

LA *HYBRIS*, SINDROME NEUROPATHOLOGICA
CHE FAVORISCE IL DETERIORARSI
DELL'ECOSISTEMA CHE PUÒ PRELUDERE
ALLA “SESTA ESTINZIONE”

LUIGI AGNATI (*)

Con la collaborazione di G. MAURA, M. MARCOLI, D. GUIDOLIN

DEDICA.

L'uomo mortale, Leucò, non ha che questo d'immortale. Il ricordo che porta e il ricordo che lascia.

Cesare Pavese, Dialoghi con Leucò

Come la morte definitiva è il frutto ultimo della volontà dell'oblio, così la volontà del ricordo potrà perpetuarci la vita.

José Saramago, Tutti i nomi

Vi è un ambito concettuale sottolineato dal titolo del simposio: la meraviglia! Aristotele scrive che gli uomini hanno cominciato a filosofare, ora come in origine, a causa della meraviglia.

Aristotele, Metafisica

Il ricordo che Faustino ha lasciato ci consola, poiché la Sua assenza fa sì che chi Lo ha conosciuto abbia la volontà del ricordo e che quindi la solitudine che ci rattrista sia pur sempre piena di echi che ci accompagnano nel nostro cammino.

Ricordare il Professore Faustino Savoldi è, dunque, incontrarsi nel proprio “Teatro Interiore” con un Maestro che dentro di noi ancora ci parla e con il quale continueremo per sempre a colloquiare, poiché ci ha aiutato a crescere culturalmente indicandoci strade ardue, ma proficue. In particolare, ad affrontare problemi fondamentali del nostro essere nel mondo; e ci ha dimostrato quanto sia costruttiva una generosa simbiosi culturale.

(*) Università degli Studi, Modena e Reggio Emilia, Italia e Karolinska Institutet, Sweden. E-mail: luigi.agnati@gmail.com

SUNTO. – Si usa il termine Hybris per indicare una Mis-Exaptation del colloquio interiore che diviene in tale misura autoreferenziale ed inconsulto da indurre il soggetto a crederci onnipotente ed anche a ritenere l'intero ecosistema non "un fine" ma solo "un mezzo" attraverso il quale egli può raggiungere un obiettivo che, erroneamente, giudica per lui di estrema importanza. Contributo del tutto innovativo è l'ipotesi euristica che s'instauri un feedback positivo fra degrado dell'ecosistema e comparsa della sindrome neuropatologica "Hybris" che si propone causata da alterate funzioni integrative di circuiti cerebrali. Il circolo vizioso che connette degrado dell'ecosistema ed Hybris è, dunque, dovuta a tossici ambientali e depauperamento dell'ecosistema che causano neuro-degenerazione e, più in generale, inficiano l'azione integrativa di circuiti cerebrali. La conseguenza che si prospetta è che tale feedback positivo, che è attualmente non solo incontrollato ma addirittura potenziato dal contesto socio-economico, possa causare la "Sesta Estinzione".

ABSTRACT. – The term "hubris" is used here to indicate the consequence of the Mis-Exaptation of inner speech, which becomes so self-referential and impetuous that the individual is led to believe that he is omnipotent and that the entire ecosystem is not an "end", but only a "means" through which he can achieve an objective that he deems, erroneously, to be extremely important to him. We present the innovative hypothesis that a positive feedback loop is established between the deterioration of the ecosystem and the onset of the neuropathological syndrome of "hubris", which is deemed to be caused by alterations in the integrative functions of brain circuits. We suggest that this vicious circle is sustained by environmental toxins and the impoverishment of the ecosystem, which cause neuro-degeneration and, more generally, impair the integrative action of brain circuits. The consequence envisioned is that this positive feedback loop, which at present is not only uncontrolled but actually potentiated by the socio-economic context, may give rise to the "Sixth Extinction".

1. PREMESSA: BREVE DESCRIZIONE DEL TEMA CHE SI ILLUSTRERÀ

L'argomento che si affronta richiama un tema di neuro-psicologia che il Professor Savoldi proponeva: lo studio del cervello dell'uomo nel contesto ambientale nel quale l'uomo vive ed opera e quindi l'esame attento delle relazioni fra cervello ed ecosistema.

Aspetto cruciale è che integrità e funzione dei meravigliosi circuiti del cervello sono messi a repentaglio dal deteriorarsi dell'ecosistema. Contributo del tutto innovativo che si propone è l'ipotesi euristica che s'instauri un feedback positivo fra degrado dell'ecosistema e comparsa della sindrome neuropatologica "Hybris". La conseguenza che si prospetta è che tale feedback positivo, se incontrollato, possa causare la "Sesta Estinzione" [1].

La connessione fra degrado dell'ecosistema ed Hybris, che fa sì che il circolo vizioso si chiuda e si abbia il loro reciproco potenziamento, è dovuta, come molti studi di neurobiologia hanno inequivocabilmente dimostrato, a patologie neuropsichiatriche causate da tossici ambientali e

depauperamento dell'ecosistema. In accordo con questi dati, la nostra ipotesi afferma che alcune di queste patologie neuropsichiatriche, ad esempio alcune forme di depressione e di riduzione di capacità cognitive, facilitino la comparsa della Hybris specie in uomini che vivono e operano in una società che è alla continua ricerca del massimo profitto e dell'irresponsabile godimento del transitorio.

Al proposito scrivono Capra ed Henderson [2]: *La rete globale altamente non lineare della nostra biosfera contiene innumerevoli cicli di feedback attraverso i quali il pianeta si regola e trova un suo equilibrio. Il nostro attuale sistema economico, invece, è alimentato da un materialismo e un'avidità che non sembrano riconoscere alcun limite. Gli economisti che si rifiutano di includere nelle loro teorie i costi sociali e ambientali delle attività economiche riaffermano l'illusione di una crescita perenne.*

Questa è la "premessa" al tema che sarà affrontato che è, dunque, centrato sul feedback positivo fra degrado ambientale e alterazioni neuropatologiche che favoriscono il manifestarsi della Hybris. Infatti, come si è detto, la Hybris sarà considerata sindrome neuropatologica che si manifesta in soggetti predisposti ed esposti ad ingravescenti squilibri dell'ecosistema, specie in alcuni contesti socio-culturali che ritengono possibile una "crescita illimitata" nonostante questa sia dovuta al sovra-sfruttamento e degrado dell'ecosistema (Fig. 1).

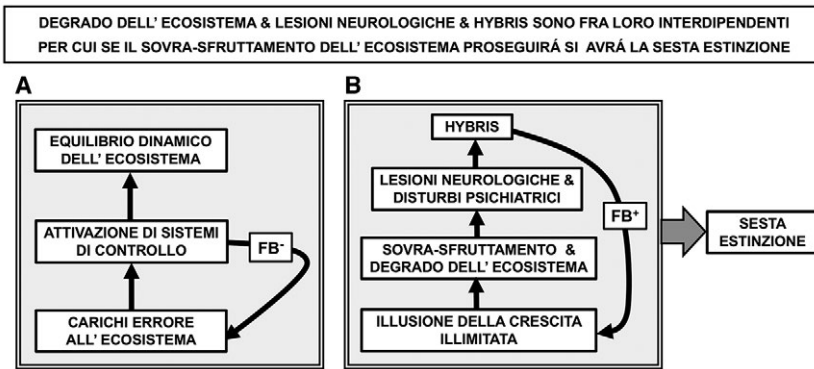


Fig. 1. A, Rappresentazione schematica del feedback negativo che tende a mantenere l'ecosistema in equilibrio dinamico; B, Rappresentazione schematica del feedback positivo che connette "degrado ambientale" e "Hybris".

Questa analisi sarà svolta nel contesto di un ipotetico modello neurobiologico della coscienza che si basa su dati neurobiologici e su considerazioni dedotte da metafore che illustrano il "mistero della coscienza".

Ricordando che ogni metafora della coscienza è una trasposizione simbolica mediante immagini di aspetti di un termine di difficile definizione.

2. UN MODELLO NEUROBIOLOGICO DI COSCIENZA

Il Professor Faustino Savoldi ha dato importanti contributi culturali alle Neuroscienze, l'ultimo dei quali è l'opera "La Coscienza" [3] dove, tra l'altro, sono esaminati criticamente aspetti cruciali della relazione "Cervello/Mente", in particolare:

- ipotesi euristiche & metafore suggestive che aiutano ad indagare il "mistero" della coscienza;
- il concetto di proprietà emergenti, in particolare la Exaptation di aree e circuiti cerebrali che può essere uno dei processi attraverso i quali l'evoluzione ha fatto sì che alcune capacità cognitive comparissero o avessero caratteristiche peculiari nella specie Homo Sapiens;
- l'apporto di tecniche innovative quali la Neuroimaging & Neuroconnectomics che sono di fondamentale importanza per indagare le funzioni integrative del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

Nell'esaminare ipotesi euristiche sulla Coscienza, possiamo brevemente descrivere la metafora del Teatro della Mente [4, 5, 6] e della Mente come uno Specchio [7] confluite nella Metafora del Salone degli Specchi [8].

- La Metafora del Teatro della Mente è così descritta da Hume [4]: *la mente dell'uomo è una sorta di teatro dove le percezioni si mescolano in un'infinita varietà di modi suscitando pensieri ed emozioni. Pur sembrandoci tale processo immediato e semplice è, a noi, del tutto ignoto. Non sappiamo dove queste scene siano rappresentate e di quale materiale siano composte.*
- La Metafora dello Specchio dà una rappresentazione simbolica del colloquio interiore componente essenziale della autocoscienza e può essere illustrata dal dipinto del Caravaggio (1600) "Narciso alla fonte" che coglie Narciso irrimediabilmente perso nella contemplazione, si direbbe, non tanto del suo aspetto esteriore quanto del suo ritrovarsi solo con sé stesso (*Fig. 2A*). In realtà il colloquio interiore ha la capacità di impadronirsi della mente del soggetto [9] come risulta da osservazioni obiettive che hanno provato che, in forma cosciente o semicosciente, è l'attività mentale nella quale l'uomo trascorre circa il 30% del tempo di veglia [10]. La metafora dello specchio si ritrova in un passo del *Novum Organum* di Bacone [7] per descrivere le possibili

storture della lettura che il soggetto fa di sé stesso e dell'ambiente nel quale opera: *la mente dell'uomo, lungi dall'esser uno specchio limpido e piano, è più simile a uno specchio ondulato e appannato, per cui l'immagine che esso restituisce è fallace, a meno che non lo si corregga dalla superstizione e dall'impostura*. L'autoritratto del Parmigianino (1524) di fronte ad uno specchio convesso (Fig. 2B) illustra efficacemente la possibile fallacia dello specchio con il quale ci si confronta e quindi metaforicamente descrive possibili anomalie che talvolta si manifestano nel colloquio interiore.

- La Metafora del Salone degli Specchi si rifà ad un'immagine del famoso salone della reggia di Versailles (costruito nel 1684) dove sono opportunamente collocati 578 specchi i più grandi realizzati a quel tempo che, come racconta uno dei presenti al matrimonio fra Luigi XVI e Maria Antonietta, facevano sì che luci, abiti e arredi fossero resi ancora più splendidi poiché oltre gli oggetti vi erano anche le immagini riflesse dagli specchi (Fig. 2C). Questa metafora suggerisce, quindi, la possibile emergenza di aspetti inattesi dai processi di riverberazione fra i circuiti nervosi e quindi dell'integrazione dell'informazione nel SNC. In effetti, i processi di riverberazione sono considerati uno degli aspetti di fondamentale importanza per le funzioni cognitive più rilevanti [11, 12].

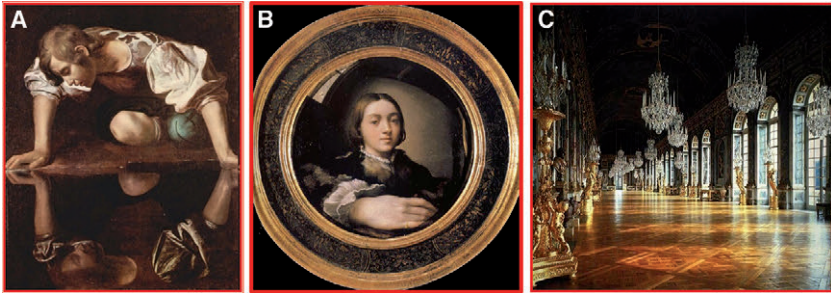


Fig. 2. A, Caravaggio: *Narciso alla fonte* (1600); B, Parmigianino: *Autoritratto* (1524); C, *Fotografia del Salone degli Specchi* (Versailles 1684).
Per ulteriori dettagli si rimanda al testo.

Il modello neurobiologico proposto del fenomeno misterioso della coscienza, può essere rappresentato attraverso suggestioni che si richiamano alle metafore su dette. Il modello è schematicamente illustrato e brevemente descritto in figura (Fig. 3A,B) che introduce anche il concetto di Moduli Funzionali (FM). Questi sono compartimenti del SNC dai

confini plastici che possono assemblarsi in configurazioni diverse a seconda dell'attivazione di opportune connessioni (fenomeno del "binding" vedi: [13, 6]). Si può, quindi, affermare che i FM metaforicamente operano come specchi in quanto sono unità computazionali che riverberano fra loro segnali mediante due modalità di comunicazione (*Fig. 4*, vedi *Tab. 1* e legenda) la Wiring Transmission (WT) e la Volume Transmission (VT, [14]). È però da sottolineare che hanno caratteristiche che ne fanno strutture non solo capaci di riverberare l'informazione che ricevono (elaborazione orizzontale), ma anche di elaborarla al loro interno (elaborazione verticale) secondo modalità assai complesse che, in gran parte, sono ancora incognite come si può comprendere dal fatto che i FM sono costituiti da una molteplicità di reti diverse quali:

- Reti cellulari formate da neuroni e cellule gliali (in particolare astrociti e microglia)
- Reti formate da una fitta trama tridimensionale di molecole extracellulari (ma talvolta aderenti e/o inserite nella membrana plasmatica come è il caso della rete peri-neuronale)
- Reti formate da una rete di canali ripieni di liquido extracellulare che assicura, assieme alla rete capillare, apporto di nutrienti, allontanamento di prodotti finali del metabolismo e scambio di segnali VT (*Fig. 4* vedi *Tab. 1*).

Inoltre è da notare, come illustrato in *Fig. 3B*, che se si considerano le reti cellulari ogni FM è organizzato come una Bambola Russa poiché i circuiti a crescente miniaturizzazione (dal livello cellulare al molecolare) che lo costituiscono sono inseriti uno nell'altro. Come si è detto, queste caratteristiche rendono la descrizione dell'elaborazione all'interno di un FM e l'integrazione della elaborazione svolta da più FM compito attualmente non affrontabile seppure la Neuroconnectomica sia uno strumento assai importante per descrivere le interconnessioni fra gli FM ed anche ai diversi livelli di miniaturizzazione [15].

Comunque, se ci si affida al modello biologico illustrato in *Fig. 3A,B* si può, attraverso le metafore descritte, così riassumere l'ipotesi euristica sulla coscienza che si è proposta [8]: La mente è epifenomeno di processi di riverberazione & integrazione fra FM che operano come specchi capaci non solo di riverberare le immagini fra di loro, ma anche di elaborarle e di memorizzarle al loro interno poiché in ciascun FM si hanno processi di riverberazione & integrazione dal livello di circuito cellulare sino al livello molecolare di nanocircuito (ad esempio interazione allosterica fra proteine). L'insieme dei processi di riverberazione & integrazione possono assemblare insieme diversi di FM e insie-

mi diversi di circuiti all'interno di ciascun FM creando uno spazio virtuale che funge da proscenio del teatro della mente dove percezioni e memorie si mescolano fra loro suscitando pensieri ed emozioni. Lo spazio virtuale è il proscenio di un personaggio virtuale, il 'Moscarda' pure creato di momento in momento: *ah, voi credete che si costruiscano solo le case? io mi costruisco di continuo e vi costruisco, e voi fate altrettanto. E la costruzione dura finché non si sgretoli il materiale dei nostri sentimenti e finché duri il cemento della nostra volontà* [16].

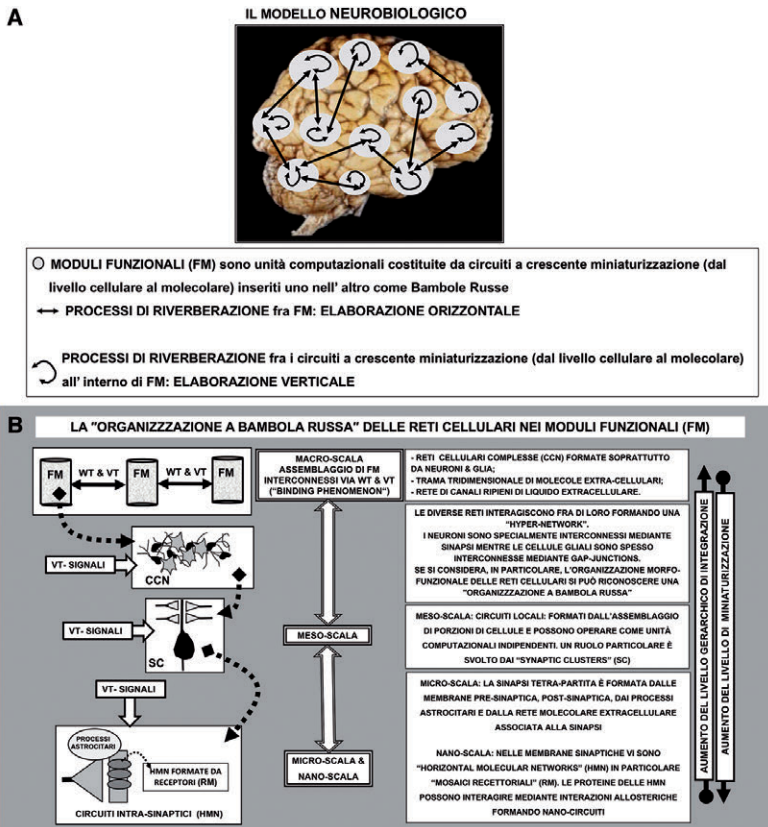


Fig. 3. A, Immagine del cervello con schematicamente rappresentati ipotetici Moduli Funzionali (FM) che sono fra loro interconnessi attraverso processi di riverberazione; B, Rappresentazione schematica di un FM che ha circuiti cellulari organizzati come Bambole Russe. In altre parole, ogni livello esaminato è costituito potenzialmente da una rete a maggior miniaturizzazione sino al livello di nano-circuito. Per ulteriori dettagli si rimanda al testo.

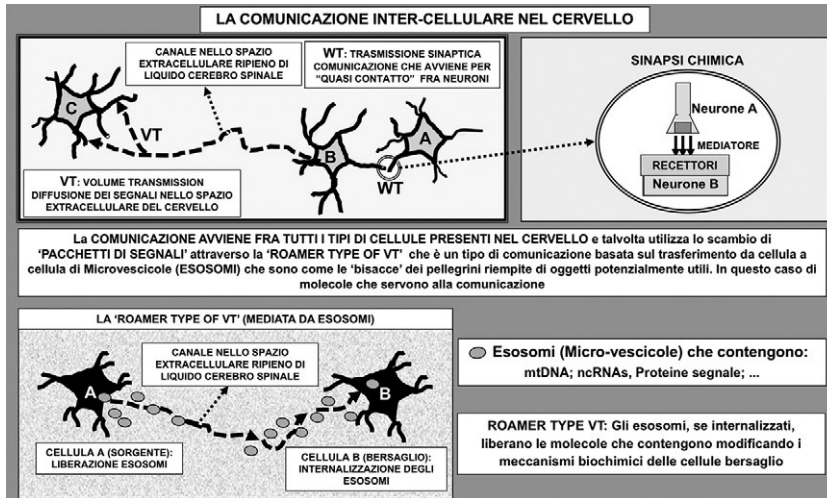


Fig. 4. Rappresentazione schematica della Volume Transmission e della Wiring Transmission. Per ulteriori particolari si consulti la Tab. 1.

In un'opera che riassume il suo lavoro di Neuropsicologo, Jaynes sostiene che la coscienza non può essere compresa "disgiuntamente" dalla sua storia evolutiva [17]. A sostegno di tale ipotesi si può citare un'analisi filologica di testi della tradizione Giudaico-Cristiana che dimostrano lo svilupparsi dell'introspezione [18] aspetto sostanziale della coscienza.

Diuk osserva che il Nuovo Testamento (ca 100 d.C.) ha rispetto all'Antico Testamento (ca 400 a.C.) un numero doppio di similitudini che si richiamano alla introspezione. L'opera di Agostino (ca 400 d.C.) si caratterizza per un ulteriore marcato incremento di similitudini poiché il loro numero aumenta di più di cinque volte rispetto a quelle riscontrate nell'Antico Testamento.

La storia evolutiva della coscienza permette di precisare i concetti di Adaptation [19] (per approfondimenti vedi [20]) e di Exaptation [21] suggerendo una possibile sequenza temporale per la acquisizione di capacità cognitive di fondamentale importanza per il manifestarsi della coscienza.

Diamo, in breve, la definizione di questi termini.

Adaptation: facoltà degli organismi viventi di mutare i propri processi metabolici, fisiologici e comportamentali, consentendo loro di adattarsi alle condizioni dell'ambiente nel quale vivono.

Tab. 1. Tipologie di *wiring transmission* e *volume transmission* [14, 58].

	Modalità di comunicazione	Privatizza	Sicurezza	Connettività	Tipo di interazione
Trasmissione cablata (<i>Wiring transmission</i>)	Trasmissione sinaptica	Riservata	Sicura	Statica e/o dinamica	Segnalazione
	Giunzioni comunicanti	Pubblica	Sicura	Dinamica	Segnalazione
	Nanotubi	Pubblica	Sicura	Dinamica	Coercizione
Trasmissione per diffusione (<i>Volume transmission</i>)	VT a distanza	Riservata (normalmente) Pubblica (raramente)	A rischio	Dinamica	Segnalazione
	VT perisinaptica	Riservata	A rischio	Dinamica	Segnalazione
	VT tramite microvescicole	Riservata o Pubblica	Sicura	Dinamica	Coercizione
	Campi elettromagnetici	Pubblica	Sicura	Dinamica	Stimolazione
	Substrati metabolici	Pubblica	A rischio	Dinamica	Stimolazione

Tab. 1 riassume i principali sottotipi di WT e VT. Sebbene differiscano nel tipo di canale di comunicazione utilizzato, le forme classiche di WT e VT sono entrambe mediate dall'interazione di sostanze chimiche e/o forme di energia con recettori specifici espressi dal ricevente. Poiché sia il comportamento della sorgente che la risposta del ricevente si sono evoluti per realizzare tale processo di comunicazione [59], le forme classiche di WT e VT soddisfano la definizione di "segnale biologico" in senso proprio. Esse vanno tuttavia differenziate da forme non-classiche di WT e VT [14] quali la WT tramite nanotubi (TNT-WT) e la VT tramite microvescicole (RT-VT). I nanotubi intercellulari, scoperti nell'ambito di studi *in vitro* [60], collegano in maniera transiente due cellule, formando un canale "privato" tra di esse del diametro di 50-100 nm e lunghezza di alcuni diametri cellulari [61]. Esso consente il trasferimento diretto di ioni, molecole e organelli utilizzati nel metabolismo cellulare della cellula bersaglio [62]. Non è stato ancora chiarito se questo modo di comunicazione sia effettivamente utilizzato *in vivo* dalle cellule del SNC. Qualora l'esistenza dei TNT venisse verificata nel tessuto nervoso, potrebbe rappresentare un meccanismo in grado di modificare il fenotipo della cellula ricevente, la quale acquisirebbe molecole che essa normalmente non esprime e che opererebbero in essa come recettori, substrati o segnali biochimici. Si è invece sperimentalmente osservato come un tale trasferimento di materiali tra cellule del SNC possa avvenire tramite scambio (RT-VT) di microvescicole [63]. Dati recenti hanno dimostrato che tali contenitori possono trasportare recettori per neurotrasmettitori e trasferirli a cellule che normalmente non li esprimono nelle quali risultano funzionali [64]. Questo modo di comunicazione "forza", per così dire, una risposta nella cellula ricevente, la quale acquisisce, almeno in maniera transitoria, un fenotipo per il quale non si era evoluta. RT-VT potrebbe quindi rappresentare un esempio di "coercizione" sfruttato dal SNC per modulare la connettività tra neurone e neurone e tra neuroni e glia [15]. Anche processi di comunicazione che possiamo definire "stimolazioni" avvengono nel SNC tramite VT [65]. Questi si hanno quando un qualche comportamento cellulare non evolutosi a fini comunicativi, viene comunque utilizzato da altre cellule per regolare il proprio stato. Sono di questo tipo gradienti termici generati dall'attività mitocondriale e le onde di pressione causate dalle pulsazioni arteriose nelle arterie cerebrali [14]: tali fluttuazioni di energia possono modulare sia WT che VT agendo su recettori ionici di membrana sensibili allo stiramento [66, 67] o su recettori del tipo NMDA che mediano l'ingresso di calcio indotto da stimoli meccanici [68, 69, 70, 71].

Exaptation: indica che una struttura e/o una funzione che è stata prodotta dalla selezione naturale per svolgere un compito, poi è stata impiegata per un fine diverso. Esempio curioso di Exaptation è l'utilizzo delle penne per facilitare il volo. Le penne sono, infatti, comparse come appendice della cute in quanto un rivestimento di penne è una struttura particolarmente adeguata all'isolamento termico [22]. Solo in un secondo tempo le penne, dato il loro ridotto peso ed ampia superficie, sono state utilizzate per facilitare il volo.

Il concetto di Exaptation si può trovare nell'opera di Jaynes come processo che ha permesso la comparsa del colloquio interiore. Secondo questo autore [23] dal IX Millennio a.C. ci sono tracce che l'uomo udì comandi proferiti da una voce a lui estranea (proveniente dal lobo destro) che egli attribuiva agli dei. Da circa la fine del II Millennio a.C. l'uomo ha soggettivamente interloquuto con tale voce che, quindi, non era più a lui estranea: si è così originato il colloquio interiore. Il colloquio interiore Exaptated in coscienza ha fatto sì che l'uomo acquisisse la capacità di pianificare interazioni sociali complesse e darsi principi etici autonomi. Cioè di avere un suo mondo interiore e di poterlo proiettare, anche come prospettiva potenziale, sul mondo esterno.

Mis-Exaptation: indica una caratteristica che, sebbene in alcuni casi può avere effetti positivi nello svolgimento di una funzione, può raggiungere nella grande maggioranza dei casi un ruolo talmente pervasivo da causare una ridotta fitness del soggetto e/o della specie.

Si è proposto che si possa avere Exaptation/Mis-Exaptation anche nell'ambito del "reuse" [24, 25] cioè nel riutilizzo di aree e circuiti nervosi e, più in generale, di funzioni cognitive [26].

Secondo tale assunto il termine Mis-Exaptation descrive anche alterazioni del colloquio interiore che, come si esaminerà più avanti, favorirebbero la Hybris e le azioni devastanti dell'uomo sull'ecosistema.

3. L'UOMO E L'ECOSISTEMA

Ciascun organismo vivente è un componente di un ecosistema e come affermato da Bateson [27]: *The unit of survival is organism plus environment*. Infatti, sulla base delle sue esperienze come antropologo e psicologo aggiunge una asserzione drammatica: *We are learning by bitter experience that the organism which destroys its environment destroys itself*.

Inoltre, nel caso dell'uomo, Bateson introduce un aspetto del tutto nuovo: L'ecologia della mente. Al proposito scrive che *questa è*

una scienza che ancora non esiste come corpus organico di teoria o conoscenza, ma è in formazione ed è essenziale alla stessa sopravvivenza della specie Homo Sapiens [28].

Il presente lavoro si fonda su quanto proposto da Bateson ed è, perciò, un tentativo di collocare la specie Homo Sapiens nell'ecosistema considerando le sue peculiari capacità cognitive che gli consentono di crearsi delle "nicchie ecologiche" utili o talvolta necessarie per la sua sopravvivenza in ambienti ostili. Questa capacità che abbiamo definito caratteristica del "Homo Faber" si è, particolarmente nel secolo scorso, potenziata e dotata di strumenti di intervento sull'ecosistema sovente incontrollabili e quindi l'uomo agisce sull'ecosistema non come Homo Faber ma come "Homo Demiurgus", talvolta malvagio.

Oggi si registrano, infatti, sempre più conseguenze drammatiche di queste straordinarie capacità di agire sull'ecosistema dell'Homo Demiurgus poiché egli può alterare irreversibilmente il compartimento abiotico con prodotti chimici di sintesi prima inesistenti e il compartimento biotico producendo nuove specie [29, 30].

Descrizione di quanto va facendo l'Homo Demiurgus si ha dalle terribili parole che scriveva Canetti nel 1991 [31]:

Non nascerà più nulla che non sia stato voluto da noi. Ciò che non soddisfa certi fini viene eliminato. Non c'è animale che possa difendersi. Non c'è fine per questi infami giochi dell'uomo, a meno che a causa di uno di essi, l'uomo non vada incontro alla propria distruzione.

Già in uno straordinario libriccino del 1973, con la precisione del naturalista, Lorenz indica con efficacia, e con quel suo caratteristico amaro umorismo, la situazione che si va prospettando [32]:

Questo saggio è una vera e propria geremiade, un invito a pentirsi e a mutare rotta rivolto a tutta l'umanità e adatto più ad un quaresimalista che ad uno studioso di scienze naturali. Ma noi viviamo in un'epoca in cui è proprio il naturalista che vedendo più chiaramente certi pericoli deve «predicare» chiedendo di considerare le conseguenze disastrose dei seguenti «peccati»:

- *Sovrappopolazione*
- *Ideologia dello sviluppo che implica devastazione dello spazio vitale*
- *Sviluppi della tecnologia che rendono l'uomo cieco di fronte ai reali valori e lo privano della attività tipicamente umana che è il dialogo interiore*
- *Maggior disponibilità all'indottrinamento. Un individuo che deliberatamente si sottrae all'azione dei mass-media è da molti considerato caso patologico.*

Come si è detto, si prospetta, dunque, una “Sesta Estinzione” causata dall’uomo, evento discusso in modo approfondito e temuto da Leakey e Lewin [1] ed analizzato recentemente per i prodromi chiaramente registrabili nelle alterazioni dell’ecosistema da Cabellos e collaboratori che lo descrivono come a *“biological annihilation” to highlight the current magnitude of Earth’s ongoing sixth major extinction event* [33].

Aspetto fondamentale è come si origina e si accresce il *cupio dissolvi* della specie Homo Sapiens che trascina con sé l’intero ecosistema. Come si dirà il degrado dell’ecosistema ha una influenza devastante sull’azione integrativa del cervello così che l’uomo può modificare a sua discrezione l’ecosistema, ma poi subirà gli effetti di tali modificazioni. Al proposito, Ganzel e collaboratori scrivono: *We draw on the theory of allostasis to develop an integrative model of the current stress process that highlights the brain as a dynamically adapting interface between the changing environment and the biological self* [34].

Attività cognitiva cruciale nell’interfacciarsi uomo/ecosistema è, verosimilmente, il colloquio interiore cioè il monologo che in modo pressoché costante ciascuno ha con sé stesso a livello cosciente o semi-cosciente e che, come si è detto, fa sì che l’uomo progetti l’azione da compiere sull’ecosistema e ne valuti gli effetti [10]. Dati epidemiologici indicano che il degrado ambientale può alterare le capacità cognitive dei soggetti esposti ad inquinamento ambientale e, quindi, verosimilmente anche provocare la Mis-Exaptation del colloquio interiore, specie in alcuni contesti socio-culturali.

La Mis-Exaptation del colloquio interiore può, dunque, causare azioni dannose per l’individuo e/o la società che hanno descrizioni assai appassionante e precise in opere letterarie. Al proposito, Ronfeldt [35] afferma che *“literary creations, both are repeatedly recognized by clinical psychologists, psychiatrists, and psychoanalysts as revealing deep and terrible truths about the dark sides of man’s psyche”*.

In un lavoro precedente [8] abbiamo indicato possibili conseguenze della Mis-Exaptation del colloquio interiore che è utile illustrare con brevi citazioni di opere letterarie:

- proiezione di un “inattendibile mondo interiore” sul mondo esterno: “sindrome di Don Chisciotte” con una visione distorta della realtà. Tutto quello che fa Don Chisciotte è, dunque, vano! Si pensi all’eroico impeto di Don Chisciotte che si abbatte sul teatrino dei burattini e lo distrugge ma poi signorilmente paga, in reali, i danni: il teatrino così sarà ricostruito e potrà riprendere a ingannare gli sprovveduti. Sino a quando ci saranno uomini, il teatrino e i burat-

tini devono ancora e sempre andare per il mondo a illudere e l'impresario del teatrino sarà sempre un malfattore, sovente incognito. Leggendo l'opera di Cervantes si ha l'amara consolazione che *Don Chisciotte è l'eroe dell'inutile e del gratuito al servizio dei suoi ideali che soli possono dare un senso alla vita* [36];

- proiezione del colloquio interiore con suoi "personaggi fittizi" sul mondo esterno: "sindrome schizofrenica" con la comparsa di allucinazioni uditive e visive. Il romanzo di Dostoevskij "Il Sosia" (1865-1866) descrive con accenti tragici e coinvolgenti la progressione del colloquio interiore allucinatorio nella mente del protagonista;
- presunzione di onnipotenza: "Hybris" che si manifesta con azioni inconsulte, tracotanti che portano l'individuo e, talvolta, il gruppo sociale alla catastrofe ed anche frequentemente hanno conseguenze drammatiche sull'ecosistema.

Nel contesto della Mis-Exaptation di capacità cognitive il termine "Hybris" caratterizza, quindi, una patologia psichica che implica un colloquio interiore autoreferenziale e inconsulto che ha conseguenze drammatiche per il soggetto, il contesto sociale e, talvolta, per l'ecosistema; esempi letterari classici sono: il capitano Ahab [37], Satana [38].

Come precisato da Ronfeldt [35] la personalità di Ahab dà una descrizione approfondita del "Hubris-Nemesis complex".

Per quanto concerne la vita sociale, Ronfeldt analizza errori fatali causati dalla Hybris in politica e in scelte strategiche nel corso delle guerre. Argomento affrontato anche da Alistair [39].

Come si è detto, questo lavoro propone la Hybris come "sindrome neuro-psichiatrica" che ha conseguenze drammatiche non solo sulla vita sociale ma persino sull'ecosistema poiché spinge la specie Homo Sapiens, in particolar modo in contesti socio-culturali caratterizzati da avidità ed egoismo, a ritenere possibile una crescita illimitata basata sullo sovra-sfruttamento dell'ecosistema che può preludere alla sesta estinzione (*Fig. 1*). Al proposito sono da esaminare tre aspetti fondamentali fra loro interdipendenti:

1. Come l'uomo mette a rischio l'equilibrio dell'ecosistema. Aspetto che, come si è detto, è stato discusso in modo approfondito da Lorenz [32];
2. Le lesioni neurologiche causate dalle alterazioni dell'ecosistema;
3. Come tali lesioni neurologiche favoriscano il manifestarsi della Hybris.

Si è, dunque, proposto che la Mis-Exaptation di alcune delle capacità del Homo Demiurgus di agire e trasformare l'ambiente possono causare danni letali all'ecosistema e la specie Homo Sapiens non si arresta in

questo processo distruttivo perché spinta inesorabilmente da una alterazione patologica della sua mente: la Hybris che, in particolar modo nel contesto socio-culturale attuale, lo induce a credere che la crescita illimitata sia un fine da perseguire anche a costo del degrado dell'ecosistema.

Con il termine Hybris si indica, dunque, una Mis-Exaptation del colloquio interiore che diviene autoreferenziale ed inconsulto inducendo il soggetto a credersi onnipotente ed anche a ritenere l'intero ecosistema non "un fine" ma solo "un mezzo" attraverso il quale egli può raggiungere un obiettivo che, erroneamente, giudica per lui di estrema importanza [40]. Nella Hybris si combinano sinergicamente le capacità cognitive-operative del Homo Demiurgus e la sospensione dell'attività critica di quanto si progetta di fare (colloquio interiore autoreferenziale ed inconsulto).

Al proposito, scrive Latouche: *si ha l'aberrazione di una razionalità mossa dalla ricerca senza limite del profitto e che produce catastrofi* [41].

Vi è un aspetto, al quale ci si è già riferiti, che rende ancor più problematico il futuro: come illustrato in *Fig. 1*, si è proposto che s'instauri un feed-back positivo fra sovra-sfruttamento e quindi degrado dell'ecosistema, effetti patogenetici sul sistema nervoso centrale e Hybris. Dati recenti di Neurobiologia dimostrano, infatti, che il degrado ambientale causa neuro-degenerazione e disturbi mentali [42, 43, 44] che probabilmente potenziano un colloquio interiore autoreferenziale ed inconsulto e quindi la Hybris che, per quanto riguarda la relazione con l'ambiente, fa sì che l'uomo creda nello sviluppo illimitato non curandosi del degrado dell'ambiente (Agnati LF, Guidolin D, Marcoli M, Maura G, accettato per la pubblicazione).

Si deve, quindi, differenziare l'Homo Faber che crea nicchie ecologiche per la sua sopravvivenza dal Homo Demiurgus che attua un'azione drastica talvolta irreversibile sull'ambiente fisico e sulla biosfera con potenziali effetti dannosi per la sua sopravvivenza (*Fig. 5*).

Si è dimostrato che il degrado dell'ecosistema causato dal delirio di onnipotenza (Hybris) del Homo Demiurgus ha come conseguenze:

1. Drammatica riduzione e modificazione della biodiversità
 - organismi geneticamente modificati; declino popolazione vertebrati; impoverimento di "crucial ecosystem services" (*i.e.*, Riduzione impollinazione, Inquinamento falde acquifere) [45, 46, 30]
2. Inquinamento dell'aria da micro-particelle e da tossici [47, 48, 42]
 - 6.1% dei casi di demenza sono verosimilmente dovuti a PM_{2,5} e NO₂ [43]
 - l'inquinamento dell'aria aumenta la frequenza di sintomi depressivi [44]

3. Inquinamento acustico [49, 50]
 - l'inquinamento dell'aria e l'inquinamento acustico agiscono sinergicamente riducendo le capacità cognitive [44]
4. "Solastalgia" [51] termine che descrive un'angustia causata dalla drastica alterazione dell'ambiente nel quale si è vissuti [52, 53].

Considerando il modello neurobiologico proposto in Fig. 3A,B possiamo suggerire che il degrado dell'ecosistema causi lesioni nei circuiti nervosi alterando i processi di riverberazione e di integrazione fra i moduli funzionali e al loro stesso interno. Questa potrebbe essere la base morfo-funzionale che altera l'azione integrativa del SNC e fa sì che si manifestino patologie neuropsichiatriche in particolare la Hybris che, a sua volta, indurrebbe l'Homo Demiurgus al sovra-sfruttamento dell'ecosistema con l'instaurarsi di un feedback positivo fra degrado ecosistema ed Hybris.

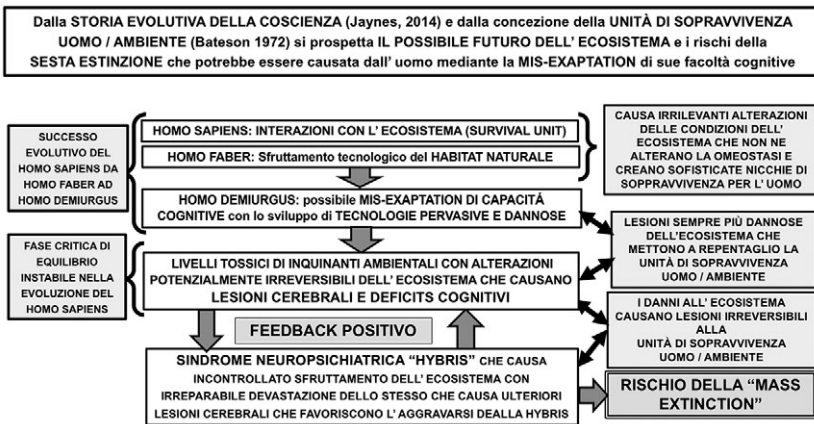


Fig. 5. Rappresentazione schematica della possibile storia evolutiva del Homo Sapiens che lo ha portato da Homo Faber a Homo Demiurgus che ha capacità cognitive ed operative tali che hanno causato il degrado dell'ecosistema. Il degrado dell'ecosistema ha favorito il manifestarsi della Hybris e il feedback positivo che si è instaurato fra degrado dell'ecosistema e Hybris può esitare in una catastrofe: la sesta estinzione di massa. Per ulteriori dettagli si rimanda al testo.

4. COMMENTI CONCLUSIVI

Le peculiari capacità cognitive & operative del Homo Sapiens sono, dunque, potenzialmente letali per l'equilibrio dinamico dell'eco-

sistema poiché oscillano fra due estremi: la ragione che rende l'uomo capace di agire da demiurgo sull'ecosistema e la follia che lo induce a comportarsi da "demiurgo malvagio".

Come Goethe fa dire a Mefistofele:

Codesto piccolo dio del mondo rimane sempre dello stesso stampo: stravagante né più né meno che nel primo giorno. Vivrebbe un poco meglio, se tu non gli avessi dato un barlume di luce celeste. Lo chiama ragione e se ne serve per esser più bestia di tutte le bestie.

L'esito della Hybris che muove il demiurgo malvagio è anticipata da Mefistofele a Faust:

Verrà certo un giorno, in cui la tua somiglianza con Dio ti farà paura [54].

Vi sono segnali, come già denunciato da Lorenz nel 1973, che quel giorno sta arrivando [33]. Si potrebbe concludere affermando che l'Homo Demiurgus può riprodurre nell'ecosistema l'inferno che la Hybris fa germogliare nella sua mente e causare la sesta estinzione.

Questa prospettiva impone considerazioni anche di indole etica, che avevano fatto affermare a Lorenz nel 1973 che la sua era una gere-miade che invitava gli uomini a pentirsi dei loro peccati che martoriavano l'ecosistema.

Vi è, dunque, una diversa dimensione etica che l'uomo deve considerare e non fermarsi a quanto Dostoevskij (1821-1881) fa affermare ad Ivan Karamazov "se Dio non esiste, tutto è permesso". Oggi sappiamo che anche per gli agnostici non tutto è permesso!

Se non si preserva nella sua integrità la unità organismo/ambiente incombe il disastro: stiamo imparando, attraverso un'amara esperienza, che l'organismo che distrugge il suo ambiente distrugge sé stesso [26].

Spesso è citato l'Imperativo Categorico che Kant propose nella *Fondazione della metafisica dei costumi* (1785, [55]): agisci in modo da trattare l'umanità, sia nella tua persona sia in quella di ogni altro, sempre come fine e mai solamente come mezzo.

Tale atteggiamento etico è di fondamentale rilevanza ma oggi deve essere contestualizzato nell'ambito della interazione uomo/ecosistema affermando: agisci in modo da trattare l'ecosistema come fine e mai solamente come mezzo.

Come prospettato in questo lavoro Homo Sapiens, se obnubilato dalla Hybris, considera l'ecosistema sempre e solo come mezzo.

Accettando la contestualizzazione proposta dell'imperativo categorico si deduce una visione più ampia della medicina: la unità di sopravvivenza deve essere considerata realmente come unità, il medico deve quindi avere come obiettivo la salute dell'uomo nel suo ecosistema attraverso gli interventi proposti nella figura (Fig. 6) che, sostanzialmente, interrompono il feedback positivo fra "degrado dell'ecosistema" ed "Hybris".

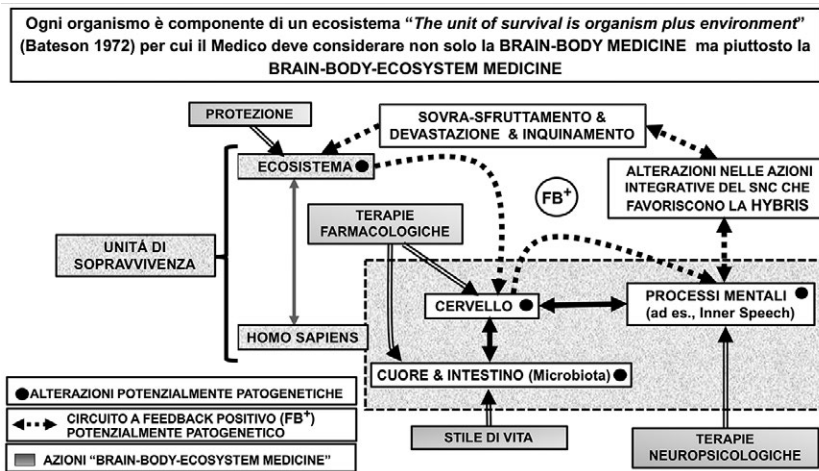


Fig. 6. Visione della Medicina come approccio all'unità di sopravvivenza, cioè all'uomo nel suo ecosistema.

Per ulteriori dettagli si rimanda al testo.

In conclusione, come anticipato da Bateson, la Medicina deve quindi avere come obiettivo la salute della "Unità di Sopravvivenza" cioè dell'uomo nel suo ecosistema. Momento centrale di questo approccio omnicomprensivo che va oltre alla visione proposta dalla "medicina olistica" sono due aspetti fra loro interrelati che sono stati discussi anche dal Professor Savoldi [56] e cioè la salvaguardia dell'ecosistema e l'omeostasi psichica dell'uomo [57]. In altre parole, come affermava Bateson la salute dell'uomo deve considerare "l'ecologia della mente" [28].

BIBLIOGRAFIA

1. Leakey RE, Lewin R. *The Sixth Extinction. Patterns of Life and the Future of Humankind*, Doubleday, New York, 1995.
2. Capra F, Henderson H. *Crescita qualitativa: per un'economia ecologicamente sostenibile e socialmente equa*, Aboca, Sansepolcro, 2013.
3. Savoldi F, Ceroni M, Vanzago L. *La Coscienza*, ARAS, Fano, 2016.
4. Hume D. *A Treatise of Human Nature, 1739-1740*; Opere filosofiche. Vol. 1: Trattato sulla natura umana, Laterza, Bari, 2008.
5. Baars BJ. The conscious access hypothesis: origins and recent evidence, *Trends Cogn Sci (Regul Ed)*, 2002; 6: 47-52.
6. Baars BJ, Franklin S, Ramsay TZ. Global workspace dynamics: cortical "binding and propagation" enables conscious contents, *Front in Psychol*, 2013; 4: 200. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00200.
7. Bacone F. *Novum Organum*, 1620; *Novum Organum*, Laterza, Bari, 1992.
8. Agnati LF, Guidolin D, Cortelli P, Genedani S, Cela-Conde C, Fuxe K. Neuronal correlates to consciousness. The 'Hall of Mirrors' metaphor describing consciousness as an epiphenomenon of multiple dynamic mosaics of cortical functional modules. *Brain Res*, 2012; 1476: 3-21.
9. Rousseau JJ. *Le fantasticherie del passeggiatore solitario*, 1782 *Le fantasticherie del passeggiatore solitario*, BUR, Milano, 1979.
10. Morin A, Uttl B, Hamper B. Self-reported frequency, content, and functions of inner speech, *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 2011; 30: 1714-1718.
11. Hebb DO. *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. Wiley, New York, 1949.
12. Johnson LR, LeDoux JE, Doyère V. Hebbian reverberations in emotional memory micro circuits. *Frontiers in Neuroscience*, 2009; 3(2): 198-205.
13. Deroy O, Chen Y-C, Spence C. Multisensory constraints on awareness. *Phil Trans R Soc B*, 2014; 369: 20130207. doi: 10.1098/rstb.2013.0207.
14. Agnati LF, Guidolin D, Guescini M, Genedani S, Fuxe K. Understanding wiring and volume transmission, *Brain Res*, 2010; 64: 137-159.
15. Guidolin D, Marcoli M, Maura G, Agnati LF. New dimensions of connectomics and network plasticity in the central nervous system. *Rev Neurosci*, 2017; 28(2): 113-132.
16. Pirandello L. *Uno, nessuno e centomila*, Bemporad, Firenze, 1926.
17. Jaynes J. *La Natura Diacronica della Coscienza*, Adelphi, Milano, 2014.
18. Diuk CG, Slezak DF, Raskovsky I, Sigman M, Cecchi GA. A quantitative philology of introspection, *Front Integrative Neurosci*, 2012; 6: 80. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00080>.
19. Darwin C. *On the origin of species by means of natural selection*, New American Library, New York, 1958 (Original work published 1859).
20. Linde-Medina M. Adaptation or exaptation? The case of the human hand, *J Biosci*, 2011; 36: 575-585.
21. Gould SJ, Vrba ES. Exaptation: a missing term in the science of form, *Paleobiology*, 1982; 8, 4-15.

22. Xu X, Wang K, Zhang K, Ma Q, Xing L, Sullivan C, Hu D, Cheng S, Wang S. A gigantic feathered dinosaur from the Lower Cretaceous of China, *Nature*, 2012: 484(7392): 92-95.
23. Jaynes J. *Il crollo della mente bicamerale e l'origine della coscienza*, Adelphi, Milano, 1984.
24. Anderson ML. Evolution of cognitive function via redeployment of brain areas, *The Neuroscientist*, 2007: 13: 13-21.
25. Anderson ML. Neural reuse: A fundamental organizational principle of the brain, *Behavioral and Brain Sciences*, 2010: 33: 245-313.
26. Agnati LF, Barlow P, Ghidoni R, Borroto-Escuela DO, Guidolin D, Fuxe K. Possible genetic and epigenetic links between human inner speech, schizophrenia and altruism, *Brain Res*, 2012: 1476: 38-57.
27. Bateson G. *Steps to an Ecology of Mind: Collected Essays in Anthropology, Psychiatry, Evolution, and Epistemology*. Chicago, University of Chicago Press, 1972.
28. Bateson G. *Verso un'ecologia della mente*. Adelphi, Milano, 1977.
29. Diamond J. *Collasso: come le società scelgono di morire o vivere*, Einaudi, Torino, 2005.
30. Affifi R. Genetic Engineering and Human Mental Ecology: Interlocking Effects and Educational Considerations, *Biosemiotics*, 2017: 10: 75-98.
31. Canetti E. *Il Libro contro la Morte*, Adelphi, Milano, 2017.
32. Lorenz K. *Gli Otto Peccati Capitali della nostra Civiltà*, Adelphi, Milano, 1973.
33. Ceballos G, Ehrlich PR, Dirzo R. Biological annihilation via the ongoing sixth mass extinction signaled by vertebrate population losses and declines, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017: 114: E6089-E6096.
34. Ganzel BL, Morris PA, Wethington E. Allostasis and the human brain: Integrating models of stress from the social and life sciences, *Psychol Rev*, 2010: 117: 134-174.
35. Ronfeldt D. *Beware the hubris-nemesis complex*. Rand, Santa Monica, CA, 1994.
36. Ordine N. *L'Utilità dell'Inutile*, Bompiani, Milano, 2013.
37. Melville H. *Moby Dick*, Harper & Brothers, New York, 1851.
38. Milton J. *Paradise Lost*, Samuel Simmons, London, 1667.
39. Alistair H. *Hubris: The Tragedy of War in the Twentieth Century*, HarperCollins Publishers, New York, 2015.
40. Agnati LF, Guescini M, Villa M. L'uomo: Il Demiurgo Cieco che Opera su Gaia, in: *La Comunicazione nel Cervello dell'uomo e nella Società*, Luigi Alfieri, Luigi Francesco Agnati editori, ARAS edizioni, Fano, 2011.
41. Latouche S. *Come sopravvivere allo sviluppo*, Bollati Boringhieri, Torino, 2010.
42. Liu L, Urch B, Szyszkowicz M, Speck M, Leingartner K, Shutt Robin, Pelletier G, Gold DR, Scott JA, Brook JR, Thorne PS, Silverman FS. Influence of exposure to coarse, fine and ultrafine urban particulate matter and their biological constituents on neural biomarkers in a randomized controlled crossover study, *Environ Intern*, 2017: 101: 89-95.
43. Chen H, Kwong JC, Copes R, Hystad P, van Donkelaar A, Tu K, Brook JR, Goldberg MS, Martin RV, Murray BJ, Wilton AS, Kopp A, Burnett RT.

- Exposure to ambient air pollution and the incidence of dementia: A population-based cohort study, *Environ Intern*, 2017: 108: 271-277.
44. Zhang X, Zhang X, Chen X. Happiness in the air: How does a dirty sky affect mental health and subjective well-being? *J Environ Econ Manage*, 2017: 85: 81-94.
 45. Mace GM, Norris K, Fitter AH. Biodiversity and ecosystem services: a multi-layered relationship, *Trends Ecol Evol*, 2012: 27(1): 19-26.
 46. Ceballos G, Ehrlich PR, Barnosky AD, García A, Pringle RM, Palmer TM. Accelerated modern human-induced species losses: Entering the sixth mass extinction. *Sci Adv*, 2015: 1: e1400253. doi: 10.1126/sciadv.1400253.
 47. Calderón-Garcidueñas L, Leray E, Heydarpour P, Torres-Jardón R, Reis J. Air pollution, a rising environmental risk factor for cognition, neuroinflammation and neurodegeneration: The clinical impact on children and beyond. *Rev Neurol (Paris)*, 2016: 172(1): 69-80.
 48. Bratman GN, Hamilton JP, Hahn KS, Daily GC, Gross JJ. Nature experience reduces rumination and subgenual prefrontal cortex activation *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015: 28: 8567-8572.
 49. Seidman MD, Standing RT. Noise and quality of life, *Int J Environ Res Public Health*, 2010: 7: 3730-3738.
 50. Tzivian L, Jokisch M, Winkler A, Weimar C, Hennig F, Sugiri D, Soppa VJ, Dragano N, Erbel R, Jöckel KH, Moebus S, Hoffmann B. Heinz Nixdorf Recall Study Group, Associations of long-term exposure to air pollution and road traffic noise with cognitive function-An analysis of effect measure modification, *Environ Int*, 2017: 103: 30-38.
 51. Albrecht G, Sartore GM, Connor L, Higginbotham N, Freeman S, Kelly B, Stain H, Tonna A, Pollard G. Solastalgia: the distress caused by environmental change', *Australasian Psychiatry*, 2007: 15(Suppl1): S95-S98.
 52. Cox DT, Shanahan DF, Hudson HL, Fuller RA, Anderson K, Hancock S, Gaston KJ. Doses of nearby nature simultaneously associated with multiple health benefits, *Int J Environ Res Pub Health*, 2017: 14: E172. doi: 10.3390/ijerph14020172.
 53. MacSuihbne SP. What makes "a new mental illness"?: The cases of solastalgia and hubris syndrome, *Cosmos and History: The Journal of Natural and Social Philosophy*, 2009: 5(2): 210-225.
 54. Goethe JW. *Faust*, 1831 BUR, Milano, 2007.
 55. Kant I. *Fondazione della metafisica dei costumi. Testo tedesco a fronte*, Laterza, Bari, 1997.
 56. Agnati LF, Sarchi A, Savoldi F. Arte e Comunicazione: La Bellezza? L'amerei volentieri, Dea e Immortale, in: *La Comunicazione nel Cervello dell'uomo e nella Società*, Luigi Alfieri, Luigi Francesco Agnati editori, ARAS edizioni, Fano, 2011.
 57. Agnati LF, Barlow PW, Baluška F, Tonin P, Guescini M, Leo G, Fuxe K. A new theoretical approach to the functional meaning of sleep and dreaming in humans based on the maintenance of 'predictive psychic homeostasis'. *Commun Integr Biol*, 2011: 4: 640-654.
 58. Agnati LF, Genedani S, Spano PF, Guidolin D, Fuxe K. Volume transmission

- and the Russian-doll organization of brain cell networks: aspects of their integrative actions, In: *Neuronal networks in brain function, CNS disorders, and therapeutics*, Faingold CL, Blumenfeld H, editors, Elsevier, Amsterdam, 2014.
59. Ryan TJ, Grant SGN. The origin and evolution of synapses. *Nat Rev Neurosci*, 2009;10: 701-712.
 60. Rustom A, Saffrich R, Markovic I, Walther P, Gerdes HH. Nanotubular highways for intercellular organelle transport, *Science*, 2004; 303: 1007-1010.
 61. Gerdes HH, Carvalho RN. Intercellular transfer mediated by tunneling nanotubes, *Cur Opin Cell Biol*, 2008; 20: 470-475.
 62. Agnati LF, Guidolin D, Baluška F, Leo G, Barlow PW, Carone C, Genedani S. A new hypothesis on the divorce between mitochondria and their host cells: possible relevance for Alzheimer's disease, *Curr Alzheimer Res*, 2010; 7: 307-322.
 63. Février B, Raposo G. Exosomes: endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages, *Cur Opin Cell Biol*, 2004; 16: 415-421.
 64. Guescini M, Leo G, Genedani S, Carone C, Pederzoli F, Ciruela F, Guidolin D, Stocchi V, Mantuano M, Borroto-Escuela DO, Fuxe K, Agnati LF. Microvesicle and tunneling nanotube mediated intercellular transfer of g-protein coupled receptors in cell cultures, *Exp Cell Res*, 2012; 318: 603-613.
 65. Fuxe K, Dahlström A, Jonsson G, Marcellino D, Guescini M, Dam M, Manger P, Agnati LF. The discovery of central monoamine neurons gave volume transmission to the wired brain, *Prog Neurobiol*, 2010; 90: 82-100.
 66. Ostrow LW, Sachs F. Mechano-sensation and endothelin in astrocytes-hypothetical roles in CNS pathophysiology, *Brain Res Brain Res Rev*, 2005; 48: 488-508.
 67. Honoré E, The neuronal background K2P channels: focus on TREK1, *Nat Rev Neurosci*, 2007; 8: 251-261.
 68. Paoletti P, Ascher P. Mechanosensitivity of NMDA receptors in cultured mouse central neurons. *Neuron*, 1994; 13: 645-655.
 69. Singh P, Doshi S, Spaethling JM, Hockenberry AJ, Patel TP, Geddes-Klein DM, Lynch DR, Meaney DF. (N-methyl-D-aspartate receptor mechanosensitivity is governed by C terminus of NR2B subunit, *J Biol Chem*, 2012; 287: 4348-4359.
 70. Agnati LF, Cortelli P, Biagini G, Bjelke B, Fuxe K. Different classes of volume transmission signals exist in the central nervous system, and are affected by metabolic signals, temperature gradients, and pressure waves, *Neuroreport*, 1994; 6: 9-12.
 71. Agnati LF, Leo G, Zanardi A, Genedani S, Rivera A, Fuxe K, Guidolin D. Volume transmission and wiring transmission from cellular to molecular networks: history and perspectives. *Acta Physiol*, 2006; 187: 329-344.