recorded .....</td> </tr> <tr> <td>9. Coathanger .....</td> <td>10. Orchestra .....</td> </tr> <tr> <td>11. Screwdriver .....</td> <td>12. Brought .....</td> </tr> </table>		1. Envelope .....	2. Skateboard .....	3. Constructing .....	4. Partner .....	5. Biscuit .....	6. Lawnmower .....	7. Deliver .....	8. Recorded .....	9. Coathanger .....	10. Orchestra .....	11. Screwdriver .....	12. Brought .....	Score 0-12 <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>															
1. Envelope .....	2. Skateboard .....																												
3. Constructing .....	4. Partner .....																												
5. Biscuit .....	6. Lawnmower .....																												
7. Deliver .....	8. Recorded .....																												
9. Coathanger .....	10. Orchestra .....																												
11. Screwdriver .....	12. Brought .....																												
<b>FLUENCY - Letter S</b>																													
<p>➤ Say: 'I am going to give you a letter of the alphabet and I would like you to say or write as many different words as you can beginning with that letter, but not names of people or places, or numbers.'</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ If writing, say: 'You will have <b>two</b> minutes. The letter is S.'</li> <li>▪ If speaking, say 'You will have <b>one</b> minute. The letter is S.'</li> </ul> <p>➤ Next the person copies/reads these words aloud.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ If writing, say: 'copy these words as fast as possible. I will time you. Ready? Begin.'</li> </ul> <p>If speaking, say: 'read aloud these words as fast as possible. Before you do this, check that you can read them. I will time you. Ready? Begin.'</p>		<p><i>No. of correct words =</i></p> <p><i>Time to copy/ read aloud =</i></p>																											
<b>Verbal Fluency Index (Vfi) calculation:</b>		Score 0-12 <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>																											
<p>If spoken: Vfi = <math>\frac{60 \text{seconds} - \text{no. of seconds to read aloud words}}{\text{No. of correct words generated}}</math></p> <p>If written: Vfi = <math>\frac{120 \text{seconds} - \text{no. of seconds to copy words}}{\text{No. of correct words generated}}</math></p>		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="3">VFI conversion to score table</th> </tr> <tr> <th>SPOKEN VFI</th> <th>WRITTEN VFI</th> <th>Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>\geq 12.00</math></td> <td><math>\geq 20.00</math></td> <td><b>0</b></td> </tr> <tr> <td>10.00 to &lt; 12.00</td> <td>16.50 to &lt; 20.00</td> <td><b>2</b></td> </tr> <tr> <td>8.00 to &lt; 10.00</td> <td>13.00 to &lt; 16.50</td> <td><b>4</b></td> </tr> <tr> <td>6.00 to &lt; 8.00</td> <td>9.50 to &lt; 13.00</td> <td><b>6</b></td> </tr> <tr> <td>4.00 to &lt; 6.00</td> <td>6.00 to &lt; 9.50</td> <td><b>8</b></td> </tr> <tr> <td>2.00 to &lt; 4.00</td> <td>2.50 to &lt; 6.00</td> <td><b>10</b></td> </tr> <tr> <td>&lt; 2.00</td> <td>&lt; 2.50</td> <td><b>12</b></td> </tr> </tbody> </table>	VFI conversion to score table			SPOKEN VFI	WRITTEN VFI	Score	$\geq 12.00$	$\geq 20.00$	<b>0</b>	10.00 to < 12.00	16.50 to < 20.00	<b>2</b>	8.00 to < 10.00	13.00 to < 16.50	<b>4</b>	6.00 to < 8.00	9.50 to < 13.00	<b>6</b>	4.00 to < 6.00	6.00 to < 9.50	<b>8</b>	2.00 to < 4.00	2.50 to < 6.00	<b>10</b>	< 2.00	< 2.50	<b>12</b>
VFI conversion to score table																													
SPOKEN VFI	WRITTEN VFI	Score																											
$\geq 12.00$	$\geq 20.00$	<b>0</b>																											
10.00 to < 12.00	16.50 to < 20.00	<b>2</b>																											
8.00 to < 10.00	13.00 to < 16.50	<b>4</b>																											
6.00 to < 8.00	9.50 to < 13.00	<b>6</b>																											
4.00 to < 6.00	6.00 to < 9.50	<b>8</b>																											
2.00 to < 4.00	2.50 to < 6.00	<b>10</b>																											
< 2.00	< 2.50	<b>12</b>																											

### EXECUTIVE – Reverse Digit Span

☞ Say: 'I am going to say some numbers and I would like you to say them back to me in reverse order. For example, if I say '2 3 4', you should say '4 3 2'. Let's have a practice. If I say '7 1 9', what would you say?' Stop when person gets both trials of a line wrong. Score total number of trials correct.

Score  
0-12

Trial		Check	Trial		Check
1	2 6		2	5 8	
3	9 3 5		4	4 1 6	
5	7 2 8 4		6	9 5 7 3	
7	6 9 4 2 1		8	8 3 2 5 6	
9	8 1 3 5 7 9		10	3 6 2 7 3 4	
11	1 6 9 3 5 8 6		12	2 3 6 8 4 9 2	

### EXECUTIVE – Alternation

☞ Say: 'I want you to alternate between numbers and letters, starting with 1-A, then 2-B, 3-C, and so on. Please alternate between numbers and letters, in order, without skipping any until I tell you to stop. Let's begin together: 1A, 2B, 3C...'

Score  
0-12

Trial		Check	Trial		Check	Trial		Check	Trial		Check
1	4-D		2	5-E		3	6-F		4	7-G	
5	8-H		6	9-I		7	10-J		8	11-K	
9	12-L		10	13-M		11	14-N		12	15-O	

### FLUENCY - Letter T

☞ Say: 'I am going to give you a letter of the alphabet and I would like you to say or write as many different words as you can beginning with that letter, but not names of people or places, or numbers. This time the word must only be four letters long. No more or less than four letters'

No. of  
correct  
words  
=

- If writing, say: 'You will have **two** minutes. The letter is T.'
- If speaking, say 'You will have **one** minute. The letter is T.'

Time to  
copy/  
read  
aloud  
=

☞ Next the person copies/reads these words aloud.

- If writing, say: 'copy these words as fast as possible. I will time you. Ready? Begin.'

If speaking, say: 'read aloud these words as fast as possible. Before you do this, check that you can read them. I will time you. Ready? Begin.'

#### Verbal Fluency Index (Vfi) calculation:

If spoken:

$$Vfi = \frac{60 \text{seconds} - \text{no. of seconds to read aloud words}}{\text{No. of correct words generated}}$$

If written:

$$Vfi = \frac{120 \text{seconds} - \text{no. of seconds to copy words}}{\text{No. of correct words generated}}$$

#### VFI conversion to score table

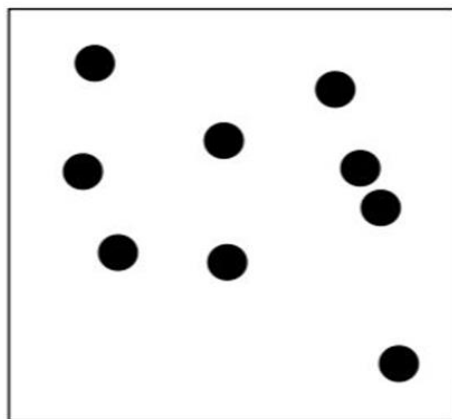
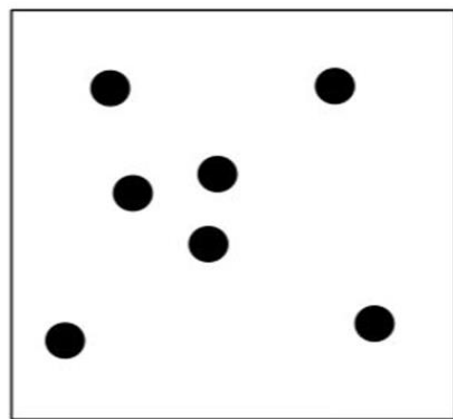
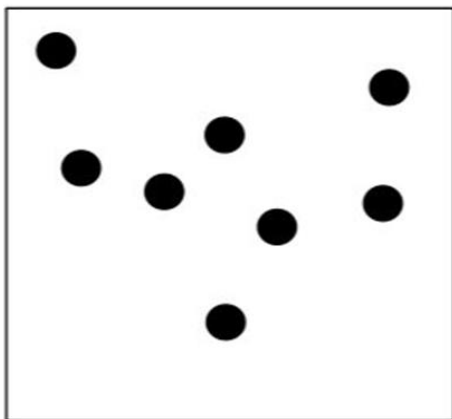
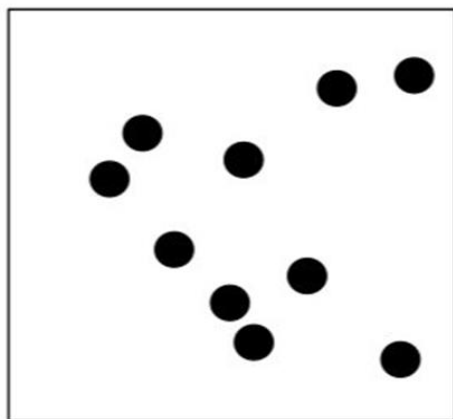
SPOKEN VFI	WRITTEN VFI	Score
≥ 20.00	≥ 27.25	0
16.75 to < 20.00	23.00 to < 27.25	2
13.50 to < 16.75	18.75 to < 23.00	4
10.25 to < 13.50	14.50 to < 18.75	6
7.00 to < 10.25	10.25 to < 14.50	8
3.75 to < 7.00	6.00 to < 10.25	10
< 3.75	< 6.00	12

Score  
0-12

### VISUOSPATIAL – Dot Counting

➤ Say: 'I would like you to count how many dots are in each box, but without pointing to them.'

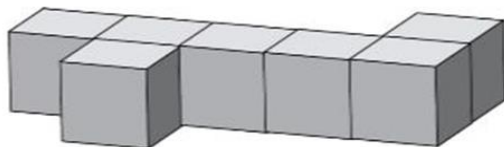
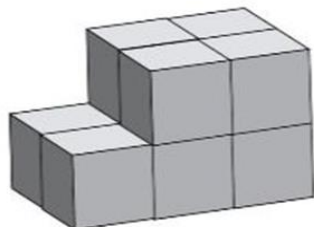
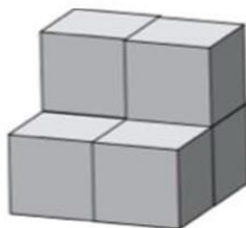
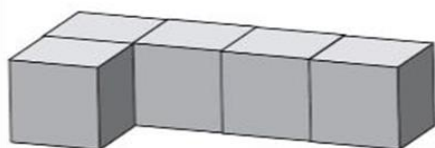
Score  
0-4



### VISUOSPATIAL – Cube Counting

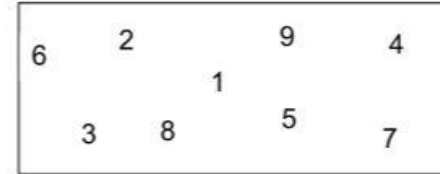
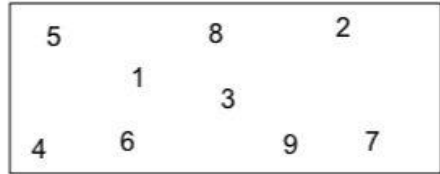
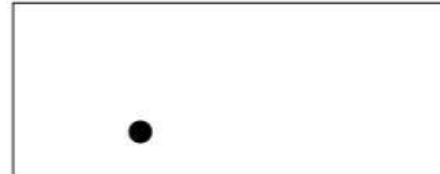
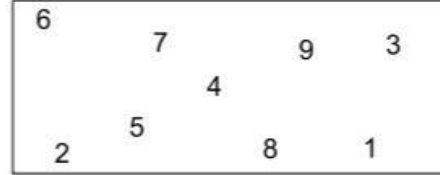
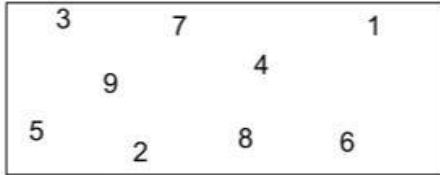
➤ Say: 'How many cubes are in each structure, including the ones you may not be able to see?'

Score  
0-4



### VISUOSPATIAL – Number Location

☞ Say: 'Which number corresponds to the position of the dot?'



Score  
0-4

### EXECUTIVE – Sentence Completion

☞ Say: 'Listen carefully to these sentences and as soon as I have finished reading them, please tell me, or write, a word that finishes the sentence as quickly as possible. For example, 'She was so tired that she went straight to...bed'. Do not score.

1. He phoned up the restaurant to reserve a .....
2. When she got up in the morning, the sun was.....

☞ Say: 'Now I'd like you to do that again, but this time the word you give should not make sense whatsoever in the context of the sentence. It must not be related to the word that actually completes the sentence. For example, 'John cut his hand with the sharp...orange'. If the person does not respond within 20 seconds, move onto the next question.

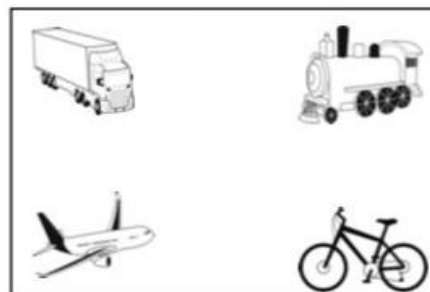
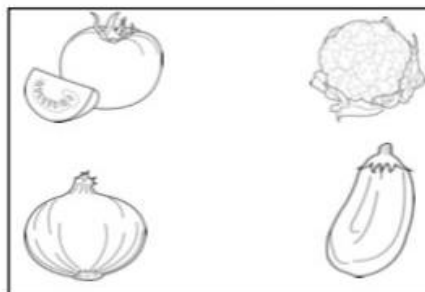
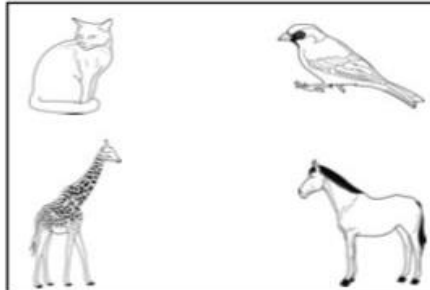
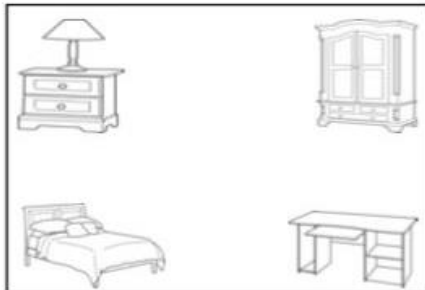
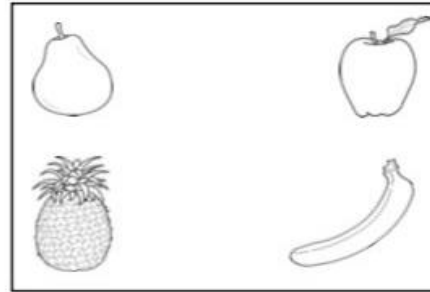
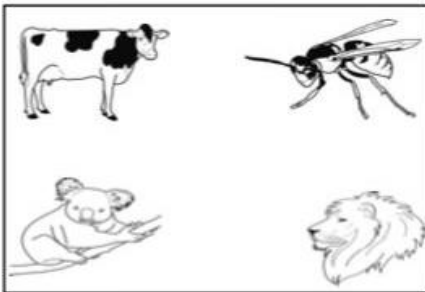
1. The postman knocked on the .....
2. He brought his umbrella with him in case of .....
3. Sally spread her toast with butter and .....
4. John went to the barbers to get his hair .....
5. She dived into the swimming .....
6. They all went to the local café for something to .....

Score  
0-12

Give 2 points for different word, 1 point for related word (e.g. associated or opposite meaning) or 0 points for exact word.

### SOCIAL COGNITION – Part A

➡ Say: 'You are going to see some pictures, one in each corner of a box. You have to choose **which picture you like best**. Either point to or say which picture you like best. Please respond as quickly as possible.' Circle participant's choice.

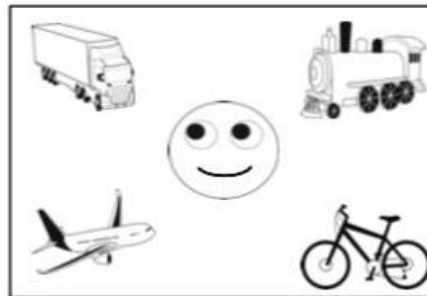
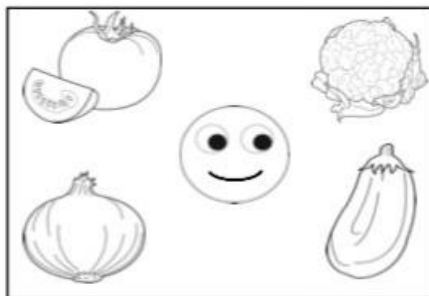
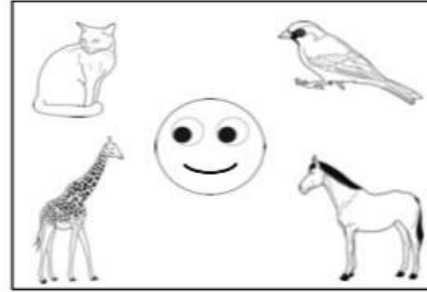
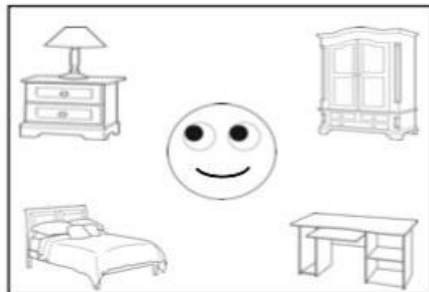
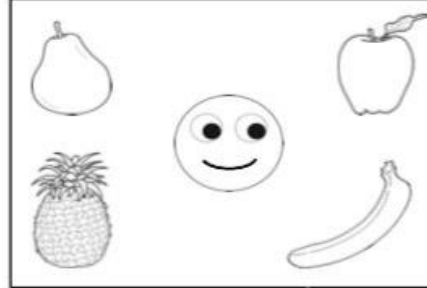
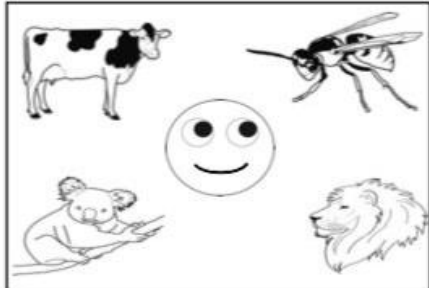




**SOCIAL COGNITION – Part B**

☞ Say: 'You are going to see some pictures, one in each corner of a box. You have to choose **which picture does the face like best**. Either point to or say which picture **the face likes best**. Please respond as quickly as possible.' Circle participant's choice. Correct items = 2 points, error = 1 point, egocentric error = 0 points.

Score  
0-12



**MEMORY – Delayed Recall**

Scoring procedure for retention: obtain delayed recall performance (over page) and, together with immediate recall score, determine percentage retained. Convert percentage retained to Score using table below. If delayed recall = 0, score = 0.

Delayed recall to percentage retained calculation	Percentage retained to score conversion table			
$\frac{\text{(Delayed recall)}}{\text{(Immediate recall score)}} \times 100 = \% \text{ retained}$ $\frac{\text{(.....)}}{\text{(.....)}} \times 100 = \text{.....}\% \text{ retained}$	Percentage retained	Score	Percentage retained	Score
	1-10%	1	51-60%	6
	11-20%	2	61-70%	7
	21-30%	3	71-80%	8
	31-40%	4	81-90%	9
	41-50%	5	91-100+ %	10

☞ Say: 'At the beginning of this interview, I read you a short story. Tell me as much as you can remember from that story'. Mark 1 point for each (either entire or part of) underlined section recalled.

Last Sunday, the annual litter collection took place in Primrose Woods. Forty two people joined in to remove old bicycles and shopping trolleys. Mr Douglas Watt from the woodland project told local reporters that he was very impressed and especially proud of the 17 children who came along.

Delayed recall  
=

Score  
(0-10)

### MEMORY – Delayed Recognition

If all items recalled, skip and score 4. Otherwise ask questions below.

Say: 'Lets see if you can remember anything more about that story. I will ask you some questions, please tell me if they are true or false'.

Circle responses (true or false) and mark 1 point for each item recognised in this section. Use table below to calculate score.

Score  
0-4

Was the story about an event that occurred last Saturday?	T	F	1
Was the event the annual litter collection?	T	F	1
Did this take place in Primrose Woods?	T	F	1
Did they remove old drink cans and sweet wrappers?	T	F	1
Was the man in the story called Mr Watt?	T	F	1
Was his first name 'Thomas'?	T	F	1
Was he from the local council?	T	F	1
Was he especially proud of the children for coming along?	T	F	1

**Recognition to recognition score table**

Number of correct answers	Score
0-4	0
5	1
6	2
7	3
8	4

### SCORES

<b>Language</b>	Naming, Comprehension, Spelling	/28
<b>Verbal Fluency</b>	Fluency Letter S, Fluency Letter T	/24
<b>Executive</b>	Reverse Digit Span, Alternation, Sentence Completion, Social Cognition	/48
<b>ALS-SPECIFIC:</b>		<b>/100</b>
<b>Memory</b>	Immediate recall, Delayed recall score, Delayed recognition	/24
<b>Visuospatial</b>	Dot Counting, Cube Counting, Number Location	/12
<b>ALS NON-SPECIFIC:</b>		<b>/36</b>
<b>ECAS TOTAL SCORE:</b>		<b>/136</b>

**BEHAVIOUR SCREEN – Carer Interview**

☞ Please ask the carer about the following possible behaviours. Symptoms should have occurred repeatedly and not just on one instance, and may have occurred prior to the development of any motor signs. Tick 'Yes', 'No' or 'Don't Know'. If 'Yes', please provide a brief written description. Give one mark for every 'Yes' response (maximum = 10).

<b>A Behavioural disinhibition</b>			
1	Socially inappropriate behaviour, e.g. <i>inappropriate behaviour with strangers</i> <i>criminal behaviour</i>	Y	N DK
2	Loss of manners or decorum, e.g. <i>crude or sexually explicit remarks, jokes or opinions that may be offensive to others</i> <i>lack of response to social cues</i>	Y	N DK
3	Impulsive, rash or careless actions, e.g. <i>new onset gambling, or buying or selling property without regard for consequences</i> <i>giving out personal information inappropriately, e.g. credit card numbers</i>	Y	N DK
<b>B Apathy or inertia</b>			
4	Loss of interest, drive or motivation, e.g. <i>passivity and lack of spontaneity</i> <i>needs prompting to initiate or continue routine activities</i>	Y	N DK
<b>C Loss of sympathy or empathy</b>			
5	Diminished response to other people's needs and feelings <i>Positive rating on this feature should be based on specific examples that reflect a lack of understanding or indifference to other people's feelings, e.g</i> <i>hurtful comments</i> <i>disregard for others' pain or distress</i>	Y	N DK
6	Diminished social interest, interrelatedness, personal warmth or general closeness in social engagement, e.g. <i>coldness</i> <i>lack of eye contact</i>	Y	N DK
<b>D Perseverative, stereotyped, compulsive or ritualistic behaviour</b>			
7	Simple repetitive movements, e.g. <i>tapping, clapping</i> <i>scratching, picking skin or clothing</i> <i>repeating words</i>	Y	N DK
8	Complex, compulsive or ritualistic behaviours, e.g. <i>counting, cleaning rituals, checking</i> <i>collecting, hoarding</i>	Y	N DK

BEHAVIOUR

<b>E Hyperorality and altered food preferences</b>			
9	Altered food preferences, e.g. <i>food fads</i> <i>carbohydrate craving (particularly sweets)</i>	Y	N DK
10	Binge eating or hyperorality, e.g., <i>cramming or continuing to eat despite satiety</i> <i>oral exploration or consumption of inedible objects</i>	Y	N DK
<b>SCORE</b>		<b>TOTAL</b>	<b>/10</b>
<b>SYMPTOMS</b>			
➡ Please tick box if at least one of the symptoms was present in each of the following categories.			
<b>A. Behavioural disinhibition</b>			
<b>B. Apathy or inertia</b>			
<b>C. Loss of sympathy or empathy</b>			
<b>D. Perseverative, stereotyped, compulsive or ritualistic behaviour</b>			
<b>E. Hyperorality and altered food preferences</b>			
<b>ALS Psychosis Screen</b>			
➡ Please ask the carer about the following possible symptoms. Tick 'Yes', 'No' or 'Don't Know'. If 'Yes', please provide a brief written description. Give one mark for every 'Yes' response (maximum = 3).			
1	Has strange and/or bizarre beliefs and behaviours	Y	N DK
2	Hears or sees things that are not there, and/or feels the presence of someone who is not there	Y	N DK
3	Is overly suspicious, and/or feels persecuted	Y	N DK
<b>SCORE</b>		<b>TOTAL</b>	<b>/3</b>
<b>ONSET AND DURATION OF SYMPTOMS</b>			
➡ Please tick or complete box to indicate response.			
<b>1. Do these symptoms represent a CHANGE from the patient's previous behaviour?</b>		Y	N
If yes, did the changes occur:			
a. BEFORE the onset of the disease?		Y	N
b. at the same time as other symptoms?		Y	N
c. AFTER the onset of the disease?		Y	N
<b>2. Do they still persist?</b>		Y	N
<b>3. If not, how long did they last?</b>			

