

## A TRANZGENERÁCIÓS HATÁSOK AZ EPIGENETIKAI KUTATÁSOK TÜKRÉBEN\*

VARGA KATALIN

ELTE, Pedagógiai és Pszichológiai Kar, Pszichológiai Intézet  
Affektív Pszichológiai Intézeti Központ  
E-mail: vkata@vnet.hu

Beérkezett: [REDACTED] – Elfogadva: [REDACTED]

*A transzgenerációs hatások régóta ismertek a klinikai munkában. Némileg rejtélyes módon olyanoknál is jelentkezhetnek a traumatizáltság hatásai, akik maguk nem voltak kitéve a kedvezőtlen hatásnak, ám ősük valahogy továbbörökítették azt.*

*Az utóbbi években a transzgenerációs epigenetikai kutatások biológiai alapú magyarázó mechanizmust kínálnak a transzgenerációs átvitelre. Olyan folyamatokat írnak le, amelyek a DNS alapszerkezetének változtatása nélkül lecsendesítenek, vagy épp átírhatóvá tesznek bizonyos szakaszokat, így befolyásolva az azok által kódolt fenotípus megjelenését.*

*Az epigenetikai folyamatok adaptívitásának kulcsát az jelenti, hogy a környezeti változásokra való gyors reagálást teszi lehetővé, amely – változatlan környezeti feltételek esetén – továbböröklődik az új generációkra.*

*E mechanizmusok rövid ismertetése mentén jelen dolgozat a születés körüli (perinatális) időszak jelentőségét, valamint a kérdéskör néhány pszichoterápiás vonatkozását veti fel.*

**Kulcsszavak:** *transzgenerációs hatás, trauma, epigenetika, perinatális időszak, anyai gondoskodás, oxitocin*

\* A jelen tanulmány a Magyar Hipnózis Egyesület 2010. május 7-én tartott találkozóján elhangzott, „A transzgenerációs hatások tudományos megközelítése – a mechanizmus nyomában” című előadás jelentősen bővített változata.

Köszönetem fejezem ki a dolgozat elkészítése során nyújtott segítségéért Csóka Szilviának, Józsa Emesének, Kulcsár Zsuzsannának, Varga Gábornak és Varga S. Katalinnak.

A TRANZGENERÁCIÓS TRAUMÁTÓL A TRANZGENERÁCIÓS  
HATÁSOKIG

A transzgenerációs trauma (TGT) hagyományosan elsősorban a holokauszt-túlélők gyermekeinél kimutatható hatásra utal. A jelenség lényege, hogy az utódgenerációk annak ellenére mutatnak a traumatizáltságra utaló tüneteket, hogy maguk nem voltak közvetlen áldozatai a traumának: depresszió, szorongás, hipervigilancia, alacsony önértékelés, öngyilkossági gondolatok és viselkedés, szerhasználat, erőszakosság és agresszió, a kulturális identitás sérülése, skizoid személyiségjegyek, a kommunikációs készség sérülése, hiperaktivitás és pszichoszomatikus tünetek jelennek meg körükben (DAUD, SKOGLUND, RYDELIUS, 2005).

A jelenség később számos más trauma kapcsán is megmutatkozott: a háborús veteránok, természeti katasztrófák és tömegmészárlások túlélőinek utódgenerációit sújtva (GOODMAN, WEST-OLATUNJI, 2008). A TGT jelensége megjelent szexuális abúzust elszenvedők családjában is: az abúzust közvetlenül elszenvedő áldozat gyermekei jellegzetes tüneteket mutatnak, mintegy maguk is „elszenvedik” a traumát (FRAZIER, WEST-OLATUNJI és munkatársai, 2009).

A TGT-től elkülönítendő – bár nem kevésbé figyelemre méltó – a „másodlagos vagy vikariáló traumatizáció” fogalma, amit olyan foglalkozású személyeknél írtak le, akik a traumát közvetlenül elszenvedő áldozatokkal foglalkoznak, vagy a trauma megörökítésével, megjelenítésével kapcsolatos a hivatásuk: a Holokauszt-múzeum teremőrétől a filmrendezőkön át a pszichoterapeutákig. Körükben jelentősen megváltozhat a világgal, másokkal és önmagukkal szembeni attitűd, a traumával való ilyen közvetett (és távolinak tűnő) érintkezés hatására (KRYSIŃSKA, LESTER, 2006).

A korábbi, kizárólag traumatikus hatásokra összpontosító „transzgenerációs trauma” fogalmát manapság jóval bővebben használjuk, ma már „*transzgenerációs hatások*”-ról beszélünk, ideértve akár az előrevivő, adaptív „örökség” átvitelét is (lásd később). Ezzel a magyarázó mechanizmusok kérdése nyitva marad. Jelen munkában a számos hatás – tanulási, kulturális stb. – mellett az epigenetikai átvitel mechanizmusát is felvetjük mint az egyik (de nem az egyedüli) lehetséges magyarázó mechanizmust.

## A MAGYARÁZÓ MECHANIZMUSOK NYOMÁBAN

Első megközelítésben szinte rejtélyesnek tűnik a jelenség, és támpont nélkül maradunk: hogyan magyarázható a TGT, hiszen az utódok nem voltak kitéve tényleges traumának. Mi viszi át a hatást?

Számos leíró fogalommal találkozhatunk a téma szakirodalmában annak kifejezésére, hogy az egyik generáció reflektál a másikat ért élményekre (GARDNER, 1999; HIRSCH, 2008; NORIEGA, 2009; NORIEGA GAYOL, 2004): transzgenerációs forgatókönyvek átvitele, szociális örökség, kulturális hagyományok, posztág, távoli/hiányzó emlékek, öröklött emlékezet, késői emlékezet, álemlékek, hézagos emlékezet, helyettes tanúság, elfogadott történet, utóemlék, generációk közti tükröződés, beolvadás/bekebelezés, átvitel/áthelyezés.

A jelenség magyarázatára számos mechanizmus vetődik fel. A szülőnemzedéket ért trauma következményei – szorongás, rémálmok, betolakodó emlékek, negatív érzelmek előretörése, elkerülés és érzelmi megközelíthetlenség – közvetlenül is érhetik az utódnemzedéket. A gyerek hallja például, ahogy apja sikítva felriad éjjel, vagy látja, ahogy fel-alá járkal éjszakánként.

Az indirekt, közvetett úton megjelenő transzgenerációs átvitel (transgenerational transmission) magyarázata gyanánt rendkívül sok mechanizmus jön szóba (DAUD, SKOGLUND, RYDELIUS, 2005; GARDNER, 1999; KRYSINSKA, LESTER, 2006; NORIEGA, 2009; NORIEGA GAYOL, 2004):

- egyik legfontosabb tényező maga a **titok**, amit az érintettek gondosan őriznek. Nem beszélnek, nem kérdeznek a traumáról, ami az utódnemzedék(k)ban a magány, az izoláltság érzését kelti. Benne van a levegőben, mégsem hozható szóba: így a trauma terhe mellett azt is el kell viselnie az utódnak, hogy megrendül a bizalma a szüleiben, a gondozóiban, és végképp magára marad nyomasztó terhével. A gyermek kénytelen fantáziájában magyarázatot keresni, mi is történt, így folyamatos *traumatikus fantáziában* él.
- indirekt út lehet az, hogy a szülő az őt ért hatások nyomán **nem képes a szülői gondoskodó szerep megfelelő ellátására**. Ez az utódnál főképp szeparációs problémákat vált ki, aminek következtében számos tünet, illetve kórforma jelenhet meg.
- sok családban a különféle nehézségek, katasztrófák, traumák és megpróbáltatások nyomán olyan **erős családi normák** alakulnak ki, amelyek megkérdőjelezhetetlenül közvetítődnek az új generációk felé. Sokszor a családot a végletesen megingott helyzetből (például anyagi katasztrófából) kivezető ős üzenete parancsoló erejű az új nemzedékre nézve: „bírnunk kell”, „sikeresnek kell lenni”, „teljesíteni kell”. Az elvárás nem nyíltan, nem kimondva közvetítődik, hanem rejtett családi kommunikációs rendszerben. Így alóla az utódok többnyire valamilyen maladaptív formában mentesítik magukat: tünetek mögé bújnak, betegségbe menekülnek.
- a szülőnemzedék saját feldolgozatlan, rendezetlen traumájából fakadó **fezültségét az utódaik veri le** (néha a szó szoros értelmében), hiszen a trauma eredeti kiváltójával szemben vagy lehetetlen, vagy esélytelen ezt megtenni.
- a trauma (például holokauszt) túlélői **teljesíthetetlen elvárásokat** támasztanak saját gyerekeikkel szemben, például hogy majd ők begyógyítják az elszenvedett testi-lelki sérüléseket.
- a gyerek a szülei élményeit olyan szinten jeleníti meg (acting out), mintha saját élettörténetének része lenne.
- egy anorexiás konkrétan **materializálhatja** ősei traumáját (például a koncentrációs táborbéli kinézetet az anorexiás gyermek).
- a gyerek **átveszi a traumát, az abúzust elszenvedett szülő elnyomott érzéseit**, ezáltal mintegy felmentve őt a szenvedéstől.

- vagy épp az abuzáló szerepét veszi fel a gyerek, ezzel lehetőséget adva a szülőnek, hogy **újra és újra „lejátssza”** az elszenvedett traumát, ezáltal egyfajta kontrollt gyakoroljon rajta.
- előfordulhat, hogy a gyerek – érzékelve a feszültséget, a problémát, ám azt tudatosan nem látva – **önmagát hibáztatja**, azt feltételezi, hogy ő nem teljesít(ett) valamit megfelelően, és ezért van feszültség a családban.

#### AZ EPIGENETIKA MINT A TRANZGENERÁCIÓS ÁTVITEL EGY LEHETSÉGES MAGYARÁZÓ MECHANIZMUSA

Az evolúció tágan értelmezve magában foglalhatja mindazokat a mechanizmusokat, amellyel egy szervezet módosul az őseihez képest, legyen ez morfológiai, élet-tani vagy viselkedéses változás (HONEYCUTT, 2006). Ezen transzformáció *hogyan*-jára régóta keresik a választ a különféle tudományterületek. A generációk közötti módosulás újfajta mechanizmusait leírva az **epigenetika** (EG) közvetlen magyarázó mechanizmust kínál a transzgenerációs átvitelre. Ez a biológiai fogalom olyan folyamatokra utal, amelyben megfigyelhető változás történik a fenotípusban vagy a génexpresszióban (génkifejeződésben), anélkül hogy a DNS alapszerkezete megváltozna. Maga a szó éppen azt fejezi ki, hogy a genetikain felüli (attól eltérő) mechanizmusról van szó: (az *epi-* [*eni-*] előtag görög jelentése: feletti, elkülönülő). Tág értelemben az epigenetika kifejezés bármely olyan mechanizmust magában foglal, amely a DNS bázissorrendjének módosítása nélkül befolyásolja az organizmus fejlődését.

Az epigenetika azért jelentős, mert olyan folyamatokra mutat rá, amelyek fényében újra kell gondolnunk a fenotípus örökölhetőségének törvényszerűségeit. Sokáig kizárólag a DNS-kódot tartották az egyedüli meghatározónak. A transzgenerációs információátvitel új formáját kínálja tehát az epigenetika, ráadásul sokkal rugalmasabb és gyorsabb reagálásút, mint az eddig dominánsnak tartott DNS-szerkezeti változás (WHITELAW, WHITELAW, 2006). Az epigenetikai mechanizmus arra ad magyarázatot, hogy az egyedet érő környezeti hatások következtében beállt változások hogyan vihetők át az utódnemzedékre anélkül, hogy a DNS alapszerkezete megváltozna. Élesebben fogalmazva: az epigenetikai mechanizmusok révén a fenotípus evolúciója bekövetkezhet hagyományos értelemben vett (a DNS bázissorrendjében bekövetkező) genetikai változás *nélkül* is (HONEYCUTT, 2006).

A tényleges epigenetikai mechanizmusok sora igen gazdag, ezek a mechanizmusok „lecsendesíthetnek” vagy „aktiválhatnak” bizonyos géneket.

Az eukarióta szervezetekben a két legfontosabb – legalábbis legrészletesebben feltárt – epigenetikai örökítő mechanizmus a *kromatin-újrendeződés* és a *DNS-metiláció*.

Ezek a sejtspecializáció alapvető mechanizmusaiért is felelősek: az össejtből e mechanizmusok révén alakulnak ki az egyre inkább specializálódott sejt-, illetve szövetformák (májszövet, idegszövet stb.), a sejten kívüli és azon belüli hatások következményeiként. (Ismeretes, hogy a sejtmaggal rendelkező növényi sejtek „totipotensek” maradnak, szemben az emlősök sejteinek túlnyomó többségével,

amelyek, amint felveszik sajátos típusukat, más szövet nem képződhet belőlük [unipotensek lesznek.] Feltevések szerint az emlősök ilyen sejtjei megőrzik magát azt az információt is, hogy *hogyan* alakultak az adott szöveté a kezdeti totipotens formából (tehát magát az epigenetikai kódot).

Ugyanezen alapvető mechanizmusokra épülhetnek a „rejtélyesnek” tűnő transzgenerációs hatások is, ami azért lényeges, hogy könnyebben megértsük majd (lásd az adaptivitásról szóló részt) azt, hogy az epigenetikai folyamatok nem valamiféle kivételes, pláne nem defektes mechanizmusai a természetnek, épp ellenkezőleg: az élet szerveződésének alapvető szabályozó formáiról van szó.

### A HISZTONSZERKEZET: A SORSDÖNTŐ „SPULNI”

Az emberi sejtben a DNS hossza kitekередve 1,8 méternyi lenne, ami a *hisztonokra* tekeredve *nukleoszómává*, majd tovább tömörítve *kromoszómává* csomagolódik össze, ami már mindössze 120 mikrométeres.

Az „összecsomagolt” (feltekeredett) DNS-szakasz nem alkalmas a génszakasz átírására, a „kibontott” már igen, hiszen így szabaddá válik az átírás számára. Ezzel a sokáig passzív váz („spulni”) szerepűnek tartott hiszton aktív (sőt sorsdöntő?) szerepet kap. A módosult hisztonszerkezet maga is továbböröklődhet, így megőrzi a módosulást az új DNS-ben: nem pusztán a DNS-ben kódolt információ íródhat tehát át, hanem a szerkezeti átalakulása is, ami a DNS átírhatóságát alapvetően befolyásolja.

A **kromatin újrendeződés** (chromatin remodeling) több mechanizmus útján jöhet létre. Az *acetiláció* során a hisztonok úgy módosíthatják a DNS feltekeredését, hogy kibontódik az adott génszakasz, így az átírhatóvá válik. A *deacetiláció* esetén ennek ellentéte történik: olyan szoros lesz a kromatinszerkezet, hogy a DNS adott szakaszának átírása lehetetlenné válik.

A DNS-**metiláció** esetében egy metilcsoport (CH<sub>3</sub>-) kapcsolódik a DNS-hez (előszeretettel a citozinhoz), ezzel befolyásolva a gének kifejeződését (gén-expressziót): lecsendesítheti az adott gént, ami ugyan szerkezeti módosulás nélkül jelen van a DNS-ben, csak nem írható át.

Az epigenetikában „*hiszton kód*”-nak hívják azt a feltételezést, hogy efféle szisztematikus és dinamikus módon átörökíthetően szabályozódik a *gének átírhatósága* is. Randy Jirtle (Duke University Medical Center), a témakör egyik szakértője érzékletesen illusztrálta az EG jelentőségét. Ha a szervezet teljes, DNS-ben kódolt örökítő információját egy számítógépnek tekintjük, akkor az epigenetika az a *szoftver*, amelyik végső soron azt szabályozza, hogy a számítógép mikor hogyan és mennyit működjék.\*

Mivel egy egyed fenotípusát az határozza meg, hogy mely génjei íródnak át, a géncsendesítés és génkibontás mechanizmusaival számos hatás érhető el: kedvezőtlen változást (például betegséget) okozó gének válhatnak aktívvá vagy éppen csendesedhetnek el. Rák, autoimmun betegségek, mentális zavarok, anyagcsere-

\* ([http://www.pbs.org/wgbh/nova/transcripts/3413\\_genes.html](http://www.pbs.org/wgbh/nova/transcripts/3413_genes.html))

problémák (például a cukorbetegség) és megannyi fenotípus-jellemző nyerhet így epigenetikai magyarázatot (természetesen nem kizárva más kiváltó tényezők szerepét sem).

### A TRANZGENERÁCIÓS EPIGENETIKAI JELENSÉGEK

Felvetődik, hogy a fentiekben leírt epigenetikus változások továbbörökíthetők-e, tehát a kiinduló generációhoz képest olyan távoli generációknál is megjelenhet a módosulás, amelyek már egyáltalán nem voltak közvetlenül kitéve az adott környezeti hatásnak. Értelemszerűen ez – főképp embernél – még korántsem bizonyított, s a háttérmechanizmus nem feltárt.

Az epigenetikus változás akár a prenatális időszakban is bekövetkezhet. Amennyiben közvetlenül a megtermékenyülés után áll elő, a változás egyaránt érintheti az utód testi és ivarsejtjeit. A prenatális hatás olyan egyszerű is lehet, mint az anyaállat táplálkozása. Ez nemcsak a saját közvetlen utódainak a fenotípusát befolyásolhatja, hanem az elkövetkező generációkét is.

SKINNER (2008) felhívja a figyelmet arra, hogy ha a kiinduló (F0) generációt *prenatálisan* éri a környezeti hatás, akkor az F3 az első generáció, amelyiket nem érte közvetlen hatás. Ha a kiinduló generációt *posztnatálisan* vagy felnőttkorban éri, akkor már az F2. Ezeket „*multigenerációs*” hatásnak nevezi, hiszen itt az adott hatás egyszerre érint több generációt. Igazi transzgenerációs hatásról tehát csak az F3 és az azt követő generációknál beszélhetünk, a többi ugyan „rejtett”, de közvetlen hatás még.

Számos transzgenerációs jelenség ismert, ahol a kiinduló generáció valamely szokatlan hatásban részesül, melynek nyoma a következő generáció(k)ban is kimutatható (HONEYCUTT, 2006; UZUMCU, ZACHOW, 2007).

- Prenatális időszakban etanolnak kitett patkányok utódai 30–40%-ban szemdefektusokat mutattak az unokák generációjában is.
- Gyümölcslegyek lárvái éter hatására kettős szárnyú változattá fejlődtek, ami transzgenerációsán továbböröklődött.
- Vemhes patkányoknál a gyógyszeresen előidézett hiperglikémia három generáció múlva is felgyorsult növekedést és hiperglikémiát idézett elő az utódokban.
- Mediterrán molylepke rövid csápú mutáns változata esetén azt találták, hogy ez a rövidülés „eltüntethető”, ha a szokásosnál melegebb közegben nevelik ki az utódokat (25°C-on 20°C helyett). Ezt a „visszamódosulást” öt generáción át megőrizték az utódnemzedékek, még akkor is, ha visszakerültek a megszokott 20 fokos környezetbe. Ez tehát egy már megjelent hatás transzgenerációs elnyomása (szupressziója).
- Vemhes patkányok kiinduló generációját fehérjeszegény táplálékkal etetve az utódok kisebb súlyúak, csökkent agysejtszámúak lettek, mint a normál diétán nevelt anyák kölykei. Ez a hatás fennmaradt a rá következő generációnál is, hiába tértek vissza a megfelelő táplálkozásra.

- Patkányanyák nem megfelelő táplálkozásának hatását akár 12 generáción át is kimutathatóknak találták az utódgenerációk csökkent születési súlyán.
- Több emlősnél kimutatható, hogy magzati vagy újszülött korban elszenvedett környezeti károsítások (például bizonyos toxinok) nemcsak hogy a fejlődő egyed felnőttkorában megjelenő betegségekkel (például kardiovaszkuláris problémák, anyagcserezavarok, tumor) hozhatók összefüggésbe, hanem transzgenerációs módon továbbíthatóknak az elkövetkező generációkra, ezekben reprodukciós problémákat, akár infertilitást létrehozva.

Számos hasonló adat világosan mutatja a transzgenerációs jelenségek valóságát. E hatások transzgenerációs *perzisztanciája* mögötti mechanizmus nem teljesen feltárt (SKINNER, 2008). Szem előtt kell tartani ugyanis, hogy elképzelhető, hogy más felel a hatás *bekövetkeztéért* és *fenntartásáért*. Ezek között az epigenetikán kívül – megint csak – számos tényező szerepelhet: környezeti hatások, tanulás és így tovább.

## HUMÁN ADATOK

A transzgenerációs hatások kapcsán joggal izgatja a tudományos és a laikus közvéleményt egyaránt, hogy vajon tapasztalható-e az állatmodellekben megfigyelt jelenség az embernél is? A humán vizsgálatok több szempontból nehezítettek. Nyilvánvaló etikai akadályok lépnek fel az emberekkel folytatható epigenetikai kutatásokban. Az állatmodellekhez képest az emberi generációváltás jóval lassúbb, és korántsem kontrollálható úgy az embert ért környezeti hatások, mint az állatkísérletekben nevelt egyedeknél. Bizonyos környezeti hatások (például a nők terhesség alatti *dietilstilbösztrol* [DES] érintettsége) elképzelhető, hogy nem jelentkeznek jelentős mértékben még közvetlenül az utódokban, ám megjelenhetnek a rá következő generációban (BROUWERS, FEITZ és munkatársai, 2006). Az állatkísérletekkel szemben az embernél igen nehéz „kivárni” a megfelelő generációs lépéseket, a jelenleg hozzáférhető generációkból pedig azért nehéz ítélni, mert visszamenőleg – néhány fontos kivételtől eltekintve (lásd később) – nincsenek adataink.

Az embereknél az epigenetikai kutatások módszertani nehézségei között szerepel az is, hogy ugyan megfigyelhetők bizonyos kórfarmák vagy betegségek, amelyek mögött epigenetikai hátteret feltételezhetünk, ám ezek spontán előfordulása vagy nagyon alacsony, vagy nagyon magas, így nehéz kimutatni a transzgenerációs hatásokat.

Marcus Pembrey és kollégái egyedülálló „adatbázisra” letek **Överkalix** svéd városka igen részletes anyakönyvében, amely generációkon át vezette az egyes családok egészségügyi és halálozási adatait. Ez számos transzgenerációs jelenség mintázatát tartalmazta, rámutatva arra, hogy az ősök bizonyos életkorában megtapasztalt környezeti hatás (többnyire a táplálék) generációkra meghatározó lehet. Ezen belül fontos adat, hogy az ősök életének bizonyos időszakai döntő az adott következményre nézve, ami a folyamatba ágyazott szenzitív periódusokra utal (lásd például KAATI, BYGREN, EDVINSSON, 2002; PEMBREY, BYGREN és munkatársai, 2006).

Kimutatták például, hogy – férfi vonalon – az unokáknál négyszeres a diabéteszben való elhalálozás esélye, ha a nagyapa gyermekkorában bőséggel volt enni-  
való. Ha viszont az apai nagyapák preadolescens korukban éhezni voltak kényte-  
lenek, akkor unokáik jóval kevésbé betegedtek meg kardiovaszkuláris betegségek-  
ben. A női ágon az éhezésnek kitett nagyanyák unokái viszont rövidebb ideig éltek.  
A preadolescens apai dohányzás a fiaiknál nagyobb BMI-hez (body mass index)  
vezetett. Meglepő módon tehát a nagyszülők nehéz sorsa másképp hat az unoka-  
generáció két neme esetében: a férfi vonalon kedvező hatású, míg a nőknél nem.

Ezeket az adatokat, noha transzgenerációs hatásokat írnak le, óvatosan kell  
értelmeznünk. Nem írtak le ugyanis semmiféle molekuláris mechanizmust, ami az  
epigenetikai módosulásokat igazolná a mintázatok háttéréként. Mindez esetleg  
magyarázható szociális hatásokkal is (MORGAN, WHITELAW, 2008).

Az élet és a történelem hozta hatások (például Hiroshima, Csernobil), illetve bi-  
zonyos foglalkozások (például sérült atomreaktorok környékének megtisztításával  
foglalkozó munkások) mégis egyfajta lehetőséget kínálnak a vizsgálódásra. Így  
ellenőrizhető a szülőket ért sugárzás hatása az utódokban, amely vizsgálatok talál-  
nak is bizonyos rendellenességeket, bár igen ellentmondóak az adatok  
(NATARAJAN, 2006). Embernél a leukémiával szembeni nagyobb kockázatot írtak  
le olyan apák gyermekeinél, akik különféle helyzetekben (akár csak diagnosztikai  
eljárások során) sugárzásnak voltak kitéve. Ugyanakkor nem találtak ilyet Hiro-  
sima és Nagaszaki atomtámadását túlélők gyermekeinél. Elképzelhető viszont,  
hogy az utódgenerációk későbbi életszakaszában vagy a távolabbi generációkban  
jelentkezik a hatás (NOMURA, 2006). E jelenségek rendkívül összetettek, és igen  
nehéz – ha nem lehetetlen – feltárni a pontos háttérmechanizmusokat.

Egyes szerzők rendkívül szkeptikusak abban a kérdésben, hogy találhatunk-e  
embernél is tényleges genetikai módosulást nélkülöző transzgenerációs hatást, és  
óva intenek attól, hogy az egerek vizsgálatából közvetlenül az emberre vonatkoz-  
tassuk a konklúziókat. Az egyik leggyakrabban hivatkozott humán példával kap-  
csolatosan – amely azt a holland vizsgálatot jelenti, amely kimutatta, hogy a má-  
sodik világháborús éhezések időszakában született gyermekek születési súlya az  
átlagosnál kisebb volt, és ez a hatás két generáción át elhúzódott – megjegyzi,  
hogy maga az eredeti munkacsoport sem tudta replikálni azt (MORGAN,  
WHITELAW, 2008).

Az egyik kézenfekvő lehetőség, hogy monozigóta (MZ) ikerpárok tagjait vizs-  
gálják, megfigyelve, hogy milyen fenotipikus jellemzőben térnek el az ikerpár  
tagjai, illetve hogy ezeknek az eltéréseknek van-e transzgenerációs továbbvitele.  
Ilyen nyilvánvaló hatást a 2008-as írás még nem talált, illetve ezek kimutatásának  
módszertani nehézségeit említi (MORGAN, WHITELAW, 2008).

Az élet ugyan hoz nem várt lehetőségeket a transzgenerációs hatás vizsgálatá-  
ra, ám ezek értelmezése rendkívül összetett. YEHUDA, MULHERIN, ENGEL és mun-  
katársai (2005) kimutatták, hogy a World Trade Center (WTC) elleni támadást  
közvetlenül átélő terhes nők gyermekei kisebb súllyal születtek, mint a katasztró-  
fában közvetlenül nem érintett kontrollanyáké. A közvetlenül érintett anyák min-  
táját (N = 38) tovább bontották aszerint, hogy kifejlődött-e náluk PTSD (poszt-  
traumatikus stresszavar). Akiknél igen (PTSD+), azok nyálában magasabb korti-



zolszintet találtak, mint a PTSD nélküli érintettekben. Érdekes módon a PTSD+ anyák egyéves gyermekeinél is alacsonyabb nyálkörtizolszintet találtak, mint a PTSD- anyák gyerekeinél (az alacsony kortizolszint a PTSD-re jellemző). A szerzők értelmezése szerint itt nem feltétlenül a méhen belüli stresszhatás<sup>1</sup> állhat a háttérben, hanem az, hogy a PTSD+ anyák korai anyai-gondozó viselkedése – épp a PTSD miatt – eltér az ideálistól, így az állatmodellekben megfigyelt kevésbé gondoskodó anyák (lásd alább, ún. LowLG anyák) viselkedéséhez lehet hasonlatos, ami feltehetően a gyerek glukokortikoid szabályozó rendszerét zavarja meg.

Sőt, az is elképzelhető, hogy valami olyan korábbi hatás hat a gyerekeiknél is, ami az érintett terhesek egy részénél az elszenvedett trauma hatására tartós PTSD-hez vezetett, és valójában annak a továbböröklődéséről van szó.

## AZ EPIGENETIKAI VÁLTOZÁSOK ADAPTÍV JELENTŐSÉGE

Vajon miért „találta fel” és alkalmazza a természet az epigenetikai hatásokat?

A válasz egyszerű: ez az alkalmazkodás egyik rugalmas, gyors eszköze. A DNS maga ugyanis „túl stabil”: a DNS szerkezeti változását okozó mutáció igen ritka, még extrém hatások esetén (például nukleáris katasztrófák) is csak 0,01%-ban fordul elő. Ezek a ritka változások ráadásul „random” jelennek meg, nem tükröződik bennük az adaptivitás: az adott környezeti feltételekhez való alkalmazkodásban az utódnemzedék erre nem építhet. Az más kérdés, hogy a változatosság növelése révén a természetes szelekció alapjául szolgálnak a valódi mutációk, ám ezek érvényesüléséhez több száz vagy akár ezer év szükséges. Az EGai változások tehát sokkal kedvezőbben közvetítik az egyed „tapasztalatait” az utódnemzedék felé: környezeti hatásra fellépő átörökíthető változást hozva létre (SKINNER, 2008).

Az epigenetikus változások egyik legfontosabb jellemzője a „valódi” genetikai módosuláshoz képest, hogy potenciálisan **reverzibilisek**, így elérhető velük rövid távon érvényesülő változás is (SOINI, IBARRETA és munkatársai, 2006). Az epigenetikus mechanizmusok tehát jóval dinamikusabb alkalmazkodást tesznek lehetővé, mint a DNS szerkezetét is érintő genetikai változások (Moshe Szyf [McGill University]\*).

Az epigenetikus változást kiváltó hatások jóval szerényebb léptékűek, mint a tényleges genetikai módosuláshoz vezetők. A táplálkozás, a környezeti feltételek (például hőmérséklet, folyadékellátottság, különféle toxinok jelenléte), a társas körülmények (például egyedsűrűség, szülői gondoskodás) mind előidézhetnek epigenetikus változást.

Nyilvánvaló adaptív jelentősége van annak, ha az utódnemzedék felkészíthető az adott környezetben tapasztalható környezeti hatásokkal szembeni hatékonyabb

<sup>1</sup> Megjegyzendő, hogy méhen belüli stresszre utaló jelek is vannak, hiszen a harmadik trimeszterben levőknél volt a legerősebb összefüggés az anyai PTSD mértéke és a gyerek nyál-kortizolszintje között (a mért korrelációk trimeszterenként: első trimeszterben  $r = -0,02$ , a másodikban  $r = -0,29$ , a harmadikban  $r = -0,6$  volt ez a korreláció). Ez az összefüggés feltűnően hasonló ahhoz, amit a holokauszt-túlélők PTSD szintje és a gyermekeik vizeletben mért kortizolszintje között találtak ( $r = -0,4$ ).

\* [www.pbs.org/wgbh/nova/transcripts/3413\\_genes.html](http://www.pbs.org/wgbh/nova/transcripts/3413_genes.html)

megküzdésre, ennek a mechanizmusnak a feltárásában jelentősek az epigenetikai fejlemények (GRINDSTAFF, BRODIE, KETTERSON, 2003; GRINDSTAFF, HASSELQUIST és munkatársai, 2006; MORET, 2006). Ilyen értelemben az *epigenom* (az epigenetikai módosulásokat is leíró géntérkép) egyfajta tükrö az egyedet megelőző nemzedékek történetének, ugyanakkor az egyed élete során bizonyos módosulások feloldhatók, „visszafordíthatók”.

Az utódgenerációk epigenetikus „felkészítése” a környezeti hatásokra azonban csak bizonyos feltételek mellett harmonikus: főként a megfelelő *korlátok* között mozgó, illetve *lassan* bekövetkező környezeti stresszek képesek ilyen kedvező felvértező hatásra. Amennyiben gyors és extrém változások következnek be, sokkal inkább káros, akár kipusztuláshoz vezető változások jelennek meg az érintettekben (BADYAEV, 2006).

Az adaptáció finom folyamatára mutat rá egy olyan vizsgálat, amelyben egy környezeti toxinnal, a gyümölcs- és bortermesztésben is megjelenő *vinclozolin*nal kezelt egyedek párválasztási stratégiáit vizsgálták. A toxinnal kezelt nőstény utódai – akik tehát maguk már nem voltak kitéve e környezeti ártalomnak – még három generációval később is olyan „tisza” párt választottak, akik nem voltak érintettek (epigenetikailag hasonlóan imprintált hímek nem mutattak ilyen preferenciát) (CREWS, GORE és munkatársai, 2007).

Így a hatás nem egyszerűen transzgenerációs, hanem *transzpopulációs*, hiszen befolyásolja a természetes körülmények között egészen más populációból származó hímek szaporodási sikerét is. Emellett adaptív jelentősége van, hiszen az evolúció egyik kulcstényezőjét, a szexuális szelekciót is befolyásolja. Transzgenerációs imprintáló hatás volt kimutatható a kiválasztott egyed *vonzerejére* (attraktivitására), illetve a választó egyed *percepció*s teljesítményére vonatkozóan is. A vinclozolinnal kezelt F3 generáció esetén mindkét nem (hímek és nőstények) egyaránt képesek voltak szag alapján elkülöníteni az ugyancsak kezelt tenyészcsoport egyedét a kezeltlen kontrolltól. A vizsgálat szerint a hímeknél is adott volt tehát a diszkriminációs képesség, mégis csak a nőstények mutattak preferenciát a „tisza” hímekkel való párosodásra.

## TÁRSAS HATÁSRA ÉPÜLŐ EPIGENETIKAI VÁLTOZÁSOK

Az epigenetikai kutatások pszichológiai szempontból legizgalmasabb változatait azok a vizsgálatok képezik, amelyekben a környezeti hatást a társak, jellemzően az anya viselkedése jelenti (összefoglalásul lásd CHAMPAGNE, CURLEY, 2009).

A kísérletekben előszeretettel használt fajok – a patkány vagy az egér – anyai viselkedése meglehetősen jól leírható. Könnyen azonosítható elemekből áll: a fészeképítés, az újszülött nyalogatása és gondozása jól mérhető és számszerűsíthető. A kutatásokban így kiválaszthatók azok az anyák, akik e téren különösen jók, sokat nyalogatják és gondozzák a kicsinyeiket: ők a „high licking and grooming”, vagyis hLG-anyák. A másik véglet az e téren hanyag, „low licking and grooming”, vagyis lLG-anyák köre. (A két csoport kialakítása úgy történik, hogy megfigyelik 60–100 alom esetén a patkányanyák anyai viselkedését, és az átlagos LG-mérték

alatt és felett egy szórásnyira meghúzott határ alá kerülők a ILG-anyák, a felette levők a hLG-anyák; lásd CAMERON, SHAHROKH és munkatársai, 2008.)

A transzgenerációs epigenetikai jelenségek legfontosabbika, hogy a hLG-anyák utódai maguk is hLG-anyákká válnak, míg az ILG-anyák utódainál ennek a „hanyagabb” anyai mintának a továbbörökítése figyelhető meg. Ez történhet epigenetikai úton is, amire környezeti (tanulási) hatások is ráépülhetnek.

Mivel az anyai gondoskodás és a felnőttkori párkapcsolat neurobiológiailag összefüggenek (ESCH, STEFANO, 2005), nem meglepő, hogy az újszülött korban megtapasztalt anyai gondoskodásmintázat nemcsak a felnőtté vált állat gondoskodási minőségére, hanem a *szaporodási készségére* is hat. Mégpedig – első látásra paradox módon – az ILG-anyák utódainál felfokozott a szexuális receptivitás: korábban és aktívabban jelenik meg a szexuális fogadókészség náluk.

Ez teljes összhangban áll azzal a mintázattal, hogy kedvezőtlen környezeti feltételek esetén (amit jelen esetben a kevésbé jó anya mediál) adaptív stratégia a „mennyeségi” irányába történő elmozdulás: minél több utódot létrehozva megővelni az esélyt – a kedvezőtlen körülmények ellenére is – a túlélésre. A fordított esetben a kedvező környezeti körülmények közepette elegendő a kevesebb, „minőségis” utód, és az ezekről való alaposabb szülői gondoskodás is biztosítani tudja a megfelelő arányú túlélést.

A hLG- és ILG-anyák közötti eltérés finom neurokémiai háttere is egyre inkább körvonalazódik ma már (CAMERON, SHAHROKH és munkatársai, 2008). Ismert, hogy az anyai viselkedés beindításában a **centrális oxitocin- (cOT) rendszer** kulcsszerepű (magyarul lásd VARGA, 2009), e rendszer az ösztrogén hormon megfelelő szintje mellett működik jól. A szülés (ellés) időszakában alapvetően megváltozik az anyai szervezet endokrin mintázata: a progeszteronszint leesik, az ösztrogénszint megnő.

Az ösztrogén hatására 1. megnő az OT termelődése a hipotalamuszban, ahonnan a rendszer projiciál a MPOA-ra (mediális preoptikus área), amely az anyai viselkedés központi szabályozó agyterülete, 2. megemelkedik az OT-génexpresszió és 3. az MPOA-ban a receptorkötés. A szoptatás maga is megnöveli az OT-receptorok számát az MPOA-ban.

Az anyai viselkedés során felszabaduló OT célpontja a mezolimbikus **dopaminrendszer** kiindulópontja, a ventrális tegmentális área (VTA). A MPOA OT neuronjai közvetlenül a VTA-ba érkezik. A dopaminszint a mezolimbikus dopaminrendszerhez tartozó nucleus accumbensben (nAcc) az utódgondozás, különösképp az utód nyalogatása és ápolása során emelkedik meg. Az ösztrogénhatás tehát az MPOA neuronjainak OT iránti érzékenységet szabályozza, amely ha magas, akkor a VTA-n keresztül a dopaminrendszer is felhangolt lesz, vagyis az anyai viselkedés magas jutalmazó értékű lesz (CAMERON, SHAHROKH és munkatársai, 2008). A dopamin a szeretet neurobiológiájának központi eleme (ESCH, STEFANO, 2005).

A hLG- és ILG-anyák közötti különbség az OT-rendszerre vezethető vissza. A hLG anyák esetén az imént vázolt ösztrogén-OT-DA rendszer „felhangoltan” működik, az ILG-anyáknál nem. A nAcc-ben például a hLG-anyáknál magasabb a dopaminszint, mint az ILG-anyáknál. A laktáció során megfigyelhető cOT receptorszint-növekedés jóval kifejezettebb a hLG-anyáknál, mint az ILG-knél. Ráadá-

sul egy pozitív feed-forward rendszer tartja magas szinten az OT-t: az OT-receptorok aktiváltsága megnöveli az OT-expressziót. Ezek a mechanizmusok az anyai teendők ellátásán olyan alapvető szintektől kezdve fontosak, hogy átsegítik az anyát az utód mint ismeretlen, idegen „tárgy” megközelítését megkövetelő időszakon, hiszen le kell győzni az ismerentől való szorongást, a neofóbiát. Emellett az OT és DA fontos jutalmazó rendszereket kormányoz, tehát nem egyszerűen a szorongás csökkentésében, hanem az anyai teendők ellátásával járó gyönyör átélésében is szerepet játszik (ESCH, STEFANO, 2005).

Az OT és a dopaminrendszer jutalmazó hatása tehát a hLG-anyák anyai viselkedését érinti inkább, amiben az ILG-anyák kevésbé részesülnek.

A hLG-, ill. ILG-anyák nőstény utódainak önnön anyai viselkedése „eldől” tehát perinatális életük során. Ez megmutatkozik abban is, hogy azok az egérkölykök, akiket korábban választottak el, felnőttként maguk is korán választották el kicsinyeiket. Ezt a hatást is a hipotalamikus OT és vazopresszin receptorsűrűsége vezetik vissza (CURLEY, DAVIDSON és munkatársai, 2009).

Az imént leírt ösztrogénhatás jóval erőteljesebb a hLG-anyák utódainál, mint az ILG-anyák utódai körében. Röviden összefoglalva: az anyai viselkedés beindulásához megfelelő ösztrogénszint és cOT-szint kell. Utóbbiból, ha sok kötődik az MPOA-ban, akkor hLG-anyává válik az utód is.

Ebben a generációk közötti átvitelben az MPOA ösztrogénreceptor ( $ER\alpha$ ) kifejeződésében mutatkozó eltérés játssza a kulcsszerepet (CHAMPAGNE, WEAVER és munkatársai, 2006). Mindez már akkor bekövetkezik, amikor a kölyök még nem anya, és még nem szoptat: élete első hetében kialakul az a mintázat, amely felnőtt koráig megmarad, ha a környezeti feltételek változatlanok.

Az utódok sorsát nem a genetikai örökségük, hanem a posztpartum megta-pasztalt anyai gondoskodás minősége szabja meg: ha közvetlenül a születéskor kicserélik az utódokat, és a hLG-anyák kölykeit ILG-anyához teszik (és megfordítva, ún. cross fostering), akkor a kölykök a *nevelő* anyának megfelelő ösztrogénreceptor-szintet mutatnak az MPOA-ban. Az ILG-anyák által gondozott kölyköknél a magas metilációs szint lecsendesíti azon gének java részét, amelyek az ösztrogénreceptorok kifejeződéséért felelnek, még akkor is, ha a biológiai anyjuk hLG volt (CHAMPAGNE, 2008).

Az anyai gondoskodás minősége meghatározza az utód **stresszreaktivitását** is (FISH, SHAHROKH és munkatársai, 2004; WEAVER, 2007). Az ILG-anyák kölykei-nél megnövekedett HPA- (hipotalamusz-hipofízis-mellékvese) tengelyaktivitást írtak le, ami annak következtében állt elő, hogy esetükben hiányzott a rendszer lecsendesítését végző mechanizmus.

A HPA-tengely működését negatív feedbackhurok szabályozza, a hippokampusz (HYCP) glucocorticoid receptorain (GR) keresztül. A stressz elmúltával a kortikotrop releasing hormon (CRH) és az adrenokortikotrop (ACTH) termelődése visszacsatolással szabályozódik. Ez a rendszer nem működik jól ILG-anyák kölykeinél, a csökkent GR-mennyiség miatt a lecsendesítő negatív vissz szabályozás elmarad. A különbségért a HYCP GR promoter szintjén bekövetkező metiláció eltérő mennyisége felel: a hLG-anyák kölykeinél ez alacsony, így megfelelő mennyiségű GR-kifejeződés jöhet létre. Az ILG-anyák kölykeinél a fokozott meti-

láció következtében lecsendesedik a GR kifejeződéséért felelős gén, és az előálló alacsony GR-szint ahhoz vezet, hogy stresszhormonszintjük magasan marad, és

- csökken az explorációs tevékenységük,
- nagyobb fokú a gátoltságuk stresszhelyzetben (ún. "nyílt mező", illetve "emelt keresztpalló" teszhelyzetek),
- az amigdalában csökken a benzodiazepin-receptorok sűrűsége,
- rosszabbul teljesítenek téri tájékozódási és emlékezeti feladatokban,
- megnő a HYCP-ban a kolin acetiltranszferáz- és szinaptofizinszint,
- a HYCPis sejtek túlélési képessége csökken,
- csökken a fibroblaszt növekedési faktor (CHAMPAGNE, 2008).

Meglepően szoros az összefüggés az életkezdet időszakában megtapasztalt anyai gondoskodás minősége és a felnőttkori stresszreaktivitás között. FISH, SHAHROKH és munkatársai (2004) olyan adatot közölnek, hogy a felnőttkori akut stresszre adott kortikoszteron-válasz  $r = -0,61$ -es korrelációt mutatott a gyerekkori anyai gondoskodással: minél magasabb volt a nyalogatás-ápolás gyerekkorban (hLG-anyák), annál kevésbé jelent meg az ACTH és a kortikoszteron az utód plazmájában.

Ráadásul a kutatások azt mutatják, hogy az anyai gondoskodás minősége az unokáig elhat (CURLEY, CHAMPAGNE és munkatársai, 2008). A hLG-anyák unokáinál is megfelelően csillapított stresszválasz figyelhető meg viselkedéses és fiziológiai szinten egyaránt.

A kölyökben az anyai gondoskodás szintjétől függő stresszreaktivitás az elválasztásra végérvényesen (a kölyök felnőttkoráig fennmaradóan) beáll, és generációkon át változatlan marad, amennyiben nem történik olyan hatás, amelyik megszakítja ezt a láncolatot.

A keresztnevelés (cross-fostering) e téren is azt mutatja, hogy az anya nem a genetikai öröksége, hanem főképp *viselkedése* révén hat utódaira. Ezen belül is a korai életszakaszban megtapasztalt gondoskodás a döntő: annak hatása messzire elhúzódik, az utód felnőttkorára, sőt további generációkra. Ez – természetesen – történhet pusztán élettani úton is. Ám az utóbbi időben feltárt epigenetikai folyamat azért különösképp figyelemreméltó, mert ez esetben nem fizikális vagy kémiai környezeti feltétel, hanem egy *fajtárs* (ti. az anya) viselkedése hat a másik (ti. a kölyök) gének kifejeződésére! Külön hangsúlyozandó, hogy a folyamat nem végérvényes, kedvező körülmények esetén esély van a visszaszabályozásra. A fokozott gondoskodás a kölyökben csökkent metilációhoz vezet, ami a felfokozott gén-expresszió révén visszaállítja a megfelelő visszaszabályozási rendszert, és a stresszhormonok szintje a vérben ismét megfelelő mértékű lesz.

Az anya és az utód stresszrendszere szorosan összefügg. Az anyát vemhessége során ért stressz kedvezőtlen hatásaitól bizonyos határokon belül mentesül az utód, hiszen a placenta enzimek inaktíválják a glukokortikoidokat. Amennyiben az anyát ért stressz meghaladja ennek a védelmi rendszernek a képességeit, az utódban prenatális korban megnövekedett glukokortikoid-szint hiperaktivitáshoz,

az újdonságok explorációjának csökkent szintjéhez, a kognitív és szociális viselkedés károsodásához vezet.

Ugyanakkor az anyát ért stressz azon az úton is hathat az utód stressz-érzékenységére, hogy az anya gondoskodó viselkedése módosul a születés utáni időszakban. Eredetileg hLG-anyák, ha a vemhességük utolsó hetében stresszt szenvedtek el, olyan szintre csökkent az anyai gondoskodásuk, mint az ILG-anyáké, saját és utódaik oxitocinrendszerét egyaránt érintve (csökkent hipotalamikus [HYTH] OT-receptorkötő képességhez vezetve). Az OT szerepét mutatja a folyamatban az az adat is, hogy ha hLG-anyákat OT receptor-antagonista kezelésnek tették ki, akkor ILG-anyáknak megfelelővé alakult a viselkedésük: kölykeik helyett önmagukkal foglalkoztak inkább (self grooming), a szoptatást elősegítő testhelyzet felvétele helyett ráfeküdtek a kölykökre (LEE, MACBETH és munkatársai, 2009).

A vizsgálatok ugyanakkor arra is rámutatnak, hogy nem pusztán a stressz, hanem annak *jellege* az igazán meghatározó. Az anyák környezeti feltételei között manipulálható a táplálék hozzáférhetősége, ami utódaik gondozásának szintjét is befolyásolja. Érdekes módon, nem a táplálék szintje, hanem annak bejósolhatósága a döntő (az állandóan kevés is jobb, mint a rendszertelenül változó). A bejósolhatatlan táplálék-hozzáférés közepette élő makákó anyák kölykeiket kevésbé gondosan nevelik, így azok csökkent explorációt, féltékenységet, csökkent szeparációs készséget mutatnak. Más jellegű stresszor, hogy ha az anyát a predátor szagának teszik ki. Ekkor éppen hogy megnövekedett anyai gondoskodást tapasztaltak a kutatók, annak minden következményével az utódra nézve is.

Összességében úgy tűnik, hogy a jól körülírható akut stressz inkább megnöveli az anyai gondoskodást, a bejósolhatatlan, elhúzódó ezzel szemben visszaveti azt (CHAMPAGNE, 2008).

CAMERON, SHAHROKH és munkatársainak (2008) modellje szerint a környezeti hatásokat (táplálék-ellátottság, a hím „minősége”, erőszak, fertőzések, populáció-sűrűség) az anyai gondoskodás közvetíti. Az anya a szülői befektetés eltérő mértékével reagál a környezeti feltételekre, így befolyásolva az új generáció fejlődési kimenetelét: a védekező stratégiáit, az anyagcseréjét, a reprodukív stratégiáit. Az anyai gondoskodás lényegében „lefordítja” az adott környezeti feltételeket – a túlélését leginkább befolyásoló tényezőket, a táplálék-ellátottságot és a mortalitási kockázatot –, és azoknak megfelelően alakítja ki az anyai gondoskodás mértékét, ezzel közvetlenül befolyásolva az utódnemzedék életét (CAMERON, SHAHROKH és munkatársai, 2008).

Régóta ismert, hogy az anyageneráció antigén-érintettsége növelheti az utódgeneráció antitestválaszát, így növelve az utódgeneráció védettségét anélkül, hogy maguk ki lettek volna téve a patogéneknek. Ez a transzgenerációs védelmi rendszer mind kiépítését, mind fenntartását tekintve összetett mechanizmust követel. Az anyai gondoskodásnak két alapformáját ismertetik FISH, SHAHROKH és munkatársai (2004). A *konstitutív* változat olyan, ami állandóan megjelenik, nem kell hozzá ténylegesen megélt kiváltó hatás. Az *indukált* esetben a gondoskodás kiváltásához kell valamilyen tényleges fenyegetés az anya életében, amivel szembeni védelmet már transzgenerációsán továbbörökít az utódokba. Amennyiben her-

nyótámadás éri a retket, az anyanövénny az új levelekben olyan anyagokat (például mustárolajat) halmoz fel, amellyel távol tarthatja a hernyókat. Ez a módosulás az utódgenerációban már megmarad. Az így kialakuló változás akár morfológiai is lehet: a vízibolha például a predátora kémiai szignáljára sisakszerű képletet növeszt a nyaka köré. Egy gyíkféle (*Pseudomoia pagenstecheri*) esetén elég, ha az anya gesztációs időszakában a gyíkevő kígyó szagával érintkezik, az utódokban morfológiai védelem épül ki: nehezebbek lesznek, farkuk hosszabbra nő, emellett érzékenyebbé válik a szaglásuk.

A „cross fostering” példái is azt mutatják, hogy a természet felkészült arra, hogy gyorsan reagáljon, ha hirtelen megváltoznak a körülmények. Az ILG-anyák kölykeit kicserélve a hLG-anyák kölykeivel, kiderült, hogy nem az utód genetikai készlete, hanem a környezeti *gondoskodás minősége* a meghatározó.

Ez a gondolatmenet már egyenesen elvezet bennünket ahhoz, hogy nemcsak a trauma nyomát, hanem a sikeres megküzdés, az ellenállás mintáját is továbbadhatjuk az új nemzedéknek. A *transzgenerációs alkalmazkodóképesség* (resilience) fogalma azt írja le, hogy a kihívások, a kockázatok leküzdésének, megoldásának módzatai is továbbadhatók az új nemzedéknek. Ezt a pozitív hagyományozást elősegítő tényezők az ember esetében: az erős kulturális, illetve faji identitás, a családi támogatás, illetve annak a nézetnek az erős megjelenése, hogy az életnek van értelme (life is meaningful). A nehézségeket túlélők üzenete tehát lehet az is, hogy győztesen is kikerülhetünk a nehéz helyzetből (GOODMAN, WEST-OLATUNJI, 2008).

Így a generációk közötti átvitel alapvető adaptív jelentősége bontakozik ki, annak ellenére, hogy a témakör klinikai példái (TGT) kedvezőtlen hatások továbbörökítéséről szólnak. Ha jobban belegondolunk, még ez is adaptívnek tekinthető: a szülőgeneráció üzenete: „a világ kegyetlen, az emberekben nem érdemes bízni” tényleges tapasztalatukon alapul, aminek hírért az utódnemzedék túlélési esélyeinek növelése érdekében adják tovább.

## TÁVOLABBI VONATKOZÁSOK

PRICE, MURPHY és YOUNGLAI (2007) fontos etikai szempontot vetnek fel. Különféle környezeti károsító hatások (például vinklozolin) kimutathatóan rontják a hímek szaporodási készségét, abnormális DNS-metiláció révén abnormális spermiumkoncentrációt, motilitást vagy morfológiát hozva létre. Ez a romboló hatás generációkon át fennmaradhat, tehát nem csak a közvetlenül érintett egyeden mutatkozik. CREWS, GORE és munkatársai (2006) kimutatták, hogy ha a fejlődő egyed embrionális fejlődése során, azon belül is a nem meghatározásának időszakában találkozik a vinklozollinnal, akkor a hím utódok komoly károsodást mutatnak a reprodukció terén: spermiumszámuk és motilitásuk csökken, felnőttkorukban rák, prosztata-rendellenességek, veseproblémák és immunrendszeri abnormalitások figyelhetők meg náluk. Ez a kedvezőtlen változássor négy generáción át kimutatható, már olyan egyedeknél is, akik maguk egyáltalán nem kerültek köz-

vetlen kapcsolatba a toxinnal. A szerzők értelmezése szerint mindez a jellemző kóros fenotípusokért felelős gének EGus aktivációja útján valósul meg.

Az ilyen helyzeteknek sajátos „megoldása”, hogy asszisztált reprodukciós technológia (ART) révén szaporodási lehetőséget biztosítunk olyan esetben, amikor a természetes szaporodás akadályozott. A modern asszisztált reprodukciós eljárások azonban a természetes szelekciós gátakat átlépve (embernél is) lehetővé teszik olyan egyedek szaporodását, akiknek természetes úton nem lehetne utódjuk, így mesterségesen továbbjuttatva az epigenetikus abnormalitást. Az epigenetikailag (is) körültekintő reagálás éppen a környezeti hatások kedvezőbbé tételét kívánna meg, megértve a termékenységi probléma „üzenetét”.

Az asszisztált reprodukciós eljárás ráadásul maga is felfogható kedvezőtlen környezeti hatásként a petesejtre és a spermiumra nézve egyaránt, amelynek esetleges transzgenerációs átörökítése nem kizárt, de még nem tartunk ott az utód-generációkkal, hogy ezt a hatást ellenőrizhessük. Az asszisztált reprodukciós technológiák széles körű epigenetikai elemzése még várat magára (SOINI, IBARRETA és munkatársai, 2006). Figyelemre méltó, hogy IVF segítségével megtermékenyített állatok (birka, rágcsálók) esetén kimutatható volt az embriók aberráns metilációja. Embernél klinikai adatok állnak rendelkezésre, például az IVF-gyerekek körében hatszoros az ún. Beckwith–Wiedemann-szindróma (BWS) és az Angelman-szindróma (AS) előfordulása természetes úton fogant társaikhoz képest. Ezt az adatot fenntartásokkal kell mérlegelni, tekintve, hogy ezek a kórformák rendkívül ritkán fordulnak elő, valamint értelemszerűen nehéz tisztán elkülöníteni, hogy mely következmények erednek az eredeti fertilitási problémából – ami miatt az ART-ra egyáltalán sor került –, és melyek az eljárásban rejlő környezeti hatások következményei (PRICE, MURPHY és munkatársai, 2007; SOINI, IBARRETA és munkatársai, 2006).

CREWS és MCLACHLAN (2006) érzékletesen mutatják be az epigenetikai mechanizmusok széles körű implikációit. Kiemelik, hogy a fejlődő magzat különösen sérülékeny mind a belső, mind a külső hatásokat illetően. Gondolatmenetük szerint az ekkor bekövetkező epigenetikus változások adott esetben csak a későbbiekben (az egyed felnőttkorában) vagy csak generációkkal később jelennek meg. Mindez egyre szélesebb körben érvényesülő következményekkel jár akár az ökoszisztémáig eljutva. Így a perinatális hatások proximális és ultimális következményeivel egyaránt számolnunk kell.

## PSZICHOTERÁPIÁS VONATKOZÁSOK

A fent leírt epigenetikai mechanizmusok – bár távolról sem tartunk ott, hogy empirikus adatokkal megalapozottan vonhatnánk le cáfolhatatlan következtetéseket – számos ponton kapcsolhatók a pszichoterápiákhoz.

Egyrészt felmerül, hogy az epigenetikai magyarázó mechanizmus egyes kórformák *oki hátterét* világítja meg. Számos pszichiátriai betegség hátterében feltételezhetőek epigenetikai mechanizmusok, bár – főképp módszertani okokból – a



humán adatok meglehetősen bizonytalanok (CAMPAGNE, CURLEY, 2009). Indirekten ugyan, de erre utal, hogy autistáknál és major depresszióban szenvedőknél alacsonyabb OT-szintet mértek, mint az egészséges kontrollnál (LEVINE, ZAGOORY-SHARON és munkatársai, 2007), noha ez még nem bizonyít közvetlen oki háttérrel.

Az epigenetikai ismeretek közvetlen, *biológiai megalapozottságot* kínálnak olyan jelenségekre, amelyeket eddig nehezen tudtunk magyarázni. Ahogy láttuk, a DNS metilációja és kromatinszerkezetmódosulására épülő epigenetikai mechanizmus ad „emlékezetet” a sejteknek, amellyel az élet során szerzett környezeti tapasztalatokat továbbörökítik. Másképp fogalmazva: ezzel (is) magyarázható, hogyan hozza (hordozza) a korábbi generációk örökségét a jelenlegi, szó szerint a sejteiben kódolva azt.

Természetesen pillanatnyilag – főképp humán vonatkozásban – ezeket csak tentatív feltevéseknek tekinthetjük, távol állunk még a háttérmechanizmusok biztos feltérképezésétől és az oksági viszonyok pontos leírásától. Számos kérdés marad megválaszolatlan, többek között az, hogy hogyan tudatosul vagy jut érvényre ez a minta például egy családállításon vagy különféle módosult tudatállapotokban.

Még izgalmasabb kérdés, hogy mennyiben tekinthető a pszichoterápia maga *korrekciós lehetőségnek*? Az epigenetikai szemlélet jóval nyitottabbá teszi a beavatkozások előtt az utat, hiszen ennek fényében sok esetben nem olyan mereven meghatározó a genetikai örökség, mint ahogy eddig azt feltételeztük. A „genom” mintájára az *epigenom* kifejezést használjuk a sejt epigenetikus tényezőinek összességére. A genom azonban nem jelent végzetes sorsszerűséget: bizonyos határokon belül módosítható, több epigenetikus útvonallal rendelkezik. A végeredmény tehát nagyon sokféle lehet, a génjeinkben közvetlenül rögzített minták tényleges érvényesülése a környezeti hatásoktól – köztük társaink ránk gyakorolt hatásától is – függ. Mindez végső soron akár a pszichoterápiás megközelítés keretében is felfogható. Nyilvánvaló kérdés, hogy a perinatális időszakban még rendkívüli plaszticitást, a környezeti hatásokra erős szenzitivitást mutató egyed a későbbiekben mennyire nyitott a társas – így például a terápiás – hatásokra.

CAMERON, SHAHROKH és munkatársainak (2008) modelljénél láttuk, hogy az anyai gondoskodás minősége úgy alakul, hogy az mintegy előkészíti az utódnemzedéket az anya életében tapasztalható környezeti feltételek közötti jobb túlélésre. A „felkészítés” tehát azokra a körülményekre érvényes, amelyek a *szülők* idejében voltak érvényesek. Ha ezek a feltételek maradnak az utódgeneráció idején is, akkor valóban adaptív is a hatás. Ha a környezeti feltételek módosulnak, akkor viszont nem feltétlenül előnyös a transzgenerációs „előkészített” fenotípus. A pszichoterápiás megközelítés egyik feladata lehet, hogy alapos áttekintés nyomán felmérje a kliens, mi az az ősök üzenetéből, ami valóban érvényes továbbra is, és mi az, ami elengedhető. A kedvező módosulás természetesen számos mechanizmusra épülhet: tanulás, modellhatás, attitűdmódosulás és így tovább.

A „veszély” vagy „fenyegetettség” megítélése végső soron szubjektív. Ismert, hogy az OT félelemcsökkentő hatása az amigdala aktivitásának csökkentésén és az onnan az agytörzs felé futó riasztórendszer csendesítésén keresztül érvényesül. Más szavakkal: az egyed valóban nem (vagy kevésbé) fél megemelkedett cOT hatására, és nem arról van szó, hogy valójában megélt félelmét visszafojtva csupán

viselkedésesen nem reagál félelemkeltő helyzetben (KIRSCH, ESSLINGER és munkatársai, 2005). Az, hogy ki mit ítél veszélyesnek vagy félelemkeltőnek, erősen függ attól, milyen affektív háttér mentén ítélkezik a helyzetről. Kimutatott adat, hogy a szomorú helyzetek pusztá elképzelése visszafogja az OT-rendszert (LEGROS, 2001). Ebben a gondolatmenetben adódik a feltevés, hogy minden olyan módszer, ami az OT-rendszer újrahangolásán keresztül reálisabb félelmi, fenyegetettségi mintát érvényesít, kedvező az egyedre.

### AJÁNLÁSOK PSZICHOTERÁPIÁS MEGKÖZELÍTÉSEKHEZ

A transzgenerációs továbbörökítést – és annak kedvezőtlen következményeit – megelőzendő mennél hamarabb javallott a trauma feldolgozása a közvetlenül érintett generációkban. Ez értelemszerűen nagyobb terhet ró az ilyen munkát végző terapeutára, hiszen különlegesen erős támogatást kell nyújtson a traumát elszenvedetteknek, hogy externalizálni tudják mély fájdalmukat, és képesek legyenek feldolgozni a traumatikus élményt (URLIC, 1999).

Többen kiemelik ugyanakkor, hogy a DSM túl szűken definiálja a traumát, csak a direkt elszenvedőkre érvényesítve azt, és kizárja a transzgenerációs úton érintetteket a potenciális traumatizáltak köréből (FRAZIER, WEST-OLATUNJI és munkatársai, 2009; GOODMAN, WEST-OLATUNJI, 2008). Így sokszor észrevétlen marad a traumatizáltság a klinikai munkában. A munkacsoport több ajánlást fogalmaz meg a transzgenerációs traumát kezelő szakemberek számára.

A diagnózis felállításakor – annak ellenére, hogy a DSM nem ad lehetőséget az indirekt traumatizáltság megfelelő elismerésére – észlelnünk kell a transzgenerációs érintettséget. Körültekintően fel kell mérni a családtörténetben esetlegesen meghúzódó traumákat, amelyeknek maga a kliens sem feltétlen tulajdonít jelentőséget, vagy nem látja jelen problémájával való összefüggését. Célzott kérdéseinkkel kell ennek nyomába eredni (GOODMAN, WEST-OLATUNJI, 2008):

- Van-e a családtörténetben traumatizáltság?
- Megjelennek-e ebből eredő tünetek a szülőknél?
- Jelen páciens mutat-e hasonló tüneteket?
- Ha van gyermeke, nála megfigyelt-e hasonlót?
- Hogy reagálnak a szülők a traumával kapcsolatos tüneteikre? Kaptak-e rá kezelést?
- Hogy tudtak a szülők felépülni a trauma után?
- Milyen erőforrásokra támaszkodhattak?
- Milyen megküzdési készségeket tanult meg a szüleitől?

## A PREVENCIÓ FONTOSSÁGA, A KORREKCIÓ LEHETŐSÉGE

E téren is érvényesül, hogy sokkal fontosabb lenne megelőzni egy kedvezőtlen transzgenerációs mintázat elindulását, mint a már bekövetkezőt megragadni és módosítani. Ebből a szempontból embernél is nagy hangsúlyt kap az egészen korai posztnatális időszak (az első néhány életóra), valamint a kora gyerekkor. Ekkor alapozódik meg ugyanis az a neurobiológiai rendszer a gyermekben, amely a későbbiekben meghatározó lesz az élete során, és ugyancsak ekkor alakul ki édesanyjával az az alap, amelyre kötődésük épül. Itt nem várt mértékben eldőlt, mennyire olajozottan tud egymásra hangolódni anya és gyermeke, és mennyire könnyedén és örömmel (!) látja el az anya gondozási teendőit (DECHATEAU, 1980).

Az anyai gondoskodás minőségének meghatározó jellegére számos humán adat is ismert: a túlvédő, érzelemmentes kontrolláló anyai stílus kockázati tényező az utód depressziójára és antiszociális személyiségstruktúrájára, szorongásos zavaraira, drog-használatára, valamint kényszeres és figyelmi zavarokra nézve (CHAMPAGNE, 2008).

Az elhanyagoló anyai gondozásban részesülő személyek saját utódaikkal is hanyagabban bánnak, amennyiben maguk abúzus áldozatai voltak gyerekkorukban, nagy valószínűséggel ők is abúzusnak teszik ki a gyermekeiket. A bizonytalan kötődési stílus kedvezőtlen következményekhez vezet a gyermeknél, melyek közül az egyik legnyilvánvalóbban transzgenerációs természetű lehet az evészavarok egyes formája (WARD, RAMSAY és munkatársai, 2001), amelynek transzgenerációs jellegét szerencsés esetben maguk a szülők is felismerik (BARNETT, BUCKROYD, WINDLE, 2005).

A biztonságos attachment-tel jellemezhető személyek önállóbbak, magabiztosabbak, jobb az önértékelésük. Adódik a kérdés tehát, hogyan érhető el leginkább a biztonságos kötődés? Mivel a kötődési stílus generációkon át mérhető stabilitást mutat: egy egyén utódjával kapcsolatos kötődési stílusának legjobb prediktora, hogy ő maga milyen kötődési élményt szerzett gyerekkorában (BENOIT, PARKER, 1994).

A korai időszakban megtapasztalt anyai gondoskodás messzire nyúló hatását FONAGY (1999) arra vezeti vissza, hogy végső soron a kötődés stílusa szabja meg az utód fejlődő agyának szerkezetét és működését. Jól vagy rosszul készíti fel az utódot arra, hogy a szociális kognícióra képes (erre „tervezett”) agyát arra használja, amire az való: a fajtársaival való együttműködésre. Amíg az epigenetikai kísérletek rágcsló fajainál az anya viselkedésében a nyalogatás és ápolás (grooming) mértéke a döntő, az embernél a szülő mentalizációs képessége. A szülő és gyermeke közti kötődési stílust kedvező irányba befolyásoló hatások messze többet nyújtanak, mint pusztán a gyermek biztonságos életben tartása. A gyermek agyának fejlesztésével olyan képességeket erősítenek meg, amelyek kulcsfontosságúak a kognitív fejlődésben (intelligencia, figyelem) és a társas együttélésben (FONAGY, TARGET, 2005). Arra, hogy itt is az epigenetikai mechanizmusok működhetnek, az az adat utal, hogy embernél a terhesség során mért pOT-szint összefüggést mutatott a gyerekekkel való kötődéssel: akiknél a terhesség hónapjai alatt nőtt a pOT-szint, azoknál alakult ki a gyerekekkel kapcsolatos erősebb kötődés, szemben azon

anyákkal, akiknél a terhességi időszak alatt mért pOT más mintázatot mutatott (LEVINE, ZAGOORY-SHARON és munkatársai, 2007).

Kérdéses viszont, hogy itt mennyiben van lehetőség késői korrekcióra. Mennyiben végérvényes a kedvezőtlen kora posztnatális időszak. Átlagosan 17 hónapig árvaotthonokban élő gyerekeket vizsgáló kutatás azt találta, hogy a legalább három éve adoptált gyerekek vizeletében mért OT-szintje nem tért el a kontrollgyerekektől. Ugyanakkor, amikor a gondozóikkal fizikai kontaktusba léphettek (megölelték, ölükbe ültették a gyerekeket), akkor a családban élő társaikhoz képest jóval kevéssé emelkedett meg az OT-szint az árva gyerekeknél. Ez a minta arra utal, hogy a korai gondoskodás mintázata nem állítható teljesen helyre a későbbiekben átélt minőségi gondozással (LEVINE, ZAGOORY-SHARON és munkatársai, 2007).

A perinatális időszak zavartalanságán belül annak megfelelő hormonális egyensúlya kulcsfontosságú. A hormonreceptorok megfelelő fejlődéséhez és aktivitásához arra van szükség, hogy a fejlődő receptor időben találkozzék a hormonnal. Ez a **hormonális imprinting** a perinatális időszakban egy életre megszabja az adott hormont kötő receptor működését. Magyar kutatók a hormonális imprinting három generáción átívelő transzgenerációs átvitelét mutatták ki patkány glukokortikoid receptora esetében, újszülött korban alkalmazott egyszeri benzipirén kezelésre (CSABA, INCZEFI-GONDA, 1998), mely hatás csak öt generáció múlva tűnt el. Minden olyan terápiás módszer tehát, ami a neurokémiai mechanizmusok zavartalansága mellett – tehát kívülről bevitt gyógyszer nélkül – hat, előnyös akár a későbbi generációkra nézve.

Az OT-rendszer rendkívül érzékeny a perinatális hatásokra, ezzel befolyásolva a szociális, érzelmi és agresszív válaszok küszöbét (CARTER, 2003). Az OT természetesen szoros összefüggést mutat más neurokémiai folyamatokkal, az ösztrogénnel említett kapcsolódásán túl fontos az együttműködése a prolaktinnal is, melynek a nevében rejlő tejelválasztást serkentő hatásán túl eddig 300 különféle szerepét írták le (GRATTAN, KOKAY, 2008).

A legártatlanabbnak tűnő eljárás, az epidurális érzéstelenítés (EDA) például visszaveti a cOT- és pOT-rendszert egyaránt (részletesen lásd VARGA, 2009). Svéd kutatók EDA mellett szült anyáknál magasabb értéket találtak a szomatikus szorongás, az izomfeszültség, az indirekt agresszió, az irritábilis terén (JONAS, NISSEN és munkatársai, 2008), mely eltérés a szülés után 6 hónappal is kimutatható volt! A kutatók eredményeiket a cOT-rendszerben az EDA hatására bekövetkező módosulásnak tulajdonították. Ez a mintázat az anyai személyiségprofilban meglehetősen erősen felveti, hogy vajon az ilyen élményekkel jellemezhetőek valóban élvezik-e anyaságukat, és a gyermekük gondozását optimális szinten látják-e el?

Hasonlóképp: komolyan meg kellene fontolni a különféle peptidek perinatális alkalmazását (például a koraszülés elkerülése érdekében OT-antagonisták vagy a szülés gyorsítására szintetikus OT). A születendő gyermek „peptid története” messzire nyúl, eddig nem feltárt megkeletéseket tartogathat (CARTER, 2003).

A születés időszakában „behangolt” OT-rendszer később kulcsszerepet kap a társas affiliációban, így a felnőttkori kapcsolatokban is. Ezzel kapcsolatban már megjelennek a humán adatok is a megannyi állatkísérletes munka után. Kimutatták

például, hogy az intranazálisan adagolt OT megnövelte a pozitív kommunikációt, egyúttal csökkentette a nyálban mért kortizolszintet laboratóriumi vitahelyzetben modellált párkapcsolati konfliktus esetén (DITZEN, SCHAER és munkatársai, 2009).

Az OT szerepe a szociálisan releváns arcok megítélésében az amigdala és a fusiform giruson keresztül érvényesül, a proszociális hatásköre keretén belül (PETROVIC, KALISCH és munkatársai, 2008). Az OT szorongáscsökkentő hatása mögött – embernél – épp a jobb felismerőkészséget és az affiliációértés elősegítését feltételezik (Lee, MACBETH és munkatársai, 2009).

Az agyi OT-rendszer, ami a nő(sténye)knél a terhesség vége felé, illetve a szoptatás során felhangolt, a férfiaknál pedig a szexuális aktivitás közben, jótékonyan hangolja az egyed stresszrendszerét. Emellett a rendszer kedvezően befolyásolja a fajtársak, azon belül a pár felismerését, valamint a téri emlékezetet. Mindezzel az egyed és utódainak túlélését segíti elő (CARTER, 1992; LENG, MEDDLE, DOUGLAS, 2008; NEUMANN, 2008).

Az epigenetikai szemlélet még inkább aláhúzza, hogy **korai intervenció** szükséges, hogy megszakítsuk a kedvezőtlen transzgenerációs folyamatot. A perinatális ellátásban kulcstényező a várandósság és a posztpartum időszak mentális problémáinak korai felismerése és kezelése (BUIST, 2002), és a szülés-születés beavatkozásmentes, háborítatlan lefolyásának biztosítása, ennek elősegítése (LOTHIAN, 2007; ROMANO, LOTHIAN, 2008).

A **cOT-rendszerre ható terápiás eljárások** lehetőséget kínálnak arra, hogy a korai veszteségek következményeit kiegyenlítve, helyreállítsák az egyén stresszel szembeni ellenállóképességét, a társas kapcsolati rendszerek működtetését (NAGASAWA, KIKUSUI és munkatársai, 2009; MEINLSCHMIDT, HEIM, 2007).

Azok a módszerek, mint például a hipnózis, amelyek a verbalitást és a képzeletit, imaginatív munkamódot egyaránt jól képviselik, különleges eszközt jelenthetnek a klinikus kezében a transzgenerációs emlékek vagy akár fantáziák megközelítésére és/vagy átdolgozására (VARGA, JÓZSA és munkatársai, 2009). Ha az „emlékek” a verbalitás révén megoszthatóvá válnak, interszjektív szimbólumrendszer – ti. a nyelv – keretében már megművelhetők: megoszthatók, elbeszélhetők, megerősíthetők vagy megkérdőjelezhetők, megvitathatók vagy akár leírhatók (HIRSCH, 2008).

A Vizuális Imaginatív Szinkron tiszta (akár verbalitás nélküli) egymásra hangolódást enged meg, egyfajta betekintést a másik világába, ami a traumatikus élményt hordozó kliensben a társas támasz megélése révén a traumatikus tartalommal való szembenézésre jelenthet erőforrást (VARGA S., 2008; VARGA S., VARGA, 2009a, 2009b).

A megfelelő légkörű pszichoterápia során megélt kapcsolati élmények esélyt adnak arra, hogy módosuljon a fontos kapcsolatok reprezentációs mintája (LUDWIG-KÖRNER, 1999). A hipnózisban, mint a rendkívül felfokozott érzelmi egymásra hangolódásban, korrektív élményt kaphat a páciens, a hipnotizőr észleli, megérti és megfelelően reagál, akár a ki nem mondott érzésekre is (BÁNYAI, 2002; BÁNYAI, 2008; VARGA, JÓZSA és munkatársai, 2008).

## IRODALOM

- BADYAEV, A. V. (2006) Stress-induced variation in evolution: from behavioural plasticity to genetic assimilation. *Proceedings of the Royal Society – Biological Sciences*, 272 (1566), 877–886.
- BÁNYAI, É. I. (2002) Communication in Different Styles of Hypnosis. In HOOGDUIN, C. A. L., SCHAAP, C. P. D. R., DE BERK, H. A. A. (eds) *Issues on Hypnosis*. 1–19. Cure and Care Publishers, Nijmegen
- BÁNYAI, É. (2008) A hipnoterápia mint önálló pszichoterápiás modalitás. In BÁNYAI, É., BENCZÚR, L. (szerk.) *A hipnózis és hipnoterápia alapjai*. 543–588. Eötvös Kiadó, Budapest
- BARNETT, S., BUCKROYD, J., WINDLE, K. (2005) Eating disorders from parent to child: Mothers' perceptions of transgenerational effect. *Counselling and Psychotherapy Research*, 5 (3), 203–211.
- BENOIT, D., PARKER, K. C. H. (1994) Stability and transmission of attachment across three generations. *Child Development*, 65, 1444–1457.
- BROUWERS, M. M., FEITZ, W. F. J., ROELOFS, L. A. J., KIEMENEY, L. A. L. M., DE GIER, R. P. E., ROELEVELD, N. (2006) Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Human Reproduction*, 21 (3), 666–669.
- BUIST, A. (2002) Mental health in pregnancy: the sleeping giant. *Australasian Psychiatry*, 10 (3), 203–206.
- CAMERON, N. M., SHAHROKH, D., DEL CORPO, A., DHIR, S. K., SZYF, M., CHAMPAGNE, F. A., MEANEY, M. J. (2008) Epigenetic programming of phenotypic variations in reproductive strategies in the rat through maternal care. *Journal of Neuroendocrinology*, 20 (6), 795–801.
- CARTER, C. S. (1992) Oxytocin and sexual behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 16, 131–144.
- CARTER, C. S. (2003) Developmental consequences of oxytocin. *Physiology & Behavior*, 79, 383–397.
- CHAMPAGNE, F. A. (2008) Epigenetic Mechanisms and the Transgenerational Effects of Maternal Care. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29 (3), 386–397.
- CHAMPAGNE, F. A., CURLEY, J. P. (2009) Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33 (4), 593–600.
- CHAMPAGNE, F. A., WEAVER, I. C., DIORIO, J., DYMOV, S., SZYF, M., MEANEY, M. J. (2006) Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor- $\alpha$ 1b promoter and estrogen receptor- $\alpha$  expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology*, 147 (6), 2909–2915.
- CREWS, D., GORE, A. C., HSU, T. S., DANGLEBEN, N. L., SPINETTA, M., SCHALLERT, T., ANWAY, M. D., SKINNER, M. K. (2007) Transgenerational epigenetic imprints on mate preference. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104 (14), 5942–5946.
- CREWS, D., MCLACHLAN, J. A. (2006) Epigenetics, evolution, endocrine disruption, health, and disease. *Endocrinology*, 147 (6 Suppl.), S4–S10.
- CURLEY, J. P., CHAMPAGNE, F. A., BATESON, P., KEVERNE, E. B. (2008) Transgenerational effects of impaired maternal care on behaviour of offspring and grandoffspring. *Animal Behaviour*, 75 (4), 1551–1561.

- CURLEY, J. P., DAVIDSON, S., BATESON, P., CHAMPAGNE, F. A. (2009) Social enrichment during postnatal development induces transgenerational effects on emotional and reproductive behavior in mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3 (Article 25), 1–15.
- CSABA GY., INCZEFI-GONDA Á. (1998) Transgenerational effect of a single neonatal benzopyrene treatment on the glucocorticoid receptor of the rat thymus. *Human and Experimental Toxicology*, 17, 88–92.
- DAUD, A., SKOGLUND, E., RYDELIUS, P. A. (2005) Children in families of torture victims: transgenerational transmission of parents' traumatic experiences to their children. *International Journal of Social Welfare*, 14 (1), 23–32.
- DE CHATEAU, P. (1980) Early Post-Partum Contact and Later Attitudes. *International Journal of Behavioral Development*, 3, 273–286.
- DITZEN, B., SCHAER, M., GABRIEL, B., BODENMANN, G., EHLERT, U., HEINRICHS, M. (2009) Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biological Psychiatry*, 65 (9), 728–731.
- ESCH, T., STEFANO, G. B. (2005) The Neurobiology of Love. *Neuroendocrinology Letters*, 26 (3), 175–192.
- FISH, E. W., SHAHROKH, D., BAGOT, R., CALDJI, C., BREDY, T., SZYF, M., MEANEY, M. J. (2004) Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036, 167–180.
- FONAGY, P. (1999) *Transgenerational Consistencies of Attachment: A New Theory*. Paper presented at the American Psychoanalytic Association Meeting, Washington DC, 13<sup>th</sup> May 1999.  
Online version: <http://www.dspp.com/papers/fonagy2.htm>
- FONAGY, P., TARGET, M. (2005) Bridging the transmission gap: an end to an important mystery of attachment research? *Attachment & Human Development*, 7 (3), 333–343.
- FRAZIER, K. N., WEST-OLATUNJI, C. A., ST. JUSTE, S., GOODMAN, R. D. (2009) Transgenerational Trauma and Child Sexual Abuse: Reconceptualizing Cases Involving Young Survivors of CSA. *Journal of Mental Health Counseling*, 31 (1), 22–33.
- GARDNER, F. (1999) Transgenerational processes and the trauma of sexual abuse. *European Journal of Psychotherapy & Counseling*, 2 (3), 297–308.
- GOODMAN, R. D., WEST-OLATUNJI, C. A. (2008) Transgenerational Trauma and Resilience: Improving Mental Health Counseling for Survivors of Hurricane Katrina. *Journal of Mental Health Counseling*, 30 (2), 121–136.
- GRATTAN, D. R., KOKAY, I. C. (2008) Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone. *Journal of Neuroendocrinology*, 20, 752–763.
- GRINDSTAFF, J. L., BRODIE, E. D., KETTERSON, E. D. (2003) Immune function across generations: integrating mechanism and evolutionary process in maternal antibody transmission. *Proceedings of the Royal Society – Biological Sciences*, 270 (1531), 2309–2319.
- GRINDSTAFF, J. L., HASSELQUIST, D., NILSSON, J. K., SANDELL, M., SMITH, H. G., STJERNMAN, M. (2006) Transgenerational priming of immunity: maternal exposure to a bacterial antigen enhances offspring humoral immunity. *Proceedings of the Royal Society – Biological Sciences*, 273 (1600), 2551–2557.
- HIRSCH, M. (2008) The Generation of Postmemory. *Poetics Today*, 29 (1), 103–128.
- HONEYCUTT, H. (2006) Studying Evolution in Action: Foundations for a Transgenerational Comparative Psychology. *International Journal of Comparative Psychology*, 19, 170–184.

- JONAS, W., NISSEN, E., RANSJÖ-ARVIDSON, A. B., MATTHIESEN, A. S., UVNÄS-MOBERG, K. (2008) Influence of oxytocin or epidural analgesia on personality profile in breastfeeding women: a comparative study. *Archives of Womens Mental Health*, 11 (5–6), 335–45.
- KAATI, G., BYGREN, L. O., EDVINSSON, S. (2002) Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *European Journal of Human Genetics*, 10, 682–688.
- KIRSCH, P., ESSLINGER, C., CHEN, Q., MIER, D., LIS, S., SIDDHANTI, S., GRUPPE, H., MATTAY, V. S., GALLHOFER, B., MEYER-LINDENBERG, A. (2005) Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *The Journal of Neuroscience*, 25 (49), 11 489–11 493.
- KRYSINSKA, K., LESTER, D. (2006) The Contribution of Psychology to the Study of the Holocaust. *Dialogue and Universalism*, 16 (5–6), 141–156.
- LEE, H. J., MACBETH, A. H., PAGANI, J. H., YOUNG, W. S. (2009) Oxytocin: the great facilitator of life. *Progress in Neurobiology*, 88 (2), 127–151.
- LEGROS, J. J. (2001) Inhibitory effect of oxytocin on corticotrope function in humans: are vasopressin and oxytocin yin-yang neurohormones? *Psychoneuroendocrinology*, 26 (7), 649–655.
- LENG, G., MEDDLE, S. L., DOUGLAS, A. J. (2008) Oxytocin and the maternal brain. *Current Opinion in Pharmacology*, 8 (6), 731–734.
- LEVINE, A., ZAGOORY-SHARON, O., FELDMAN, R., WELLER, A. (2007) Oxytocin during pregnancy and early postpartum: individual patterns and maternal-fetal attachment. *Peptides*, 28 (6), 1162–1169.
- LOTHIAN, J. A. (2007) The Coalition for Improving Maternity Services: Discussion. *Journal of Perinatal Education*, 16 (1–Suppl.), 89S–92S.
- LUDWIG-KÖRNER, C. (1999) Effects of Severely Disturbed Parents on Early Parent-Infant Interaction. *International Forum of Psychoanalysis*, 8 (1), 25–31.
- MEINLSCHMIDT, G., HEIM, C. (2007) Sensitivity to intranasal oxytocin in adult men with early parental separation. *Biological Psychiatry*, 61 (9), 1109–1111.
- MORET, Y. (2006) 'Trans-generational immune priming': specific enhancement of the antimicrobial immune response in the mealwormbeetle, *Tenebrio molitor*. *Proceedings of the Royal Society – Biological Sciences*, 273 (1592), 1399–1405.
- MORGAN, D. K., WHITELAW, E. (2008) The case for transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Mammalian Genome*, 19 (6), 394–397.
- NAGASAWA, M., KIKUSUI, T., ONAKA, T., OHTA, M. (2009) Dog's gaze at its owner increases owner's urinary oxytocin during social interaction. *Hormones and Behavior*, 55 (3), 434–441.
- NATARAJAN, A. T. (2006) Induced Transgenerational Genetic Effects in Rodents and Humans. *Journal of Radiation Research*, 47 (Suppl. B), B39–B43.
- NEUMANN, I. D. (2008) Brain Oxytocin: A Key Regulator of Emotional and Social Behaviours in Both Females and Males. *Journal of Neuroendocrinology*, 20 (6), 858–865.
- NOMURA, T. (2006) Transgenerational Effects of Radiation and Chemicals in Mice and Humans. *Journal of Radiation Research*, 47 (Suppl. B), B83–B97.
- NORIEGA, G. (2009) On Receiving the 2008 Eric Berne Memorial Award for Mechanisms of Transgenerational Script Transmission. *Transactional Analysis Journal*, 39 (1), 8–13.
- NORIEGA GAYOL, G. (2004) Codependence: A Transgenerational Script. *Transactional Analysis Journal*, 34 (4), 312–322.



- PEMBREY, M. E., BYGREN, L. O., KAATI, G., EDVINSSON, S., NORTHSTONE, K., SJÖSTRÖM, M., GOLDING, J., The ALSPAC Study Team (2006) Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *European Journal of Human Genetics*, 14, 159–166.
- PETROVIC, P., KALISCH, R., SINGER, T., DOLAN, R. J. (2008) Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *The Journal of Neuroscience*, 28 (26), 6607–6615.
- PRICE, T. M., MURPHY, S. K., YOUNGLAI, E. V. (2007) Perspectives: the possible influence of assisted reproductive technologies on transgenerational reproductive effects of environmental endocrine disruptors. *Toxicological Sciences*, 96 (2), 218–226.
- ROMANO, A. M., LOTHIAN, J. (2008) Promoting, protecting and supporting normal birth: a look at the evidence. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, 37, 94–105.
- SKINNER, M. K. (2008) What is an Epigenetic Transgenerational Phenotype? F3 or F2. *Reproductive Toxicology*, 25 (1), 2–6.
- SOINI, S., IBARRETA, D., ANASTASIADOU, V., AYMÉ, S., BRAGA, S., CORNEL, M., COVIELLO, D. A., EVERS-KIEBOOMS, G., GERAEDTS, J., GIANAROLI, L., HARPER, J., KOSZTOLANYI, G., LUNDIN, K., RODRIGUES-CEREZO, E., SERMON, K., SEQUEIROS, J., TRANEBJAERG, L., KÄÄRIÄINEN, H., ESHG, & ESHRE (2006) The interface between assisted reproductive technologies and genetics: technical, social, ethical and legal issues. *European Journal of Human Genetics*, 14 (5), 588–645.
- URLIĆ, I. (1999) Aftermath of war experience: impact of anxiety and aggressive feelings on the group and the therapist. *Croatian Medical Journal*, 40 (4), 486–492.
- UZUMCU, M., ZACHOW, R. (2007) Developmental Exposure to Environmental Endocrine Disruptors: Consequences within the Ovary and on Female Reproductive Function. *Reproductive Toxicology*, 23 (3), 337–352.
- VARGA K. (2009) Szexualitás, szülés, kötődés: az oxitocin pszichoemotív hatásai. In BAGDY E., DEMETROVICS Zs., PILLING J. (szerk.) *Polihistória. Köszöntők és tanulmányok Buda Béla 70. születésnapja alkalmából*. 447–474. Akadémiai Kiadó, Budapest
- VARGA, K., JÓZSA, E., BÁNYAI, E. I., GÓSI-GREGUSS, A. Cs. (2008) Interactional Phenomenology of Maternal and Paternal Hypnosis Styles. *Contemporary Hypnosis*, 25 (1), 14–28.
- VARGA, K., JÓZSA, E., BÁNYAI, É. I., GÓSI-GREGUSS, A. C. (2009) Patterns of interactional harmony: The phenomenology of hypnosis interaction. In KOESTER, G. D., DELISLE, P. R. (eds) *Hypnosis Theories, Research and Applications*. 53–98. Nova Science Publishers Inc., New York
- VARGA S. K. (2008) Egymásra hangolódás – nyitottság és határok. Az elmélet megjelenése a gyakorlatban. *Pszichoterápia*, 17 (4), 264–271.
- VARGA S. K., VARGA K. (2009a) A vizuális imaginatív szinkron fogalma és mérése. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 64 (2), 359–384.
- VARGA, S. K., VARGA, K. (2009b) Visual imaginative synchrony. *Contemporary Hypnosis*, 26 (3), 146–158.
- WARD, A., RAMSAY, R., TURNBULL, S., STEELE, M., STEELE, H., TREASURE, J. (2001) Attachment in anorexia nervosa: a transgenerational perspective. *British Journal of Medical Psychology*, 74 (4), 497–505.
- WEAVER, I. C. G. (2007) Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. Nature versus nurture: let's call the whole thing off. *Epigenetics*, 2 (1), 22–28.

- WHITELAW, N. C., WHITELAW, E. (2006) How lifetimes shape epigenotype within and across generations. *Human Molecular Genetics*, 15 (Review Issue 2), R131–R137.
- YEHUDA, R., MULHERIN ENGEL, S., BRAND, S. R., SECKL, J., MARCUS, S. M., BERKOWITZ, G. S. (2005) Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90 (7), 4115–4118.

## TRANSGENERATIONAL EFFECTS IN LIGHT OF EPIGENETICAL RESEARCH

VARGA, KATALIN

*Transgenerational effects are well-known in clinical work. The effect of trauma may appear in those persons who themselves had not been directly involved in the original traumatic event, but their ancestors somehow passed it on to them.*

*The modern epigenetic research provides biological explanation concerning the mechanism of transgenerational transmission. This means that different sets of genes can be silenced or activated depending on the epigenetical mechanisms, meanwhile the basic DNA sequence is the same.*

*This way the epigenetical mechanisms allow the organism to react quickly to the environmental change, and these can be transmitted to the next generation if the conditions remain the same.*

*This paper – following the short discussion of these mechanisms – raises some perinatal and psychotherapeutical implications of these phenomena.*

**Key words:** *transgenerational effect, trauma, epigenetics, perinatal period, mothering, oxytocin*