

rivista della società italiana di psico - neuro - endocrino - immunologia diretta da Francesco Bottaccioli

PNEI NEWS

I NUOVI SAPERI DELLA SCIENZA E DELLA SALUTE

IL FIGLIO CHE NON VIENE

L'Italia ha i più bassi tassi
di natalità del mondo per cause
sociali, culturali e assistenziali



PNEI - rivista bimestrale - n. 4/5 - anno VII - Luglio Ottobre 2013

SPECIALE PREMIO ADER

SOMMARIO

PNEINEWS - n° 4/5 Anno 2013

www.sipnei.it

EDITORIALE

3 LA PNEI È SCIENZA AVANZATA, NON METAFISICA Francesco Bottaccioli

INTERVISTA A colloquio con Linda Carlson

4 LA MEDITAZIONE, UN VALIDO AIUTO ALLE PERSONE CON CANCRO Paola Emilia Cicerone

I rigorosi studi della psicooncologa canadese che da 15 anni organizza gruppi di meditazione Mindfulness per malati di cancro, hanno convinto anche i più scettici sui positivi effetti della meditazione praticata dai pazienti oncologici.

NEUROSCIENZE Invecchiamento

6 IL CERVELLO CHE INVECCHIA...CHE STRESS! Andrea Minelli

È assodato che lo stress cronico aumenta la vulnerabilità del cervello che invecchia, ma altri fattori psico-sociali e comportamentali possono esercitare un'influenza positiva, rendendo più resistente il cervello agli inevitabili danni collegati all'età.

DOSSIER Il figlio che non viene

10 IL FATTORE FEMMINILE - IL FATTORE MASCHILE M.Risi - A. Delbarba

13 LE TECNICHE DI PROCREAZIONE ASSISTITA DANNO RISULTATI VARIABILI. FORSE LA TECNICA NON BASTA. Stefania Iaccarino

Nel 1978 nacque Louise Brown, la prima neonata concepita "in provetta". Da allora circa cinque milioni di bambini sono nati da tecniche di fecondazione medicalmente assistite. In Italia la percentuale media di successo va dall'11% al 26% dei casi a seconda della tecnica impiegata.

15 UN CASO DI INFERTILITÀ INSPIEGATA. LO SGUARDO DALLO PSICOLOGO Antonella Palmisano

Quando il trauma di una violenza, nascosta a tutti, ostruisce il normale funzionamento della fisiologia femminile.

17 TERAPIA INTEGRATA DELL'INFERTILITÀ: LA DONNA Marina Risi

I medici clinici hanno ormai delegato completamente alle pratiche dei centri di PMA la gestione della donna infertile, centri che seguono protocolli di tecniche standard e che spesso tengono in poco conto la complessità della persona e che non usano tutte le possibilità di cura.

18 TERAPIA INTEGRATA DELL'INFERTILITÀ: L'UOMO Andrea Delbarba

19 LA MEDICINA TRADIZIONALE CINESE A SOSTEGNO DELLA FERTILITÀ Franco Cracolici, Chiara Riviello

LIBRI

21 LA PSICOTERAPIA VISTA DALLA PNEI: UNO SGUARDO INTEGRATO BASATO SUI DATI DELLA RICERCA David Lazzari

22 DUE VIE PER LA MEDICINA Francesco Bottaccioli

SPECIALE La gestione integrata dello stress

23 LA PRIMA EDIZIONE DEL PREMIO ADER David Lazzari

24 LO STRESS IN PAZIENTI SOTTOPOSTI AD INTERVENTO DI CHIRURGIA SPINALE Letizia Ferrante

29 UN INTERVENTO INTEGRATO IN UN CASO CLINICO GRAVE E COMPLESSO Michela Palermo

34 FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA DONNA IN ETÀ PERI-MENOPAUSALE Cristina Zalateo

39 CONGRESSI



PNEINEWS. Rivista bimestrale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinologia.

Direttore Responsabile
Francesco Bottaccioli - bottac@iol.it

Hanno collaborato a questo numero
Francesco Bottaccioli, Paola Emilia Cicerone, Franco Cracolici, Andrea Delbarba, Letizia Ferrante, Stefania Iaccarino, David Lazzari, Michela Palermo, Antonella Palmisano, Marina Risi, Chiara Riviello, Cristina Zalateo

Illustrazione di copertina
Margherita Allegri - www.margheallegri.com

Impaginazione e grafica
Argento e China - www.argentoehina.it

Stampa
Fina Estampa - www.finaestampa.it

Registrazione
Autorizzazione del Tribunale Bologna n° 8038 del 11/02/2010

Redazione
Via Lancisi, 31 - 00161 Roma

ABBONAMENTO E INFORMAZIONI
Il costo dell'abbonamento per ricevere 6 numeri di PNEINEWS è di 25 euro, in formato elettronico (Pdf) 18 euro. Per i soci SIPNEI l'abbonamento in formato elettronico è compreso nella quota annuale. L'abbonamento cartaceo per i soci SIPNEI è scontato a 20 euro.

Il versamento va eseguito a favore di SIPNEI
Intesa San Paolo Ag. 16 viale Parioli 16/E
IBAN IT 90 B 03069 05077 10000000203
specificando la causale.

Per informazioni: segreteria.sipnei@gmail.com
Per le modalità di abbonamento visita www.sipnei.it

La meditazione, un valido aiuto alle persone con cancro

A colloquio con Linda Carlson, docente di psico-oncologia all'Università di Calgary e relatrice al prossimo Congresso Internazionale di Brescia

Paola Emilia Cicerone - Giornalista scientifica

I rigorosi studi della psicooncologa canadese hanno convinto anche i più scettici sui positivi effetti della meditazione praticata dai pazienti oncologici. La psicologa canadese, che da 15 anni organizza gruppi di meditazione Mindfulness per malati di cancro, esporrà ampiamente le sue ricerche nel corso del convegno internazionale *L'intreccio Stress mente e Cancro*, organizzato da SIPO e SIPNEI che si terrà a Brescia dal 21 al 23 novembre.

Abbiamo colto l'occasione per anticipare alcuni dei temi del convegno e farci raccontare il suo percorso professionale. A partire dalla nascita del suo interesse per la meditazione. "L'ho scoperta quasi per caso, frequentando un gruppo di meditazione durante l'Università", racconta la psicologa, "ho cominciato a praticare ogni settimana, poi mi sono interessata allo yoga e contemporaneamente ho cominciato a studiare psiconeuroendocrinoimmunologia".

La decisione di dedicarsi alla psico-oncologia è nata durante l'internato con Michael Speca: ne è nata una collaborazione che continua ancora oggi e che ha portato alla stesura di un manuale a quattro mani intitolato *Mindfulness Based Cancer recovery*. E un interesse per la meditazione come strumento terapeutico e come pratica individuale, che ha segnato la vita di questa grintosa ricercatrice con una faccia da ragazzina e un sorriso gentile. "Per anni ho meditato regolarmente, adesso che ho due bambini piccoli - 3 e 5 anni - e continuo a lavorare, ho una pratica meno regolare", spiega, "Ma riesco comunque a mantenere in modo informale l'atteggiamento suggerito dalla *mindfulness*, ad essere presente e ad osservarmi".

Proprio questa presenza mentale è il cuore della pratica - "potremmo definirla come una coscienza non giudicante nel momento", suggerisce Carlson - resa popolare da Jon Kabat Zinn, fondatore e direttore della Clinica per la riduzione dello stress presso l'Università del Massachusetts. Che ha trovato il modo per riproporre alcune delle tecniche della meditazione orientale sotto la forma di programmi di riduzione dello stress e che continua a formare i terapeuti - psicologi infermieri medici - che gestiscono i corsi: "Per insegnare *mindfulness* serve un'esperienza personale di meditazione e un training specialistico, che noi abbiamo fatto direttamente con Kabat Zinn" spiega Carlson. "Il resto si impara facendo esperienza con i gruppi".

In termini più olistici la *mindfulness* ha a che vedere con la crescita personale, con la capacità di fronteggiare l'impermanenza, il "non sé": "facciamo un passo indietro e proviamo a pensare a cosa rappresenta il cancro per un malato: l'incertezza, il non sapere cosa succederà, la perdita di controllo,

il non poter fare niente e poi la paura dell'ignoto e della morte" sintetizza Carlson "La *mindfulness* aiuta a controllare la paura e permette di affrontare un po' alla volta le emozioni".

La meditazione può essere utile a tutta la galassia delle malattie oncologiche

Con risultati che confermano, se ce ne fosse ancora bisogno, che non ha senso pensare a una netta separazione tra corpo e mente. "Ogni stato del corpo è anche uno stato della mente", spiega Carlson "dobbiamo solo lavorare per



individuare le corrispondenze: sappiamo già molto, per esempio, degli effetti dello stress sul sistema immunitario. Ora stiamo cercando di capire se gli interventi psicosociali possono modificare i processi biologici legati al cancro, per esempio limitare i danni al Dna oppure l'angiogenesi.

Ne sappiamo ancora troppo poco, così come non sappiamo se queste terapie influiscano sulla sopravvivenza". Mentre i risultati sul benessere e sulla qualità della vita sono incontrovertibili.

Per questo Linda Carlson mette l'accento su quello che definisce "il sesto parametro vitale", il *distress*: un termine che sintetizza i problemi con cui devono fare i conti i pazienti oncologici. "E' importante analizzare il disagio di ogni singolo paziente - ansia o problemi pratici, disturbi legati alla terapia problemi familiari o altro ancora - in modo da indirizzarlo ai servizi che possono essergli più utili", spiega la psicologa.

Quello della malattia oncologica è un universo variegato con dei dati comuni: la presenza mentale e la serenità garantite dalle pratiche meditative possono essere utili a tutti".

Gli studi più noti di Linda Carlson riguardano donne malate di cancro al seno, "perché si tratta di una patologia diffusa, ci sono molte pazienti, e molti fondi disponibili per la ricerca", spiega la psicologa "senza dimenticare che le donne sono particolarmente interessate a questo tipo di terapie". Ma si fa ricerca anche su altre forme di tumore, e la pratica della consapevolezza può essere di aiuto in modo diverso e in fasi diverse della malattia: "per esempio ai pazienti che sono alle prese con i trattamenti, gli aghi, le analisi, una serie di impegni che sovvertono la normalità della vita". E che hanno bisogno di tenere sotto controllo i sintomi della malattia o delle terapie, il dolore o l'insonnia, "un problema particolarmente sentito, che sappiamo di poter trattare in modo efficace con la *mindfulness*".

Ci sono poi programmi dedicati ai *long term survivors*, ai pazienti sempre più numerosi che combattono con successo: "la *mindfulness* aiuta a superare i disturbi causati dalla malattia e dalle terapie, ma soprattutto a vincere la paura di ricadute, che per queste persone è il problema più serio", prosegue Carlson. Mentre si sta lavorando sulla possibilità di adattare gli esercizi ai giovanissimi, per i quali potrebbe essere difficile accostare le modalità classiche di questa meditazione. "Ma parlando in termini generali non c'è un tipo di paziente particolarmente adatto", osserva Carlson. Chi sceglie di praticare *mindfulness* - e sono sempre di più a farlo, spesso indirizzati da oncologi e medici - riesce sempre a trarne dei benefici. "Non tutti trasformano radicalmente la propria vita", osserva la psicologa, "ci sono persone che poi continueranno a meditare, per altri l'esperienza si chiude una volta superata l'emergenza. Però resta comunque un segno, l'atteggiamento nei confronti della vita si modifica, si impara a non aggredire i problemi. E c'è anche chi torna dopo anni perché è sorto un nuovo problema o semplicemente perché vuole fare il punto e riprendere il lavoro".

A dimostrare la flessibilità di queste tecniche, d'altronde, c'è la possibilità di organizzare corsi via internet, "particolarmente interessante in un Paese come il Canada, dove ci sono grandi distanze e i malati possono avere difficoltà a spostarsi, ma è una opportunità che può essere utile in varie situazioni, dato che si tratta di un programma interattivo in cui si rimane in diretto contatto con l'istruttore e con gli altri partecipanti".

Visto dall'esterno, è difficile immaginare come una persona in preda all'angoscia possa anche solo avvicinarsi alla meditazione: "all'inizio il programma è una sfida" ammette Carlson "la *mindfulness* invita ad accettare tutte le emozioni che si provano, anche la paura, anche le lacrime.

LINDA CARLSON

È docente di Psiconcologia sociale all'Università di Calgary, in Canada. Si è formata in psicologia alla Mc Gill University di Montreal dove si è laureata in psicologia e ha conseguito il dottorato in Psiconeuroendocrinologia per poi trasferirsi a Calgary. Ha ricevuto vari riconoscimenti tra cui nel 2010 il Premio per l'eccellenza nella ricerca della Canadian Association of Psychosocial Oncology. È autrice di oltre 100 tra saggi e articoli su riviste scientifiche, gestisce finanziamenti per vari milioni di dollari e presenta regolarmente le sue ricerche in conferenze internazionali.



Se cerchiamo di respingerle finiamo con il rimanerne prigionieri e stare peggio. Bisogna imparare a rimanere con queste emozioni per qualche momento, e poi lasciarle andare". In questo modo anche le paure, le angosce diventano meno terrificanti: "si comincia a rendersi conto che non c'è spazio solo per il dolore ma anche per altro", prosegue la psicologa "Questa è una pratica che ha molto a che vedere con l'accettazione, con il non giudicare. Con il rendersi conto che viviamo in una situazione di costante cambiamento in cui tutte le esperienze sono accettabili. E farlo diventa più facile quando c'è anche la possibilità di comunicare con persone che condividono la stessa esperienza".

Misurare i benefici della meditazione

Ai ricercatori resta il compito non facile di tradurre i vantaggi per la salute in parametri fisiologici: "Ci sono diversi biomarker che hanno dato risultati interessanti: quelli sui livelli di cortisolo, sulle funzioni immunitarie e anche sulla lunghezza dei telomeri un importante marker di invecchiamento cellulare", spiega Carlson "secondo uno studio recente la meditazione *mindfulness* potrebbe contribuire a rallentare questo processo". Resta da capire quanto "pesi" la meditazione sui risultati ottenuti: "una cosa è misurare gli effetti ottenuti sul paziente, per esempio la riduzione dello stress, un'altra capire quanto questi risultati siano davvero legati allo stato di *mindfulness*", osserva Carlson. Per riuscirci sono nati strumenti appositi, come la *Toronto Mindfulness Scale* che serve per analizzare l'atteggiamento dei pazienti in situazioni diverse.

Intanto i programmi di *mindfulness* continuano a diffondersi, grazie anche alla collaborazione con molti medici: "il nostro programma gode in qualche modo di una corsia preferenziale perché è integrato con il Cancer Center, è il personale sanitario spesso che ci manda i pazienti", osserva Carlson, "e d'altra parte sono proprio le esperienze positive dei pazienti a convincere il personale sanitario. Ci sono ancora dei medici che sono scettici ma i risultati ottenuti sono tanti che è difficile contestarli".

E sempre più spesso la *mindfulness* è utilizzata anche per pazienti affetti da altre malattie croniche, un tema a cui Carlson ha dedicato una recente review: tra le patologie per cui sono stati ottenuti i risultati più interessanti ci sono dolore cronico e malattie cardiovascolari ma anche diabete e Hiv "senza dimenticare" conclude la psicologa "le ricerche in corso su pazienti che hanno subito un trapianto".

Il cervello che invecchia... che stress!

Andrea Minelli – Professore di Fisiologia, Università di Urbino Carlo Bo. Referente SIPNEI per la ricerca scientifica

È assodato che lo stress cronico aumenta la vulnerabilità del cervello che invecchia, ma altri fattori psico-sociali e comportamentali possono esercitare un'influenza positiva, rendendo più resistente il cervello agli inevitabili danni collegati all'età.

Anche in assenza di patologie, l'invecchiamento si associa "fisiologicamente" ad un generale declino delle funzioni cognitive; gli anziani spesso presentano deficit della memoria dichiarativa (la capacità di ricordare eventi di vita personale), del linguaggio, delle funzioni esecutive. E' però altrettanto evidente che non tutti invecchiano allo stesso modo, e che alcuni soggetti mantengono un buon profilo cognitivo anche in età avanzata (*successful aging*). Molteplici sono i fattori chiamati in causa per spiegare la notevole variabilità degli esiti psico-cognitivi che accompagnano la senescenza; alcuni autori suggeriscono che le basi genetiche siano determinanti, ma l'idea oggi più accreditata è che la qualità dell'invecchiamento dipenda soprattutto dalle interazioni fra patrimonio genetico e ambiente. Fra i fattori ambientali che incidono negativamente sui processi di invecchiamento cerebrale, lo stress è senz'altro uno dei più studiati; al contrario, uno stile alimentare corretto, l'esercizio fisico regolare, l'impegno in attività cognitivamente stimolanti, relazioni sociali soddisfacenti, sono fattori che promuovono il *successful aging*. Tutti questi diversi fattori esercitano le loro influenze sul cervello, positive o negative, attraverso la modulazione dei meccanismi di plasticità neuronale, influenzando la capacità del cervello di mutare con l'esperienza e di adattarsi all'ambiente.

Stress, allostasi e cervello

L'esposizione ad eventi stressanti, fisici e psico-sociali, induce nell'organismo una risposta allostatica, che si realizza tramite l'azione integrata di ormoni (cortisolo, adrenalina) e altri mediatori (neurotrasmettitori e fattori immunitari, quali le citochine infiammatorie) volta a mettere l'organismo nelle condizioni psico-fisiche migliori per affrontare le sfide, attuali o potenziali, che l'ambiente continuamente gli pone. Lo stress, pertanto, è una risposta adattativa, vitale per l'organismo. Tuttavia, se la risposta allostatica viene mantenuta più a lungo del necessario, o viene attivata cronicamente, possono comparire effetti dannosi per l'organismo – carico allostatico -, quali immunodepressione, degenerazione neuronale, disfunzioni metaboliche e cardiovascolari. In quest'ottica, il carico allostatico può essere considerato il fondamento fisiopatologico che spiega come lo stress cronico possa rappresentare un importante fattore di rischio alla base del deterioramento cerebrale che si verifica durante l'invecchiamento.

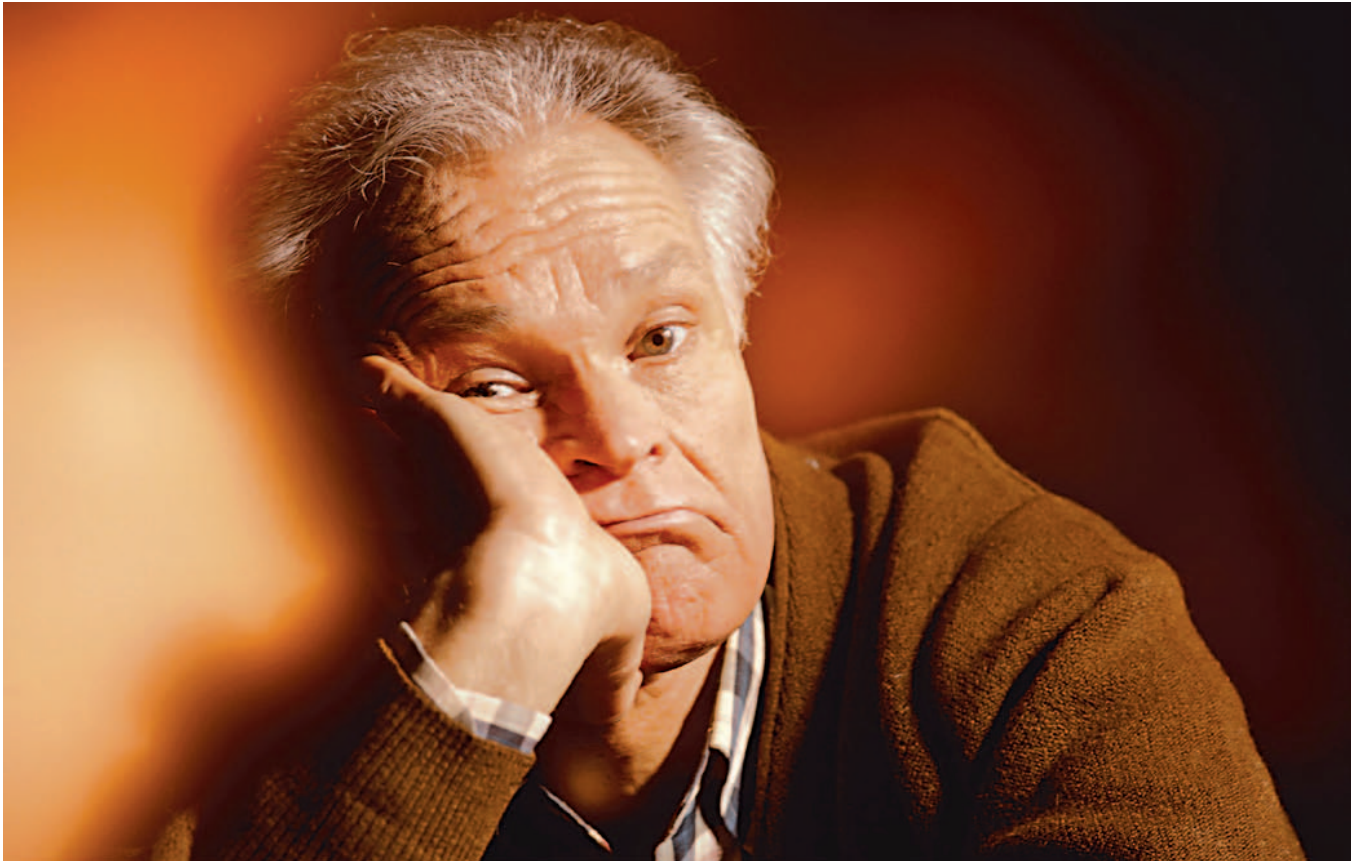
Il cervello, infatti, è visto come il mediatore primario delle risposte allostatiche, e in particolare il sistema limbico, che presiede al controllo delle informazioni emozionali e coordina gli stati mentali e comportamentali con le funzioni neuro-endocrine, vegetative e immunitarie al fine di rispondere efficacemente

alle sfide ambientali e psico-sociali. Tramite il sistema limbico, in sostanza, il cervello codifica, filtra e immagazzina le informazioni ambientali in accordo con la storia personale e le esperienze di vita che costituiscono l'unicità del singolo, e decide cosa è stressante e cosa non lo è. Le strutture limbiche, però, sono anche le sedi bersaglio che maggiormente risentono degli effetti a lungo termine dello stress cronico, cioè quelle che più facilmente accumulano carico allostatico. Esperienze negative o condizioni fisiche e sociali avverse possono influenzare profondamente la struttura e la funzionalità di queste regioni, con ripercussioni negative sul controllo delle emozioni e sulla reattività allo stress.

Ma possiamo misurare lo stress? Il modello allostatico prevede che gli effetti dello stress debbano essere valutati secondo un approccio di tipo multi-sistemico, e misurati utilizzando indici cumulativi e integrati che comprendano l'analisi complessiva dei diversi mediatori coinvolti nelle risposte allostatiche; si è visto, infatti, che l'indagine multi-sistemica è più affidabile, rispetto alla valutazione dei singoli parametri presi individualmente, per monitorare gli effetti biologici dello stress psico-sociale cronico (Goldman et al, 2005). Ebbene, numerose evidenze ottenute utilizzando modelli di valutazione integrata di carico allostatico hanno confermato che lo stress cronico si associa ad un aggravamento dei deficit cognitivi in tarda età. Studi prospettici condotti su coorti diverse di soggetti anziani, come quella del McArthur Successful Aging Study negli Stati Uniti e quella del Social Environment and Biomarkers of Aging Study a Taiwan, pur prendendo in esame parametri fisiologici diversi e utilizzando metodi statistici e sistemi di *scoring* differenti, hanno dimostrato che l'indice integrato di carico allostatico è positivamente correlato al declino delle performance cognitive e mnestiche dell'anziano, nonché all'aggravarsi dei tratti depressivi (Karlamangla et al, 2002; Seplaki et al, 2006).

Il ruolo dell'asse dello stress

Ma il ruolo dello stress nell'invecchiamento cerebrale comincia ad emergere già all'inizio degli anni '80 del secolo scorso, quando furono trovate evidenze di una correlazione positiva fra livelli plasmatici di corticosterone (analogo murino del cortisolo umano) e alcuni marcatori di danno cerebrale nell'ippocampo di ratti anziani, marcatori che venivano fortemente ridotti dalla rimozione delle ghiandole surrenali (Landfield et al, 1981). Successivamente, Sapolsky e McEwen notavano nel ratto anziano un marcato prolungamento del tempo di recupero della risposta surrenalica indotta da stress, correlabile alla riduzione della densità neuronale nell'ippocampo (Sapolsky et al, 1983). Il rapporto fra



secrezione di glucocorticoidi (GC), danno cerebrale e compromissione delle performance cognitivo-comportamentali nell'animale anziano veniva poi ulteriormente confermato da numerosi studi condotti soprattutto sul modello murino (McEwen, 2002). Non tutte le evidenze, però, concordavano con l'idea che l'elevata produzione di GC bastasse, da sola, a provocare gli effetti neurotossici culminanti nella morte neuronale; anzi, studi anatomici condotti utilizzando più moderne tecniche stereologiche di conta cellulare mettevano addirittura in dubbio che i GC inducessero morte dei neuroni ippocampali (Morrison e Hof, 1997). Nel contempo, alcuni studiosi dimostravano che trattamenti con alte dosi di corticosterone e lo stress cronico producevano, se non morte cellulare, una marcata atrofia dei dendriti e delle spine dendritiche nei neuroni dell'ippocampo, dell'amigdala e della corteccia prefrontale, e che tali alterazioni correlavano bene con i deficit cognitivi e comportamentali. Prende così corpo l'ipotesi della "*glucocorticoid vulnerability*" (Conrad, 2008), a suggerire che la presenza di livelli persistentemente elevati di corticosterone, come si verifica nello stress cronico, avrebbe l'effetto di aumentare la vulnerabilità dei neuroni ad insulti diversi - metabolico, tossi-infettivo o traumatico -, un effetto probabilmente mediato da eccessivo rilascio di glutamato nel mezzo extracellulare; la probabilità di fenomeni neurodegenerativi aumenterebbe soprattutto nelle regioni ippocampali, limbiche e prefrontali, in quanto particolarmente ricche di recettori per i GC e quindi bersaglio preferenziale dell'ormone dello stress. Se danneggiate, queste regioni diverrebbero incapaci di controllare retroattivamente l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), programmando così l'asse neuro-endocrino a reagire esageratamente in

occasione di stressor successivi. Un circolo vizioso, dunque; e le evidenze non si limitano ai modelli animali.

Ad esempio, si è visto che pazienti affetti da sindrome di Cushing, i cui livelli plasmatici di cortisolo sono cronicamente elevati a causa di tumori surrenalici ipersecrenti, presentano ridotto volume dell'ippocampo e deficit della sfera cognitiva (Michaud et al, 2009). Ma sono ormai numerosi i dati che mostrano il coinvolgimento del cortisolo nell'invecchiamento cerebrale anche in situazioni non cliniche. Il gruppo di Sonia Lupien ha seguito un gruppo di soggetti anziani per 5 anni, evidenziando che i soggetti che mostravano un trend incrementale dei valori del cortisolo basale erano anche quelli che presentavano segni di atrofia ippocampale e deficit di memoria (Lupien et al, 1998). Un altro studio condotto su un gruppo di madri di bambini con gravi problemi di salute ha dimostrato, utilizzando un indice multi-sistemico di carico allostatico comprendente 8 parametri cardiovascolari, metabolici e neuroendocrini, che il volume dell'ippocampo si riduceva linearmente al crescere dello *score* cumulativo di AL, in maniera correlata all'età della donna e al tempo intercorso dalla diagnosi della malattia dei figli (Glover et al, 2008). E le evidenze non riguardano solo l'ippocampo.

Studi osservazionali *cross-sectional* hanno dimostrato che elevati livelli basali di cortisolo e anomalie nella regolazione dell'asse HPA si associano, nei soggetti anziani, a peggiore performance cognitiva e a diminuzione del volume della corteccia cingolata anteriore, un'area limbica implicata nel controllo sopra-ippotalamico della reattività dell'asse dello stress e nei disordini della sfera cognitiva ed affettiva (McLulich et al, 2006). Inoltre, studi più recenti condotti su soggetti