

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

**Riflessioni medico-legali su di un caso di Sclerosi Laterale Amiotrofica nell'Assicurazione per Invalidità Permanente da Malattia**

**This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/1503231> since 2024-10-17T11:57:58Z

*Terms of use:*

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

**RIVISTA ITALIANA DI MEDICINA LEGALE**

Anno XXVIII Fasc. 3 - 2006

Biagio Solarino - Vincenzo Castaldo  
Giancarlo Di Vella

---

**RIFLESSIONI MEDICO-LEGALI SU DI  
UN CASO DI SCLEROSI LATERALE  
AMIOTROFICA NELL'ASSICURAZIONE  
PER INVALIDITÀ PERMANENTE DA  
MALATTIA**

---

Estratto



Milano • Giuffrè Editore

**RIFLESSIONI MEDICO-LEGALI SU DI UN CASO  
DI SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA  
NELL'ASSICURAZIONE PER INVALIDITÀ PERMANENTE  
DA MALATTIA**

di SOLARINO BIAGIO \*, CASTALDO VINCENZO \*\*  
e DI VELLA GIANCARLO \*

*Parole chiave:* sclerosi laterale amiotrofica, invalidità permanente da malattia, assunzione del rischio

*Key words:* amyotrophic lateral sclerosis; insurance against invalidity, risk bearing

*Introduzione.*

La definizione di «malattia» è tema particolarmente dibattuto in dottrina medico-legale posto che l'ambizioso comune obiettivo che si intende raggiungere sia quello di coniare una definizione univoca per i diversi ambiti di tutela *giuridica* della salute del cittadino [1].

La questione diventa poi particolarmente cogente nell'ambito *assicurativo privato*, laddove acquistano rilievo, ai fini della assunzione del rischio e della fruibilità delle previsioni contrattuali, la individuazione degli eventi oggetto di tutela, lo stato anteriore dell'assicurato e quindi le eventuali patologie preesistenti alla stipula, i processi morbosi denunciati durante il periodo di garanzia e, come desumibile, la determinazione dell'epoca di insorgenza di questi.

\* Sezione di Medicina Legale, DiMIMP, Università degli Studi di Bari, Piazza Giulio Cesare n. 11 - 70125 Bari.

\*\* Direzione Regionale INAIL - Bari.

La «garanzia» prevede l'indennizzo — esclusivamente — della invalidità permanente determinata da malattie conseguenti a patologie insorte successivamente alla stipula contrattuale, escludendo quelle precostituite a tale decorrenza, « ancorché non note all'assicurato ». Ricorrono però fondate riserve sulla congruità di tale clausola atteso che esistono condizioni patologiche nelle quali l'epoca d'insorgenza o non coincide con la comparsa di manifestazioni cliniche, o non può essere determinata con rigore matematico, come ad esempio nelle malattie di natura degenerativa o di origine vascolare. Paradigmatica è la recente osservazione di un paziente affetto da *Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)*, assicurato contro la invalidità permanente da malattia, che ha sollecitato la riflessione sui limiti delle comuni clausole contrattuali e sulla loro inapplicabilità dinanzi a taluni eventi morbigeni per i quali la cronologia della etiopatogenesi non trovi adeguata definizione su basi scientifiche.

#### *Casistica.*

Un uomo di 54 anni, impiegato di concetto nella Pubblica Amministrazione, nel gennaio 2003 stipulò un contratto di mutuo fondiario con un istituto bancario per l'acquisto di un immobile. A tale tipologia di mutuo era correlata, a spese dell'istituto bancario ed a tutela del contraente (anche beneficiario), una copertura assicurativa del rischio di invalidità permanente pari o superiore al 60% « determinata da malattia conseguente a situazione patologica insorta successivamente alla decorrenza della garanzia ».

Il contratto non prevedeva, né fu attuato, un controllo clinico dello stato di salute dell'assicurato né furono richiesti la compilazione di un questionario anamnestico o la esibizione di alcuna certificazione medica. A distanza di due mesi dalla stipula della polizza ed in piena operatività della garanzia, l'assicurato cominciò a lamentare ipostenia e parestesie all'arto inferiore sinistro con difficoltà nella deambulazione. I controlli specialistici prontamente eseguiti attribuirono tali manifestazioni agli effetti della patologia erniaria discale lombare di cui il paziente era portatore, consapevolmente, da circa dieci anni, ancorché non segnalate all'atto del contratto. Persistendo il quadro clinico, invero aggravatosi per l'interessamento anche dell'arto controlaterale, furono eseguiti ulteriori accertamenti al cui esito, ormai a dieci mesi dalla stipula, fu formulata diagnosi di « *Malattia del Motoneurone ad esordio spi-*

nale», confermata in modo definitivo nel corso di altri controlli clinici espletati durante i successivi quattro-cinque mesi.

A motivo di tale diagnosi il paziente fu giudicato *inabile al lavoro*; inoltre fu posto in pensionamento anticipato dall'ente di appartenenza ed ottenne la qualifica di *invalido civile*, con il beneficio della indennità di accompagnamento avendo *necessità di assistenza continua per svolgere gli atti quotidiani della vita*.

L'assicurato inoltrò allora istanza di accesso ai benefici previsti dalle clausole contrattuali sottoscritte a favore della banca mutuataria, che la compagnia respinse con la motivazione che «... *la garanzia... non fosse valida... per le invalidità permanenti determinate da malattie conseguenti a situazioni patologiche insorte anteriormente alla decorrenza della garanzia, ancorché non note all'assicurato, ex art. 6.0 delle CGA*».

In merito l'interessato si adoperò nell'esibire attestazione medica rilasciata da autorevole centro clinico nella quale si affermava che «... *non... fosse... possibile stabilire scientificamente, con criterio patogenetico dimostrato, l'esordio biologico della affezione... e che pertanto fosse prassi consolidata ritenere l'inizio della malattia del motoneurone coincidente con l'esordio dei segni clinici relativi*».

In funzione di tale certificato e del prospettato ricorso all'Autorità Giudiziaria competente, la compagnia assicuratrice richiese un parere tecnico, medico-legale e neurologico, nel corso del quale l'anamnesi patologica comune e remota, risultò priva di riscontri rilevanti, anche per possibili precedenti familiari, risultò ad eccezione della ricorrenza di ernie discali multiple (a sede cervicale e lombare) già note da oltre dieci anni.

La obiettività, rilevata a distanza di due anni dall'epoca di denuncia della malattia (marzo 2003), confermò la ricorrenza del grave deficit motorio degli arti con spiccata ipomiotrofia e necessità di appoggio bipodalico nella deambulazione, nonché la presenza di difficoltà respiratoria di tipo disventilatorio quale espressione della ulteriore evoluzione peggiorativa del quadro clinico.

Sull'esito degli accertamenti strumentali già eseguiti, fu quindi rinnovata la diagnosi di *sclerosi laterale amiotrofica* con compromissione dei motoneuroni a livello spinale e, per le finalità assicurative che avevano reso indifferibile il parere medico-legale, fu ritenuta motivatamente fondata la istanza di beneficio delle previsioni contrattuali di polizza inoltrata dall'assicurato.

*Discussione.*

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è patologia neurodegenerativa ad evoluzione infausta, conosciuta anche come «Morbo di Lou Gehrig», «malattia di Charcot» o «malattia del motoneurone», che colpisce il primo ed il secondo motoneurone, cioè le cellule nervose cerebrali e del midollo spinale deputate alla innervazione della muscolatura volontaria. Non è raro il coinvolgimento dei motoneuroni del tronco-encefalo (forme bulbari) con comparsa di disturbi della deglutizione, dell'articolazione della parola, della respirazione [2-3].

Sebbene il sistema motorio sia il principale target di questa malattia, recenti contributi di letteratura hanno segnalato la possibile associazione della degenerazione neuronale al deterioramento cognitivo di varia entità clinica [4]. La malattia comprende due forme principali: quella sporadica, che rappresenta il 90% dei casi, e quella familiare, quest'ultima verosimilmente correlata a deficit funzionale dell'enzima superossido dismutasi zinco-rame [4].

La maggior parte dei pazienti affetti da SLA ha un'età compresa fra i 40 ed i 70 anni, con picco maggiore intorno ai 50 anni, e prevalenza nei soggetti di sesso maschile.

La lesione neurologica paradigmatica, accertata con risonanza magnetica in vivo, è la perdita di cellule nervose nelle corna anteriori del midollo spinale e nei nuclei motori della parte inferiore del tronco [5-6]. La morte di queste cellule avviene gradualmente, nel corso di mesi o, anche, anni.

Durante tale periodo i motoneuroni ancora presenti compensano, in parte, le funzioni di quelli distrutti. Sin quando la perdita progressiva dei motoneuroni supera le capacità residue di adattamento, la malattia si manifesta sul piano clinico come progressiva paralisi motoria, pur persistendo le funzioni cognitive, sensoriali, sessuali e sfinteriali.

Osservazioni epidemiologiche sull'individuazione di possibili fattori eziopatogenetici hanno avuto esito discordante. Altrettanto privo di significato è risultato lo studio sul possibile ruolo di eventuali fattori sociodemografici [7-8]. Suggestiva, invece, sebbene ancora oggetto di attenta verifica, è l'ipotesi dell'incremento del rischio di ammalare di SLA negli sportivi dediti al gioco del calcio [9], o nei militari che hanno preso parte ad eventi bellici [10], nei quali è preso in considerazione l'intervento di tossici esogeni, quali: il ricorso a

pratiche o sostanze dopanti nei primi e le contaminazioni radioattive del materiale balistico nei secondi.

Non trovano invece correlazione causale con la *SLA* la pratica di attività fisiche quotidiane [11] e la esposizione all'azione di ionizzazione radio-indotta [12].

La letteratura di merito non è dunque in grado di offrire una esauriente spiegazione della etiopatogenesi della malattia, né delle ragioni di una così selettiva degenerazione in danno del motoneurone. Ricorrono teorie che riconducono la noxa patogena ad alterazioni della biochimica della permeabilità di membrana per i canali del calcio [13] o delle attività indotte dagli aminoacidi neurotrasmettitoriali (come il Glutammato) o delle reazioni ossidative per disfunzioni mitocondriali [14-15]. Sorprendentemente alcuni studi hanno documentato come la patologia non sia solo un processo passivo (degenerazione e morte cellulare) ma anche attivo stimolando la migrazione e la proliferazione cellulare [16].

In accordo con i protocolli internazionali, la diagnosi di *SLA* si basa essenzialmente su reperti clinici (coinvolgimento del primo e secondo motoneurone in tre regioni spinali o a livello bulbare e a due livelli spinali) ed elettromiografici (aumento di ampiezza e durata del potenziale di unità motoria e presenza di potenziali di fibrillazione) [17].

Per le difficoltà insite nella formulazione diagnostica, è raccomandata l'osservazione clinica a lungo termine del paziente [18]. I sintomi iniziali, infatti, sono spesso così impercettibili da essere ignorati o sottostimati, potendo molto variare da un individuo all'altro. Tuttavia, la progressiva ipostenia nei movimenti volontari costituisce il denominatore comune.

Nella maggior parte dei casi il deficit anatomico-funzionale esordisce a livello dei muscoli delle estremità (mani, piedi, braccia e/o gambe), limitando il paziente nelle capacità di presa degli oggetti, che tendono quindi a sfuggire, o nella deambulazione, che appare impacciata, con ovvi riflessi sulla esecuzione in autonomia degli atti quotidiani della vita (igiene personale, vestizione, ecc.).

La *SLA* può altresì manifestarsi con dislalia, difficoltà alla masticazione ed alla deglutizione, nonché con ipertono spastico, fascicolazioni e crampi muscolari. L'interessamento dei muscoli respiratori sarà svelato dalla evidenza di dispnea dopo modesto impegno funzionale e di difficoltà al riflesso della tosse.

I dati di letteratura disponibili denotano l'ampia eterogeneità delle ipotesi etiopatogenetiche formulate e lasciano prospettare il concorso tra loro di diversi fattori, sia nel determinismo della patologia, come nelle modalità dell'esordio clinico, nella rapidità dell'evoluzione e nella entità della sintomatologia [19-20].

È stata prospettata una reciproca influenza tra modificazioni *geneticamente indotte* e manifestazione clinica della malattia, desumendo che la suscettibilità del motoneurone all'azione di vari fattori possa dipendere da situazioni biologiche geneticamente determinate [21-22].

A conferma di questa ipotesi, lo studio della *forma familiare* condotto su tre famiglie nelle quali, nel corso di 6 generazioni, ventotto soggetti avevano manifestato la malattia ha mostrato una estremamente ampia variabilità sia nell'esordio che nella rapidità della evoluzione della patologia stessa [23]. Particolare risalto è stato recentemente attribuito al possibile ruolo patogeno della neurotossina prodotta da « clostridial species residing in gut », dotata di proprietà morbigene (SLA) negli individui predisposti [24].

La malattia, ancorché contrastata dalla terapia disponibile (essenzialmente rappresentata dal *Riluzolo*: agente glutammatergico che rallenta la progressione e prolunga di mesi la sopravvivenza dei malati) conduce all'*exitus* in pochi anni, sostanzialmente per complicanze respiratorie; la prognosi *quoad vitam* è mediamente stimata in tre anni dall'esordio dei primi sintomi, o di quasi due dalla definizione della diagnosi [25].

Una ricerca condotta su 1200 pazienti in dodici anni ha rivelato intervalli di 14,4 + 9,3 mesi (min 1,4 - max 76 mesi) quale tempo medio intercorso tra i primi sintomi ed il primo esame specialistico. Osservazioni sulla sopravvivenza riportano valori pari al 78% ad un anno dalla diagnosi, al 56% a ventiquattro mesi ed al 32% dopo quattro anni [26-27]. A fronte di tali riscontri, una recente segnalazione ha illustrato una storia di SLA datata oltre diciannove anni ed acclarata del tutto occasionalmente a posteriori a seguito di un accertamento autoptico [28].

Suscita dunque non poche perplessità la disamina delle condizioni generali della polizza assicurativa sul rischio *invalidità permanente da malattia*, se le previsioni contrattuali sono rapportate alla valutazione della malattia del motoneurone.

Le clausole previste, che si connotano della ambiziosa pretesa di poter ricondurre qualunque patologia ad un preciso, inequivoco,

individuabile e dimostrabile esordio clinico-patogenetico, appaiono inadeguate e sostanzialmente inapplicabili al cospetto di molte patologie a carattere cronico-degenerativo, a genesi multifattoriale, spesso risultante dalla combinazione di fattori individuali, geneticamente determinati, ambientali ed esogeni.

Infatti, in queste condizioni è evidentemente arduo circoscrivere in un preciso momento storico della vita dell'assicurato la insorgenza della malattia, specie ove sussistano le richiamate incertezze interpretative scientifiche nella etiopatogenesi e sulla evidenza delle manifestazioni cliniche.

In dottrina la « situazione patologica » è definita, in modo piuttosto univoco, quale precoce alterazione anatomo-tissutale da cui origina il processo morboso che successivamente si rende manifesto (malattia) con la sua oggettività clinica.

Punto nodale della questione resta pertanto la possibilità di dimostrare, o escludere, con « sufficiente certezza » le preesistenze patologiche indipendentemente dal fatto che queste abbiano dato evidenti manifestazioni cliniche di sé [29]. Il giudizio medico-legale di *non indennizzabilità* della patologia, fondato sulla presunzione della preesistenza, non può pertanto essere espresso in termini di « possibilità » o di « probabilità » ma deve necessariamente essere articolato attraverso un ragionamento scientifico coerente, oltre che metodologicamente corretto, nel rispetto degli interesse delle parti contraenti.

Quindi, a motivo della peculiare aleatorietà sia delle manifestazioni sintomatologiche, che, soprattutto, delle precoci alterazioni cellulari, la malattia del motoneurone appare paradigmatica della inapplicabilità di tali clausole e conseguentemente meritevole della tutela prevista in polizza.

La clausola che esclude dalla tutela le patologie asintomatiche, ma « insorte » dopo la stipula del contratto assicurativo, trova evidentemente la sua *ratio* nella necessità delle compagnie di cautelarsi nei confronti degli assicurati nei quali il rischio, oggetto del contratto, di fatto si sia già manifestatamente realizzato [30].

Appare allora quanto meno contraddittoria la posizione di quella compagnia che, da un lato, alla stipula del contratto, non assuma l'onere di accertare la ricorrenza di situazioni patologiche preconstituite e, in seguito, la affermi e la sostenga senza dimostrazione alcuna; in altri termini senza provare la pregressa conoscenza di condizioni patologiche, assunte come presenti sul piano clinico, la consideri di per sé preesistente, evitando così il carico degli oneri de-

rivanti dalla semplice dichiarazione di « non conoscenza » da parte dell'assicurato.

A titolo esemplificativo, è di tutta evidenza che in un soggetto con stenosi calcifica aortica *sintomatica*, la « preesistenza patologica » rappresenterebbe già la « certezza », e non il rischio, dell'evento « malattia » da assicurare [31]. Solo in quest'ottica la « fiscalità » delle clausole contrattuali troverebbe una sua giustificazione, mirata al ridimensionamento di un ipotetico fenomeno di abuso della tutela contrattuale privatistica in questione. L'applicazione in modo eccessivamente rigoroso di tale clausola porterebbe tuttavia a non garantire tutte quelle affezioni le cui alterazioni anatomico-tissutali, rilevabili eventualmente ed esclusivamente mediante esami strumentali, potrebbero manifestarsi anche a distanza di tempo: ipotesi questa paradossalmente applicabile all'infarto del miocardio ove si ventilassero preesistenze coronarosclerotiche ancorché del tutto asintomatiche [32-33].

In tal caso il principio di « non notorietà » dell'alterazione anatomico-funzionale sottesa alla malattia risulterebbe certamente iniquo nei confronti degli assicurati e la distinzione fra malattia ed sua modificazione antecedente a livello cellulare risulterebbe elemento pretestuoso e, ove utilizzato, potrebbe assumere il carattere di clausola « vessatoria » per escludere proprio quelle malattie dalle cui conseguenze ci si vuole cautelare stipulando il contratto in esame.

La riflessione indotta dal caso osservato sottolinea l'utilità dell'accertamento medico preliminare alla stipula da parte delle compagnie assicurative, anche per il tramite di un semplice questionario anamnestico che, ancorché evidentemente non sempre risolutivo, offrirebbe possibilità di « valutare » ed eventualmente di « selezionare-calibrare » il rischio da assicurare [34].

Come affermato da autorevole dottrina la *notorietà dello stato anteriore* consentirebbe alle parti contraenti maggior chiarezza *sul rischio effettivamente assicurato* e, conseguentemente, permetterebbe l'equa applicabilità delle clausole contrattuali oggetto sovente di accorata diatriba [35].

#### *Ringraziamenti.*

Gli Autori desiderano ringraziare il prof. Antonio dell'Erba, Maestro di Medicina Legale, per i preziosi suggerimenti donati con la consueta ed impareggiabile disponibilità.

## RIASSUNTO

Il concetto di malattia in ambito medico-giuridico è frequentemente oggetto di appassionati confronti da parte di autorevole dottrina posto che l'ambizioso obiettivo che si intende raggiungere sia quello di coniare una definizione univoca per i diversi ambiti di tutela della salute. Tale problematica appare particolarmente rilevante nell'ambito delle garanzie per la invalidità permanente da malattia in quelle circostanze nelle quali la distinzione fra « situazione patologica » e malattia clinicamente espressa sia di difficile soluzione. Gli Autori, partendo dalla osservazione clinica di un assicurato affetto da sclerosi laterale amiotrofica, manifestatasi a breve distanza di tempo dopo la stipula di una polizza assicurativa, analizzano gli aspetti medico-legali inerenti le clausole contrattuali che escludono la forma di garanzia dinanzi a stati di « *invalidità permanenti determinate da malattie conseguenti a situazioni patologiche insorte anteriormente alla decorrenza della garanzia ancorché non note all'assicurato* ». Ne rinvergono la inadeguatezza e la inapplicabilità di certe determinazioni contrattuali nel caso di malattie ad etiopatogenesi multifattoriale, non circoscrivibili cronologicamente su basi scientifiche e, pertanto, sostanzialmente inique nei confronti degli assicurati.

## SUMMARY

The concept of illness as viewed by legal medicine purposes is often discussed in literature in an attempt to achieve a definition covering all the aspects in the Italian healthcare system. This matter is particularly significant as it relates to insurance against permanent disability that is offered by typical assurance companies where the understanding of pathology and symptoms has great relevance. In fact, the time of injury does not always correlate with the onset of symptoms, therefore causing a strong debate among the parties of the contract. The Authors report the history of a man who suffered from amyotrophic lateral sclerosis and whose symptoms escalated a few months after the insurance policy was taken out, so the Company denied any benefits to him. Contractual terms are reviewed regarding the clause excluding the insurance benefits in the event of disability that was present before the insurance policy was signed. The pitfalls of disability insurance contracts are discussed as they relate to illnesses for which there is insufficient scientific evidence that is useful for defining the exact the timing of the pathology.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] BARNI M., *Sul significato anche assicurativo di malattia*, Resp. Civ. e Prev., 874, 1999.
- [2] ROWLAND L.P., SHNEIDER N.A., *Amyotrophic lateral sclerosis*, N. Engl. J. Med. 31 (344), 1688, 2001.
- [3] LOMEN-HOERTH C., MURPHY J., LANGMORE S., KRAMER J.H., OLNEY R.K., MILLER B., *Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal?* Neurology, 60, 1094, 2003.

- [4] RINGHOLZ G.M., APPEL S.H., BRADSHAW M., COOKE N.A., MOSNIK D.M., SCHULZ P.E., *Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS*, Neurology, 65, 586, 2005.
- [5] VICTOR M., ROPPER A.H., *Adams e Victor. Principi di Neurologia*, Mc Graw-Hill, Milano, 1110, 2002.
- [6] PIORO E.P., ANTEL J.P., CASHMAN N.R., ARNOLD D.L., *Detection of cortical neuron loss in motor neuron disease by proton magnetic resonance spectroscopic imaging in vivo*, Neurology, 44, 1933, 1994.
- [7] PIEMONTE AND VALLE D'AOSTA REGISTER FOR AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (PARALS), *Incidence of ALS in Italy: evidence for a uniform frequency in Western countries*, Neurology, 56, 239, 2001.
- [8] LOGROSCINO G., BEGHI E., ZOCCOLELLA S., PALAGANO R., FRADDOSIO A., SIMONE I.L., LAMBERTI P., LEPORE V., SERLENGA L., *Slap registry. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study*, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 76 (8), 1094, 2005.
- [9] BELLI S., VANACORE N., *Proportionate mortality of Italian soccer players: is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease?*, Eur. J. Epidemiol., 20 (3), 237, 2005.
- [10] HALEY R.W., *Excess incidence of ALS in young Gulf War veterans*, Neurology, 61, 750, 2003.
- [11] VELDINK J.H., KALMIJN S., GROENEVELD G.J., TITULAER M.J., WOKKE J.H., VAN DEN BERG L.H., *Physical activity and the association with sporadic ALS*, Neurology, 64, 241, 2005.
- [12] WATE R., TAKAHASHI S., ITO H., KUSAKA H., KUBOTA Y., SUETOMI K., SATO H., OKAYASU R., *Radio-sensitivity of the Cells from Amyotrophic Lateral Sclerosis Model Mice Transfected with Human Mutant SOD1*, J. Radiat. Res., 46 (1), 67, 2005.
- [13] OFFEN D., HALEVI S., ORION D., MOSBERG R., STERN-GOLDBERG H., MELAMED E., ATLAS D., *Antibodies from ALS patients inhibit dopamine release mediated by L - type calcium channels*, Neurology, 51 (4), 1100, 1998.
- [14] MANFREDI G., XU Z., *Mitochondrial dysfunction and its role in motor neuron degeneration in ALS*, Mitochondrion, 5 (2), 77, 2005.
- [15] FINSTERER J., *Lactate stress testing in sporadic amyotrophic lateral sclerosis*, Int. J. Neurosci., 115 (4), 583, 2005.
- [16] CHI L., KE Y., LUO C., LI B., GOZAL D., KALYANARAMAN B., LIU R., *Motor Neuron Degeneration Promotes Neural Progenitor Cell Proliferation, Migration and Neurogenesis in the Spinal Cords of ALS Mice*, Stem Cells 11, 2005.
- [17] SOCIAL SECURITY ADMINISTRATION, *Revised medical criteria for evaluating amyotrophic lateral sclerosis. Final rules*, Fed. Regist., 68 (167), 51689, 2003.
- [18] NETTER F.H., *Atlante di Anatomia e Fisiopatologia Clinica Sistema Nervoso*, Origgio (VA), Novartis Edizioni, 210, 1999.
- [19] ADAMEK D., TOMIK B., PICHOR A., KALUZA J., SZCZUDLIK A., *The heterogeneity of neuropathological changes in amyotrophic lateral sclerosis. A review of own autopsy material*, Folia Neuropathol, 40 (3), 119, 2002.
- [20] WICKLUND M.P., *Amyotrophic lateral sclerosis: possible role of environmental influences*, Neurol. Clin., 23 (2), 461, 2005.
- [21] KUNER R., GROOM A.J., BRESINK I., KORNAU H.C., STEFOVSKA V., MULLER G., HARTMANN B., TSCHAUNER K., WAIBEL S., LUDOLPH A.C., IKONOMIDOU

- C., SEEBURG P.H., *Late-onset motoneuron disease caused by a functionally modified AMPA receptor subunit*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 102 (16), 5826, 2005.
- [22] WICKLUND M.P., *cit.*, 20.
- [23] CERONI M., MALASPINA A., POLONI T.E., ALIMONTI D., ROGNONI F., HABGOOD J., IMBESI F., ANTONELLI P., ALFONSI E., CURTI D., DEBELLEROCHE J., *Clustering of ALS patients in central Italy due to the occurrence of the L84F SOD1 gene mutation*, Neurology 53, 1064, 1999.
- [24] LONGSTRETH W.T. JR., MESCHKE J.S., DAVIDSON S.K., SMOOT L.M., SMOOT J.C., KOEPEL T.D., *Hypothesis: a motor neuron toxin produced by a clostridial species residing in gut causes ALS*, Med. Hypotheses, 64, 1153, 2005.
- [25] KATO S., KATO M., ABE Y., MATSUMURA T., NISHINO T., AOKI M., ITOYAMA Y., ASAYAMA K., AWAYA A., HIRANO A., OHAMA E., *Redox system expression in the motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): immunohistochemical studies on sporadic ALS, superoxide dismutase 1 (SOD1)-mutated familial ALS, and SOD1-mutated ALS animal models*, Acta Neuropathol (Berl), 110 (2), 101, 2005.
- [26] HAVERKAMP L.J., APPEL V., APPEL S.H., *Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction*, Brain, 118, 707, 1995.
- [27] MILLUL A., BEGHI E., LOGROSCINO G., MICHELI A., VITELLI E., ZARDI A., *Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry*, Neuroepidemiology, 25 (3), 114, 2005.
- [28] TSUCHIYA K., SANO M., SHIOTSU H., AKIYAMA H., WATABIKI S., TAKI K., KONDO H., NAKANO I., IKEDA K., *Sporadic amyotrophic lateral sclerosis of long duration mimicking spinal progressive muscular atrophy exists: additional autopsy case with a clinical course of 19 years*, Neuropathology, 24 (3), 228, 2004.
- [29] FIORI A., *Problemi medico-legali dell'assicurazione privata contro le malattie*, Atti XI Conv. Naz. Associazione Italiana dell'Assicurazione Vita, Bologna, 11, 1985.
- [30] UMANI RONCHI G., *Le Polizze integrative del Servizio Sanitario Nazionale*, Jura Med. 1, 69, 1990.
- [31] FIORI *cit.*, 29.
- [32] LUVONI R., RONCHI E., MANGILI F., *Guida alla Valutazione Medico-Legale dell'invalidità permanente da malattia nell'assicurazione privata*, Giuffrè Editore Milano, 1992, 53-54.
- [33] MARTELLI L., MASTROROBERTO L., MINARINI A., *Lo stato anteriore nel contratto assicurativo privato per invalidità permanente da malattia*, Riv. It. Med. Leg., 1988, 136-144.
- [34] LUVONI R. et al *cit.*, 32.
- [35] MARTELLI L. et al *cit.*, 33.