

KAROLINA NOWALIŃSKA 

Autor korespondencyjny/coresponding author: e-mail: karolina.nowalinska@doctoral.uj.edu.pl

Zakład Neurofizjologii i Chronobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Jagielloński,
ul. Gronostajowa 9, 30-387 Kraków

Department of Neurophysiology and Chronobiology, Faculty of Biology, Jagiellonian University,
Gronostajowa 9, 30-387 Kraków

Blizna na genach: Jak trauma i stres odciskają ślad na przyszłych pokoleniach?

Scar on the genes: how trauma and stress leave a mark on future generations?

DOI: <https://doi.org/10.12775/KOSMOS.2025.006>

Abstrakt

W ostatnich latach badania nad międzypokoleniowym dziedziczeniem traumy wykazały, że traumatyczne doświadczenia mogą wpływać nie tylko na jednostkę, ale także na jej potomstwo. Artykuł omawia mechanizmy biologiczne, takie jak metylacja DNA i zmiany w ekspresji mikroRNA, które mogą pośredniczyć w przekazywaniu skutków traumy. Badania eksperymentalne na zwierzętach i obserwacyjne prowadzone na ludziach sugerują, że dzieci osób, które doświadczyły ekstremalnego stresu – w postaci Holocaustu lub ludobójstwa – „dziedziczą” zmiany epigenetyczne, mogące zwiększać ich podatność na zaburzenia psychiczne, w tym zespołu stresu pourazowego. Choć te rezultaty są interesujące, konieczne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć mechanizmy, przez które środowisko wpływa na biologię organizmów oraz dowiedzieć się, czy te zmiany mogą mieć charakter adaptacyjny.

Słowa kluczowe: trauma, epigenetyka, metylacja DNA, kortyzol, PTSD, oś HPA

Abstract

In recent years, research on transgenerational trauma transmission has shown that traumatic experiences can affect not only the individual but also their offspring. The article discusses biological mechanisms, such as DNA methylation and microRNA changes, that may mediate the transmission of trauma effects. Studies conducted on both humans and animals suggest that children of individuals who experienced extreme stress – such as the Holocaust or genocide – exhibit epigenetic changes that may influence their susceptibility to mental disorders, including post-traumatic stress disorder. Although the results are interesting, further research is necessary to clearly distinguish environmental influences from biological factors and to understand whether these changes may have an adaptive function.

Keywords: trauma, epigenetics, DNA methylation, cortisol, PTSD, HPA axis

WPROWADZENIE

Nasze ciało działa jak skomplikowany system sterowania, który stara się utrzymać wewnętrzną równowagę, nazywaną homeostazą. Aby to osiągnąć, organizm produkuje specjalne substancje chemiczne, czyli hormony, które między innymi pomagają regulować autonomiczny układ nerwowy. Steruje on pracą narządów wewnętrznych, takich jak serce czy żołądek, i działa automatycznie, bez naszej świadomej kontroli. Dzięki temu możemy szybko reagować na zmiany w otoczeniu. Przykładem może być odpowiedź na stres – w reakcji na pojawiające się zagrożenie, nasze ciało błyskawicznie mobilizuje siły do działania. Uruchamia się wtedy reakcja „walcz lub uciekaj” (ang. *fight or flight*), w wyniku której przyspiesza tętno i podnosi się poziom glukozy we krwi, co przygotowuje nas do obrony lub ucieczki (Fuller i in. 2010; Goligorsky 2001). Bez tego odruchu nie moglibyśmy odpowiednio zareagować w niebezpiecznej sytuacji. Jednak ten system działa najlepiej, gdy uruchamia się tylko na chwilę – dokładnie wtedy, kiedy jest potrzebny, a potem wraca do stanu spoczynku. Problem zaczyna się, gdy reakcja stresowa nie wyłącza się, nawet gdy zagrożenie już minęło. Taka „przesterowana” mobilizacja może prowadzić do problemów ze zdrowiem wywołanych stanem przewlekłego stresu lub zbyt silnymi reakcjami na niegroźne bodźce (Gouin 2011). Osoby, które przeżyły gwałtowny lub wielokrotny stres, o ekstremalnie silnym natężeniu mogą wykształcić szereg objawów świadczących o zaburzeniu ich me-

chanizmów reakcji na stres. Dodatkowo okazuje się, że fizjologiczne zmiany, które zachodzą pod wpływem skrajnego stresu w ich organizmach mogą zostać przekazane następnemu pokoleniu (Gapp i in. 2014; Švorcová 2023; Yehuda i in. 1998). Nie jest jasne jaki jest mechanizm takiego przekazywania oraz przez ile kolejnych pokoleń skutki traumy mogą być widoczne w organizmie. W tym artykule zebrano informacje na temat transmisji skutków traumy. Jest to temat szeroko badany w ostatnich latach i wskazujący na potencjalną lukę w naszym rozumieniu dziedziczenia cech i wpływie środowiska na fizjologię.

TRAUMA

Według międzynarodowych klasyfikacji (ICD-10) obowiązujących w Polsce, trauma to uraz psychiczny spowodowany gwałtownym i przykrym wydarzeniem związanym z zagrożeniem zdrowia lub życia, lub byciem świadkiem takiego wydarzenia. Może to być np. poważny wypadek, przemoc fizyczna i emocjonalna, katastrofa naturalna, utrata domu, czy długotrwała rozłąka z rodziną. Dane WHO z listopada 2024 r. podają, że 6 na 10 dzieci poniżej 5 lat regularnie cierpi z powodu fizycznego lub psychicznego molestowania, a 1 na 5 kobiet i 1 na 7 mężczyzn doświadczyło nadużyć seksualnych w dzieciństwie. Doświadczenie traumy we wczesnym okresie życia jest jednym z głównych epidemiologicznych wskaźników przewidujących długofalową podatność na choroby i śmiertelność (Moffitt i in. 2013). Badania retrospektyw-

ne i longitudinalne wykazały, że doświadczenie traumy we wczesnym okresie życia jest czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń związanych z nadużywaniem substancji (ang. *substance use disorder*, SUD) oraz zespołu stresu pourazowego (ang. *post-traumatic stress disorder*, PTSD; Kirsch i in. 2020; Pratchett i Yehuda 2011).

ZESPÓŁ STRESU POURAZOWEGO

Pojęcie PTSD jest znane od dawna. Już podczas wojny secesyjnej lekarze zauważali, że niektórzy żołnierze po powrocie z frontu doświadczali silnego niepokoju, problemów ze snem, a nawet objawów fizycznych, takich jak przyspieszony puls i trudności z oddychaniem. Zespół takich objawów nazywano wówczas „sercem żołnierza” lub „sercem drażliwym”. Opisano nawet zjawisko „nostalgii” u żołnierzy, czyli tęsknoty połączonej z emocjonalnym cierpieniem (DiMauro i in. 2014). W 1952 r. Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne po raz pierwszy ujęło ten problem w klasyfikacji zaburzeń psychicznych DSM-I jako „ogromną reakcję na stres”. Co ciekawe, w kolejnym wydaniu diagnoza zniknęła, by powrócić dopiero w DSM-III z 1980 r., a obecnie PTSD figuruje w najnowszym DSM-V jako pełnoprawne zaburzenie z jasno określonym zestawem objawów. Typowe objawy PTSD to przede wszystkim natrętne, powracające wspomnienia traumatycznych wydarzeń (ang. *flashbacks*), koszmary senne, unikanie miejsc i sytuacji kojarzących się z traumą, lęk, drażliwość, wybuchy gniewu, problemy z koncentracją, nadpobudliwość i zaburzenia snu. Osoby cierpiące na PTSD często doświadczają również depresji i myśli samobójczych (Panagioti, Gooding i Tarrier 2012).

Co intrygujące, nie u wszystkich osób po doświadczonej traumie rozwinię się PTSD – szacuje się, że zespół dotyka tylko 5-10% osób. To sugeruje, że na rozwój zaburzenia wpływają również inne czynniki, takie jak cechy osobowości, geny czy środowisko (Emery i in. 1991).

Kluczowe znaczenie ma też sam charakter przeżytej traumy. Badania pokazują, że osoby, które doświadczyły tortur (np. więźniowie wojenni czy obozów koncentracyjnych), znacznie

częściej rozwijają PTSD niż te osoby, które przeżyły katastrofy naturalne, jak np. wybuch wulkanu (Shore i in. 1989). To pokazuje, jak ogromny wpływ na psychikę ma rodzaj i sposób doświadczania cierpienia.

FIZJOLOGIA STRESU – AUTONOMICZNY UKŁAD NERWOWY

Gdy człowiek odczuwa stres dochodzi do charakterystycznej aktywacji autonomicznego układu nerwowego (AUN) – pobudzenia części współczulnej, odpowiedzialnej za reakcję walki lub ucieczki, przy jednoczesnym hamowaniu części przywspółczulnej odpowiedzialnej m.in. za stan relaksacji, zwolnienie akcji serca i pobudzenie procesów trawienia. Po aktywacji współczulnej części AUN dochodzi do uwolnienia noradrenaliny z zakończeń nerwowych do krwioobiegu, skurczu naczyń krwionośnych w mięśniach, stymulacji gruczołów potowych, zahamowania motoryki jelit i przyspieszenia akcji serca (Ziegler 2012).

Ponadto gdy ciało migdałowate, będące ośrodkiem w mózgu odpowiedzialnym za przetwarzanie bodźców lękowych, wyśle sygnał ostrzeżenia do podwzgórza, dochodzi do aktywacji osi podwzgórze – przysadka – nadnerczna (ang. *hypothalamus – pituitary – adrenal*, HPA (Jankord and Herman 2008).

FIZJOLOGIA STRESU – OŚ HPA

Kręgowce, w tym ludzie, dysponują biologicznym system reagowania na stres – HPA. Proces zaczyna się w podwzgórzu – małej strukturze zlokalizowanej w międzymózgowiu. Podwzgórze reguluje m.in. temperaturę ciała, poziom głodu i sytości, rytmy okołodobowe i reakcję na stres. Kiedy mózg wykrywa zagrożenie w środowisku, podwzgórze wydziela hormon uwalniający kortykotropinę (ang. *corticotropine releasing hormone*, CRH). Ten hormon przekazuje sygnał do przysadki mózgowej – niewielkiego gruczołu o wielkości grochu, odpowiedzialnego za wytwarzanie i wydzielanie hormonów. Przysadka odpowiada na ten sygnał wydzielając *adrenokortykotropinę* (ang. *adrenocorticotrophic*

ropine, ACTH), która trafia do nadnerczy. Nadnercza to parzyste gruczoły umiejscowione na górnych biegunach nerek. W ich korze następuje synteza glikokortykoidów – a przede wszystkim kortyzolu, zwanego „hormonem stresu”. Kortyzol mobilizuje organizm: uwalnia do krwiobiegu glukozę i kwasy tłuszczowe, które stanowią doskonałe źródło energii niezbędnej do pokonania zagrożenia. Gdy poziom kortyzolu we krwi osiągnie odpowiednią wartość, uruchamia się mechanizm „samo-wyłączania” – kortyzol hamuje podwzgórze i przysadkę, co stopniowo wygasza całą reakcję. Jest to tzw. pętla ujemnego sprzężenia zwrotnego, dzięki której poziom hormonów wraca do wartości bazowej i organizm nie jest już dłużej w stanie walki lub ucieczki.

KORTYZOL

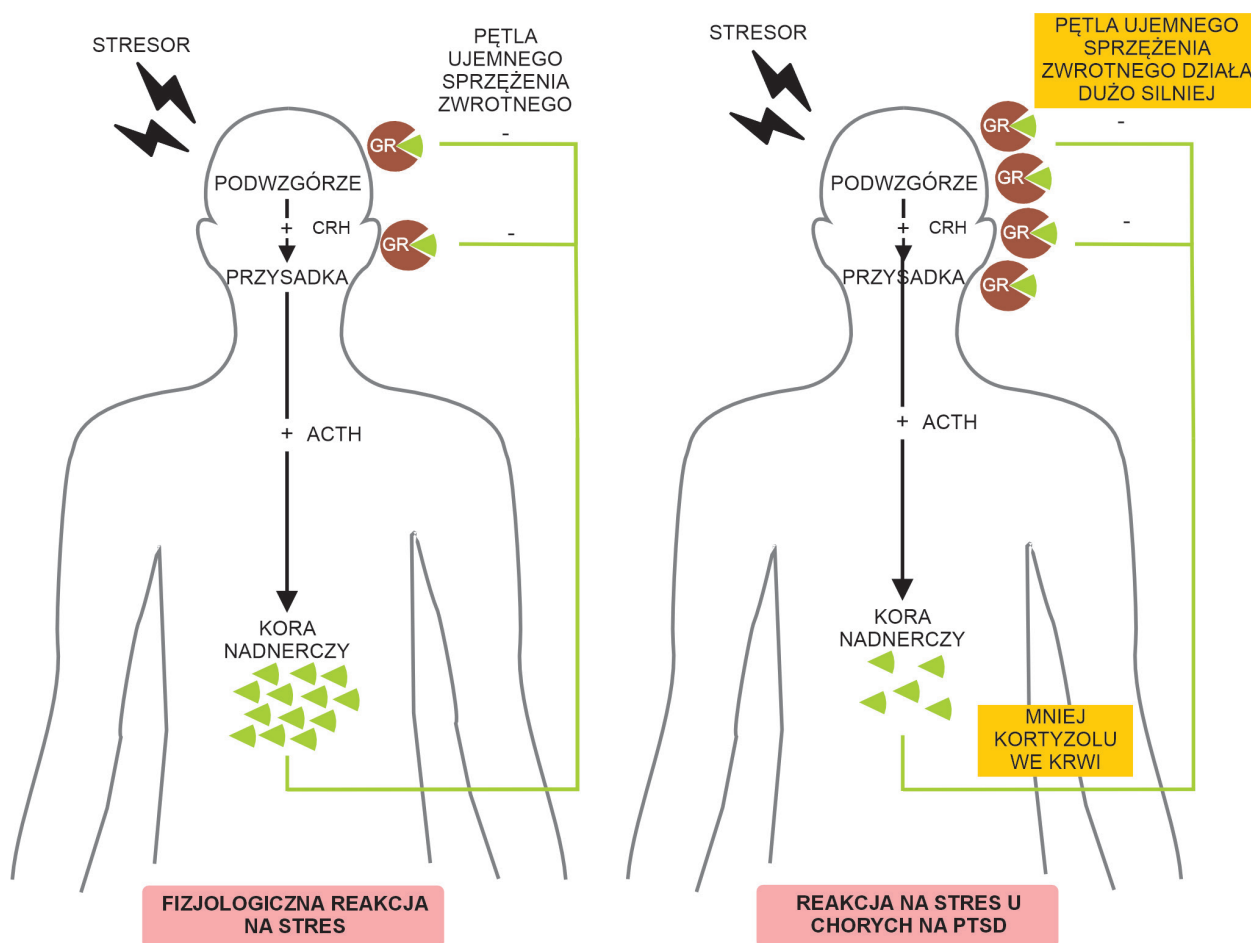
Kortyzol to hormon steroidowy, który powstaje z cholesterolu przy udziale enzymów zlokalizowanych na retikulum endoplazmatycznym oraz w mitochondriach. Kortyzol uwalniany do krwiobiegu przylacza się do receptorów glikokortykoidowych (ang. *glucocorticoid receptor*, GR), których nazwa pochodzi od uruchamianego przez kortyzol procesu uwalniania glukozy z wątroby podczas aktywacji osi HPA przez stresor (czynnik wywołujący stres). Dzięki zwiększonej produkcji glukozy organizm ma zasoby, żeby walczyć z zagrożeniem lub przed nim uciekać (Nicolaidis i in. 2014). Receptor glikokortykoidowy bierze udział w wielu ścieżkach sygnałowych regulując nie tylko odpowiedź na stres, ale również inne procesy metaboliczne, odpowiedź immunologiczną, homeostazę elektrolitów, wzrost i rozwój oraz wiele procesów specyficznych tkankowo (Gross i Cidlowski 2008). Tak szerokie spektrum działania czyni go ważnym celem terapeutycznym, na przykład w leczeniu chorób autoimmunologicznych lub nowotworów (Skor i in. 2013).

PTSD A POZIOM KORTYZOLU

U osób z PTSD obserwuje się zwiększoną wrażliwość osi HPA na ujemne sprzężenie zwrotne, co może prowadzić do szybszego i wy-

rażniejszego niż u ludzi zdrowych obniżenia poziomu kortyzolu. Odpowiedzialna za to może być zwiększona liczba receptorów glikokortykoidowych, co wykazano w badaniach na gryzoniach Meaney i in. 1989). Pacjenci z PTSD produkują mniej kortyzolu w odpowiedzi na bodziec stresowy, ale w przeciwieństwie do ludzi zdrowych pobudzenie trwa dłużej. Obecność większej liczby receptorów i niskie wydzielanie kortyzolu powoduje wydłużenie czasu niezbędnego do ich wysycenia i wyciszenia reakcji (Goller i in. 2014) (Ryc. 1).

U osób zmagających się z PTSD mechanizmy reagowania na stres działają w sposób zaburzony. Już 40 lat temu pojawiły się pierwsze doniesienia o nietypowym poziomie kortyzolu u weteranów wojny w Wietnamie cierpiących na to zaburzenie. Co ciekawe, wyniki były sprzeczne z intuicją – ich średni poziom kortyzolu w moczu był niższy niż u pacjentów z depresją, chorobą afektywną dwubiegunową czy schizofrenią (Mason i in. 1986). Sugerowało to możliwe zmiany w działaniu osi HPA u tych chorych. Obecnie badania w większości potwierdzają, że osoby z PTSD mają niższy poziom kortyzolu w porównaniu z osobami zdrowymi i cierpiącymi na inne zaburzenia psychiczne. Jednak wyniki wciąż nie są jednoznaczne. Niektóre badania wykazują podwyższony poziom kortyzolu lub wartości mieszczące się w normie (Yehuda 2002). Rozbieżności te mogą wynikać z różnic w doborze uczestników i grup kontrolnych, wielkości próby, różnych metod zbierania próbek kortyzolu czy różnej ilości czasu jaka minęła od traumatycznego wydarzenia do badania. Pewne jest jednak, że u osób cierpiących na zespół stresu pourazowego stwierdza się zwiększoną reaktywność osi HPA na stres (Yehuda 2002). Z perspektywy biologicznej taka adaptacja wydaje się zrozumiała – osoba, która doświadczyła ekstremalnie silnego stresu jest w ten sposób przygotowana na ewentualne powtórzenie się zagrożenia. Jednak w codziennym życiu takie przystosowanie staje się problematyczne i utrudnia optymalne, codzienne funkcjonowanie, w którym zdolność do odpowiedniej reakcji na łagodne i umiarkowane stresory jest kluczowa (De Bucy i in. 2017; Wolf 2003).



Ryc. 1. Schematyczny szlak osi podwzgórze – przysadka – nadnercza u osób zdrowych oraz u cierpiących na PTSD wg. hipotezy zwiększonej ilości receptorów GR oraz obniżonego poziomu produkcji kortyzolu. Oś HPA byłaby w takim układzie hamowana zwrotnie znacznie silniej niż u osób zdrowych. GR – receptor glukokortykoidowy, CRH – hormon uwalniający kortykotropinę, ACTH – adrenokortykotropina (rycina własna)

STRES PRENATALNY A DZIEDZICZENIE TRAUMY

W niniejszej pracy omówiono zagadnienie dziedziczenia traumy, koncentrując się na dwóch głównych ścieżkach. Pierwsza z nich dotyczy sytuacji, w której matka doświadcza stresu w czasie ciąży i wczesnym okresie postnatalnym. W takim przypadku stres może oddziaływać na rozwijający się płód poprzez organizm matki, wpływając na jego fizjologię jeszcze przed narodzinami. Badania prowadzone w tej dziedzinie, a także coraz nowsze odkrycia, sugerują, że silny stres prenatalny może prowadzić do długotrwałych zmian biologicznych u potomstwa. Przeprowadzono między innymi badanie

wśród matek, które były w ciąży podczas ataków na World Trade Center z 11 września 2001 r., i znajdowały się wtedy w wieżach lub ich pobliżu (Yehuda i in. 2005). Matki po urodzeniu dzieci przez kilka miesięcy pobierały próbki śliny swojej oraz dziecka rano i wieczorem i przekazywały do analiz. Jak wiadomo, poziom kortyzolu oznaczany w ślinie wysoko koreluje z jego stężeniem we krwi. Badacze postawili sobie za cel wyjaśnienie zależności pomiędzy matczynym PTSD i poziomem kortyzolu oraz poziomem kortyzolu u ich dzieci. Poziom kortyzolu u matek z PTSD, a także u ich dzieci, był niższy niż u matek z grupy kontrolnej. Nasilenie objawów PTSD u matek było związane z niższym poziomem kortyzolu u niemowląt. Nie wykazano jednak związku

między depresją matek, a poziomem kortyzolu u ich dzieci.

W Polsce badania nad stresem u matek i jego wpływie na zdrowie dzieci prowadzone są między innymi przez zespół prof. Anny Ziomkiewicz-Wichary. W ubiegłym roku jej zespół naukowy opublikował badania sugerujące, że długotrwały stres psychologiczny w postaci ważnych wydarzeń z życia matki związany jest z jej reaktywnością hormonalną. Wykazano, że wyższy poziom kortyzolu w ślinie matki w odpowiedzi na większe nasilenie stresu przekłada się na podwyższony poziom kortyzolu i obniżony poziom prolaktyny w produkowanym przez nią mleku. Podwyższony stres i poziom kortyzolu matki powiązany jest także z obniżoną wartością odżywczą jej mleka. Może to mieć znaczenie dla adaptacyjnych mechanizmów wpływających na rozwój dziecka, ponieważ zarówno kortyzol, jak i prolaktyna odgrywają kluczową rolę w regulacji metabolizmu i odpowiedzi na stres (Matyas i in. 2024). Jest to kolejna droga, którą biologiczne zmiany powstałe na skutek stresu u matki mogą przenosić się na funkcje organizmu dziecka.

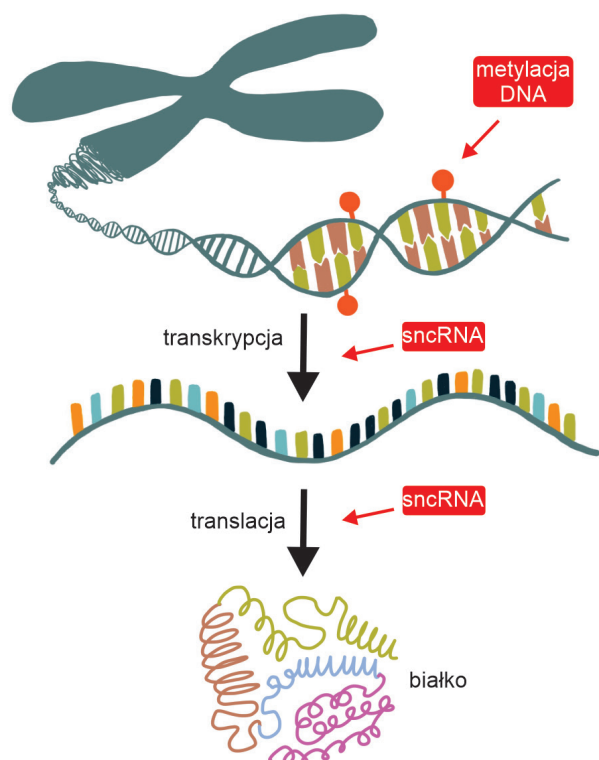
Druga możliwość przekazywania potomstwu skutków traumy dotyczy matek poza okresem ciąży i laktacji. Badania prowadzone na takiej grupie osób sugerują, że pewne zmiany powiązane ze stresem mogą być przenoszone na dzieci nawet, gdy pojawiły się w organizmie rodzica jeszcze przed zapłodnieniem i początkiem rozwoju nowego organizmu. Postuluje się tu rolę epigenetyki i przekazywania zmienionych wzorów ekspresji genów do komórek rozrodczych (Enwerem i in. 2021; Yehuda and Lehrner 2018).

EPIGENETYKA

Epigenetyka to termin pierwszy raz wprowadzony w latach 40. ubiegłego wieku przez brytyjskiego biologa i genetyka Conrada H. Waddingtona, który użył go, wyjaśniając różnicowanie komórek jednego organizmu w różne tkanki, mimo że zawierają identyczny materiał genetyczny w swoich jądrach. Przedrostek „epi” oznacza w tym kontekście „ponad genami”,

a więc epigenetyka to dziedzina nauki zajmująca się badaniem zmian w ekspresji genów, które nie wynikają ze zmiany w sekwencji nukleotydów w DNA. Mechanizmy epigenetyczne to dodatkowa „warstwa” regulacji naszych genów. Takie epigenetyczne modyfikacje mogą być indukowane przez rozmaite czynniki środowiskowe, a nawet postuluje się ich dziedziczenie, w formie nabytych stanów regulacji genów (Klibaner-Schiff i in. 2024). Możliwe mechanizmy takiego dziedziczenia nie są jeszcze w pełni poznane. Pewne badania wskazują jednak, że niektóre obszary genomu komórek rozrodczych mogą wymykać się procesom resetowania i wymazywania śladów epigenetycznych (Lee i Surani 2024). Najważniejsze procesy epigenetyczne to modyfikacja histonów (białek tworzących kompleksy, na które nawinięta jest nić DNA – chromatyna), metylacja DNA oraz zmiany w ekspresji małych, niekodujących cząsteczek RNA (ang. *small non-coding RNAs*, sncRNAs), które nie kodują białek, ale wpływają na procesy transkrypcji i translacji oraz stabilność mRNA. mRNA (ang. *messenger RNA*) czyli informacyjne RNA to powstająca w procesie transkrypcji cząsteczka kwasu rybonukleinowego, która przenosi informację genetyczną z DNA w jądrze komórkowym do rybosomów, gdzie odbywa się synteza białek, czyli translacja (Ryc. 2).

Metylacja DNA to proces przyłączenia grupy metylowej ($-CH_3$) do zasady azotowej nukleotydu w DNA. Powoduje ona zmiany w strukturze chromosomów i konformacji DNA i jest ważnym mechanizmem wyciszania ekspresji genów. Do zmetylowanych fragmentów nici DNA trudniej jest przyłączyć się czynnikom transkrypcyjnym. Dodatkowo scharakteryzowano białka rozpoznające zmetylowane obszary DNA, które następnie rekrutują w to miejsce deacetylazy histonowe, a taka modyfikacja histonów prowadzi do kondensacji chromatyny i zahamowania potencjalnych procesów transkrypcji (Newell-Price i in. 2000). W komórkach rozrodczych ssaków zachodzi globalne wymazanie wzoru metylacji (przy udziale enzymów – demetylaz), a następnie ponowne nałożenie wzoru metylacji w późniejszym czasie. Po raz drugi do zresetowania wzoru metylacji docho-



Ryc. 2. Proces syntezy białka. Pokazane kolejno etapy transkrypcji oraz translacji, a także modyfikacje epigenetyczne (na czerwono), które mogą wpływać na przebieg tych procesów (rycina własna)

dzi po zapłodnieniu, a następnie w zarodku dochodzi do ponownego, niezbędnego w rozwoju metylowania konkretnych obszarów DNA. Co ciekawe, wzory metylacji DNA mogą być stabilnie przekazywane podczas mitotycznych podziałów komórkowych, a dziedziczenie wzoru metylacji konkretnych miejsc DNA jest niezbędne dla wielu procesów epigenetycznych, takich jak inaktywacja chromosomu X czy imprinting genomowy (tworzenie wzoru metylacji podczas gametogenezy). Pierwsze sugestie, że wzór metylacji DNA może być w jakimś stopniu dziedziczony pojawiły się już 50 lat temu (Holliday i Pugh 1975). Naukowcy zaproponowali, że metylacja DNA może zmieniać profil ekspresji genów wpływając na powinowactwo wiązania do DNA czynników transkrypcyjnych. Nowsze badania wskazują, że możliwe jest przekazanie potomstwu różnych wzorów metylacji, niekoniecznych do prawidłowego rozwoju zarodka (Hofmeister i in. 2017). Wykazano również, że czynniki wpływające na rodziców, np. dieta mat-

ki bogata w donory grup metylowych (np. kwas foliowy, witamina B12, cholina) i podnosząca ich stężenie w jej krwi była skorelowana z poziomem metylacji pewnych regionów DNA u dziecka (Dominguez-Salas i in. 2014).

MIĘDZYPOKOLENIOWE DZIEDZICZENIE TRAUMY

Warto zwrócić uwagę na fascynujący aspekt, który zaczyna się pojawiać w badaniach nad traumą – mianowicie przesłanki wskazujące, że skutki traumatycznych przeżyć mogą wpływać na organizmy kolejnych pokoleń, nawet jeśli to traumatyczne wydarzenie miało miejsce jeszcze przed zapłodnieniem. Sugeruje się, że biologiczne cechy dzieci mogą ulegać zmianie pod wpływem traumatycznych doświadczeń rodziców, mimo że one same nigdy nie doświadczyły tych traumatycznych wydarzeń. Zjawisko takie zauważono zarówno u ludzi jak i zwierząt, na przestrzeni nawet kilku pokoleń (Franco 2023). Aby scharakteryzować to zjawisko wprowadzono opisującą je terminologię – możemy mówić o dziedziczeniu interpokoleniowym, gdy biologiczna zmiana zaobserwowana w pokoleniu rodzicielskim (F0) jest obecna u ich dzieci (F1) oraz o dziedziczeniu transpokoleniowym, gdy te zmiany widoczne są w jeszcze w kolejnych pokoleniach (od F2) – czyli przechodzą z dziadków na wnuki. W ten sposób, w formie biologicznego śladu, odziedziczone mogłyby zostać skutki traum, które przeżyli nasi przodkowie. Zaobserwowano transmisję zmian w reaktywności na stres, metylacji niektórych genów, poziomu kortyzolu, a także w rozmiarach ciała i procesach metabolicznych (Švorcová 2023).

Pierwszym nasuwającym się na myśl wyjaśnieniem możliwego dziedziczenia predyspozycji do traumy między pokoleniami jest sposób, w jaki rodzice wychowują swoje dzieci. Osoby, które same doświadczyły trudnych, traumatycznych przeżyć, mogą, często nieświadomie, przekazywać swoim dzieciom strategię radzenia sobie, które im samym pomogły przetrwać. W rezultacie dzieci dorastają w innym środowisku emocjonalnym i wychowawczym niż te dzieci, których rodzice nie doświadczyli traumy.

W takim scenariuszu mówimy o przekazywaniu przez mechanizmy środowiskowe i styl wychowania konkretnych zachowań (Bonumwezi i in. 2024). Naukowcy badający transmisję skutków traumy, muszą najpierw wykluczyć te mechanizmy, zanim uznają, że przyczyną dziedziczenia są zmiany tylko biologiczne. Jeśli uda się to zrobić, pozostaje druga, bardzo intrygująca możliwość – przekazywanie biologicznych skutków traumy. Według tej teorii „ślad” biologiczny nabyty w sytuacji stresowej zostaje przekazany następnemu pokoleniu w komórkach rozrodczych (gametach) i taką drogą może być przekazywany nawet do kilku następnych pokoleń. W ostatnich latach pojawiło się wiele badań, które starają się lepiej zrozumieć, jakie mechanizmy stoją za przekazywaniem tych efektów.

Badania rodzin ofiar Holokaustu wykazały, że podatność na PTSD może być przekazywana kolejnym pokoleniom. Dzieci ofiar, które cierpiały na PTSD częściej rozwijały PTSD po przeżyciu traumy niż dzieci ofiar, u których PTSD nie wystąpiło (Yehuda i in. 1998). Warto jednak zaznaczyć, że w tych badaniach nie wykluczono wpływu środowiska. Dzieci mogły przejąć od rodziców nie tylko zmiany biologiczne, ale także sposoby radzenia sobie z trudnościami, wynikające ze sposobu wychowania.

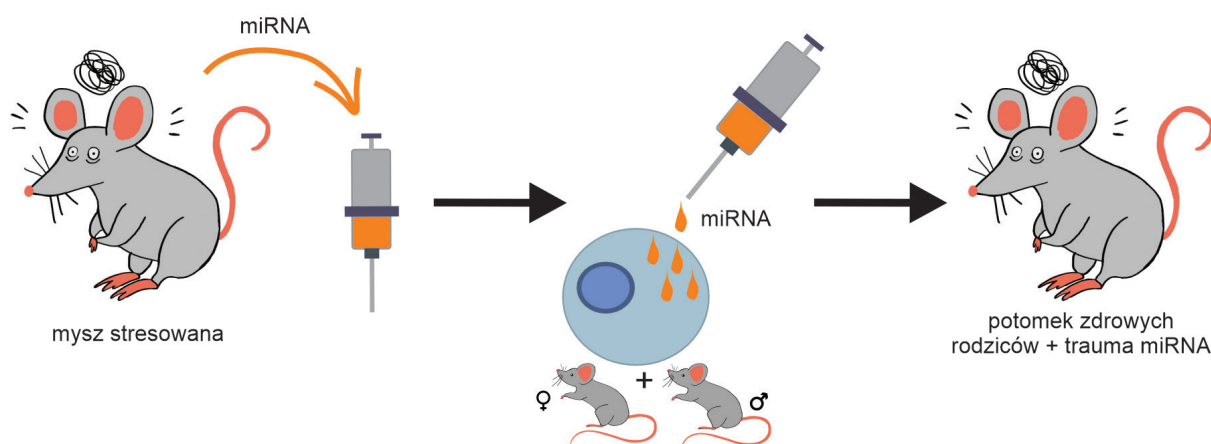
Przełomowe okazało się kolejne badanie zespołu dr Rachel Yehudy (Yehuda i in. 2016), które dostarczyło jednych z pierwszych dowodów na to, że trauma może być przekazywana epigenetycznie u ludzi, poprzez mechanizmy regulujące ekspresję genów. Sprawdzono, jak przetrwanie okrucieństw Holokaustu wpłynęło na metylację genu *FKBP5* u ocalałych rodziców oraz u ich dzieci. Gen *FKBP5* koduje białko regulujące wrażliwość receptora glukokortykoidów na kortyzol. Zbadano poziom metylacji w jednym z fragmentów tego genu. U ocalałych z Holokaustu stopień metylacji był wyższy niż u osób z grupy kontrolnej. Co ciekawe, u ich dzieci zaobserwowano odwrotny efekt. Poziom metylacji był obniżony. To nie pierwszy przypadek, kiedy zmiany epigenetyczne u potomstwa mają odwrotny charakter niż u rodziców. Dodatkowo stopień metylacji genu był powiązany z poziomem kortyzolu po przebudzeniu.

Oprócz metylacji DNA zmiany epigenetyczne mogą też zachodzić poprzez zmiany w ekspresji miRNA. Wiemy, że ilość miRNA może ulec zmianie po przeżyciu traumy, a także że może utrzymywać się w takiej zmienionej formie nawet wiele lat po stresujących wydarzeniach (van Steenwyk i in. 2020). W opublikowanym w czasopiśmie *Nature* badaniu sprawdzono, czy microRNA może być odpowiedzialne za przekazywanie epigenetycznych śladów traumy do następnego pokolenia (Gapp i in. 2014). Eksperyment przeprowadzono na myszach. Zwierzęta z grupy eksperymentalnej były oddzielane od matek o różnych porach dnia i poddawane nieprzewidywalnym stresorom. Grupa kontrolna dorastała w stabilnych, pozbawionych stresu warunkach. Następnie przeprowadzono serię testów behawioralnych sprawdzających poziom zachowań lękowych u zwierząt (test podniesionego labiryntu, test jasnej i ciemnej komory oraz test wymuszonego pływania) i zbadano poziom miRNA w spermie, osoczu i hipokampie samców. W testach behawioralnych zwierzęta poddawane wcześniej stresowi uzyskiwały gorsze wyniki niż zwierzęta kontrolne, dodatkowo ilość niektórych miRNA w spermie, osoczu i hipokampie była zmieniona u zwierząt stresowanych, w porównaniu do kontrolnych. Drugie pokolenie myszy stresowanych (u których jeden z rodziców był poddany stresowi) oraz kontrolnych potwierdziło hipotezę dziedziczenia skutków traumy. Co więcej, *potomstwo* stresowanych myszy – mimo że samo nie było poddawane stresującym sytuacjom – również przejawiało zmiany biologiczne. Miało np. niższy poziom glukozy we krwi, co sugerowało nadwrażliwość na insulinę. Naukowcy doszli do wniosku, że skutki stresu mogły wpłynąć na organizm potomstwa już na etapie zapłodnienia.

Najbardziej przełomową częścią badania był jego następny etap. Autorzy chcieli sprawdzić, który element biologiczny odpowiada za przekazywanie tych zmian. Żeby to zrobić wyizolowali ze spermy stresowanych myszy jeden typ miRNA (miRNA-375, mający udział w odpowiedzi na stres i regulacji metabolizmu), którego poziom znacznie zmienił się po procedurze stresowania w porównaniu do

kontroli. Następnie wstrzyknęli je do zapłodnionej komórki jajowej pochodzącej od niestresowanych, kontrolnych myszy. Urodziły się w ten sposób myszy, które przez cały czas były w hodowalni w standardowych warunkach i nie doświadczyły w swoim życiu procedur stresowania oraz pochodziły od kontrolnych rodziców. Tym większe zaskoczenie nastąpiło po zbadaniu ich zachowania w tych samych co poprzednie pokolenie testach behawioralnych oraz po sprawdzeniu składu microRNA w ich spermie, osoczu i mózgu. Myszy zachowywały się w testach behawioralnych tak, jakby zostały poddane stresowi (Ryc. 3). Co więcej, w osoczu

oraz w hipokampie potomków stresowanych myszy obecność miRNA była zmieniona w sposób odwrotny do tego, który występował u ich stresowanych rodziców. Jedyne w hipokampie nie znaleziono różnic w porównaniu z grupą kontrolną. Jest to przełomowe badanie, które w elegancki sposób udowodniło, że zmieniona ekspresja miRNA w spermie i osoczu krwi może wywołać zmiany w zarodku, na który żaden z pierwotnych czynników (w tym przypadku trauma) nie miał wpływu (Gapp i in. 2014). To duży krok w zrozumieniu, jak biologiczne ślady po traumie mogą być dziedziczone przez kolejne pokolenia.



Ryc. 3. Schemat eksperymentu badającego wpływ iniekcji miRNA pobranego z osocza krwi stresowanej myszy do zapłodnionego oocyta pochodzącego od kontrolnych, niestresowanych myszy. Myszy urodzone z takich oocytów zachowywały się tak jak myszy stresowane, oraz miały obniżony poziom glukozy i insuliny we krwi (rycina własna)

KRYTYKA

Baptiste Lamarck przedstawił koncepcję dziedziczenia cech nabytych w swojej książce „*Filozofia zoologii*”. Według jego teorii, zwanej lamarkizmem, organy które były intensywnie używane, miały się rozwijać, a te nieużywane stopniowo zanikać. Co więcej, takie zmiany miałyby być dziedziczone, co prowadziłoby do coraz lepszego przystosowania gatunków do środowiska. Dziś lamarkizm został niemal całkowicie odrzucony na rzecz teorii ewolucji Dar-

wina. Darwin wyjaśnił, że to mutacje, losowe zmiany w DNA prowadzą do powstawania nowych cech, a dobór naturalny sprawia, że tylko te korzystne (zwiększające szanse na przeżycie i rozmnażanie) rozprzestrzeniają się w populacji. Jednak nauka pokazuje, że środowisko może wpływać na organizm nie tylko poprzez mutacje. Zmiany epigenetyczne, takie jak metylacja DNA czy modyfikacja ekspresji różnych miRNA, mogą pojawić się w trakcie życia pod wpływem stresu środowiskowego, diety i wielu innych czynników. Co więcej, niektóre badania

sugerują, że te epigenetyczne zmiany mogą być przekazywane potomstwu. Jeśli tak by się działo, byłby to pewnego rodzaju „powrót” do idei Lamarcka – choć w nowoczesnym, epigenetycznym wydaniu. Ale żeby naukowo potwierdzić takie dziedziczenie, trzeba spełnić bardzo rygorystyczne kryteria. Najważniejsze jest wykluczenie innych możliwych ścieżek przekazywania cech, zwłaszcza genetycznych, ekologicznych i kulturowych (Fargas-Malet i Dillenburger 2016; Lehrner i Yehuda 2018). Bernhard Horsthemke w swoim artykule (Horsthemke 2018) wyraża sceptycyzm i zachowawczość wobec wyciągania zbyt pochopnych wniosków z dostępnych na ten moment badań dotyczących dziedziczenia epigenetycznych modyfikacji. Autor podkreśla wagę rygorystycznej metodologii badań (kontrolowane środowisko, sekwencjonowanie genomu, aby wykluczyć mutacje), identyfikację czynnika epigenetycznego w komórkach rozrodczych z naciskiem na czystość próbek oraz udowodnienie, że to zidentyfikowany czynnik epigenetyczny powoduje dany efekt fenotypowy, co można udowodnić na przykład usuwając go z komórek rozrodczych lub podając go do komórek kontrolnych. Jeśli takich badań zostanie przeprowadzonych więcej, a wyniki będą replikowalne, będzie można jednoznacznie orzec, że taki proces ma miejsce i może odpowiadać za dziedziczenie na przykład traumy, ale może również innych cech i uwarunkowań.

Epigenetyczna transmisja u ssaków jest trudna do niepodważalnego potwierdzenia, ponieważ epigenom jest intensywnie reprogramowany po zapłodnieniu. Różnice w DNA między osobnikami oraz wpływ środowiska i opieki rodzicielskiej komplikują interpretację wyników.

Badania nad dziedziczeniem traumy u ludzi mają jeszcze inne wady – różnorodność przypadków i retrospektywność oraz subiektywność danych. Każda trauma jest inna. PTSD u osób, które przeżyły wojnę, może mieć inny charakter niż u ofiar wypadków czy przemocy domowej. Dodatkowo każdy człowiek zapytany o swoje doświadczenia opíše je nieco inaczej, dla każdego z nas różne rzeczy mogą być w różnym stopniu stresujące i traumatyczne. Ponadto doświadczenia przeszłe, odsunięte w czasie

o wiele miesięcy lub lat mogą po przywołaniu z pamięci przez badanych być zniekształcone, na przykład złagodzone i przepracowane dzięki przebytej terapii lub wzmocnione z powodu późniejszych negatywnych przeżyć. To sprawia, że bardzo trudno stworzyć jednolitą grupę badawczą i wykluczyć wszystkie czynniki, które mogły wpływać na potomstwo badanych.

Kolejne pytanie brzmi – czy dziedziczone epigenetycznie zmiany są adaptacyjne? Czy przenoszone z pokolenia na pokolenie zmiany ułatwiają czy utrudniają przeżycie osobnika? A może w ogóle nie mają na niego wpływu? Nauka wciąż szuka odpowiedzi – ale im więcej dowiadujemy się o epigenetyce, tym bardziej widać, jak złożona i fascynująca jest to układanka.

PODSUMOWANIE

Badania nad międzypokoleniowym dziedziczeniem traumy rzucają nowe światło na to, jak ekstremalne doświadczenia mogą wpływać nie tylko na jednostkę, ale i na jej potomstwo. Chociaż mechanizmy epigenetyczne, takie jak metylacja DNA i zmiany w ekspresji miRNA, wydają się odgrywać kluczową rolę w tym procesie, nadal brakuje jednoznacznych dowodów odróżniających wpływ biologiczny od środowiskowego. Dziedziczenie traumy, choć fascynujące, wymaga dalszych, rygorystycznych badań, aby jednoznacznie potwierdzić lub jednak odrzucić możliwość, że zmiany biologiczne wywołane czynnikami środowiskowymi mogą zachowywać się w linii komórek rozrodczych i być przekazywane potomstwu. Naukowcy zgłębiający to zagadnienie muszą bardzo ostrożnie wyciągać wnioski, ponieważ mowa tu o ludzkich tragediach oraz możliwości przekazywaniu pewnego rodzaju piętna. Czymś z pewnością bardzo niepożądanym byłoby wykorzystywanie takich badań do kategoryzowania lub naznaczania konkretnych grup ludzi. To zjawisko, pełne niejasności i pytań, przynosi nową perspektywę na połączenie biologii i psychologii, oraz na to, jak daleko sięgają skutki traumatycznych wydarzeń.

BIBLIOGRAFIA

- Bonumwezi, Jessica L., Sally L. Grapin, Monica Uddin, Samantha Coyle, D'Artagnan A. Habintwali, and Sarah R. Lowe. 2024. Intergenerational Trauma Transmission through Family Psychosocial Factors in Adult Children of Rwandan Survivors of the 1994 Genocide against the Tutsi. *Social Science and Medicine* 348 (March): 116837. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2024.116837>
- Bucy, Charlotte De, Laurence Guignat, Tanya Niati, Jérôme Bertherat, and Joel Coste. 2017. Health-Related Quality of Life of Patients with Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dysregulations: A Cohort Study. *European Journal of Endocrinology* 177 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0048>
- DiMauro, Jennifer, Sarah Carter, Johanna B. Folk, and Todd B. Kashdan. 2014. A Historical Review of Trauma-Related Diagnoses to Reconsider the Heterogeneity of PTSD. *Journal of Anxiety Disorders* 28 (8): 774–86. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2014.09.002>
- Dominguez-Salas, Paula, Sophie E. Moore, Maria S. Baker, Andrew W. Bergen, Sharon E. Cox, Roger A. Dyer, Anthony J. Fulford, et al. 2014. Maternal Nutrition at Conception Modulates DNA Methylation of Human Metastable Epialleles. *Nature Communications* 5: 1–7. <https://doi.org/10.1038/ncomms4746>
- Emery, V. Olga, Paul E. Emery, Delek K. Shama, Nancy A. Quiana, and Amir K. Jassani. 1991. Predisposing Variables in PTSD Patients. *Journal of Traumatic Stress* 4 (3): 325–43. <https://doi.org/10.1007/BF00974553>
- Enwerem, Jamaji C. Nwanaji, Lars Van Der Laan, Katherine Kogut, Brenda Eskenazi, Nina Holland, Julianna Deardorff, and Andres Cardenas. 2021. Maternal Adverse Childhood Experiences before Pregnancy Are Associated with Epigenetic Aging Changes in Their Children. *Aging* 13 (24): 25653–69. <https://doi.org/10.18632/aging.203776>
- Fargas-Malet, Montserrat, and Karola Dillenburger. 2016. Intergenerational Transmission of Conflict-Related Trauma in Northern Ireland: A Behavior Analytic Approach. *Journal of Aggression, Maltreatment and Trauma* 25 (4): 436–54. <https://doi.org/10.1080/10926771.2015.1107172>
- Franco, Fabiana. 2023. Intergenerational Transmission of Trauma. *Journal of Health Service Psychology* 49 (4): 185–90. <https://doi.org/10.1007/s42843-023-00096-7>
- Fuller, Matthew D., Michelle A. Emrick, Martin Sadilek, Todd Scheuer, and William A. Catterall. 2010. Molecular Mechanism of Calcium Channel Regulation in the Fight-or-Flight Response. *Science Signaling* 3 (141). <https://doi.org/10.1126/scisignal.2001152>
- Gapp, Katharina, Ali Jawaid, Peter Sarkies, Johannes Bohacek, Pawel Pelczar, Julien Prados, Laurent Farinelli, Eric Miska, and Isabelle M. Mansuy. 2014. Implication of Sperm RNAs in Transgenerational Inheritance of the Effects of Early Trauma in Mice. *Nature Neuroscience* 17 (5): 667–69. <https://doi.org/10.1038/nn.3695>
- Golier, Julia A., Kimberly Caramanica, Iouri Makotkine, Leo Sher, and Rachel Yehuda. 2014. Cortisol Response to Cosyntropin Administration in Military Veterans with or without Posttraumatic Stress Disorder. *Psychoneuroendocrinology* 40 (1): 151–58. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.10.020>
- Goligorsky, MICHAEL S. 2001. The Concept of Cellular 'Fight-or-Flight' Reaction to Stress. *Am J Physiol Renal Physiol* 280 (4): F551–737. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2001.280.4.F551>
- Gouin, Jean Philippe. 2011. Chronic Stress, Immune Dysregulation, and Health. *American Journal of Lifestyle Medicine* 5 (6): 476–85. <https://doi.org/10.1177/1559827610395467>
- Gross, Katherine L., and John A. Cidlowski. 2008. Tissue-Specific Glucocorticoid Action: A Family Affair. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 19 (9): 331–39. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.07.009>
- Hofmeister, Brigitte T., Kevin Lee, Nicholas A. Rohr, David W. Hall, and Robert J. Schmitz. 2017. Stable Inheritance of DNA Methylation Allows Creation of Epigenotype Maps and the Study of Epiallele Inheritance Pat-

- terns in the Absence of Genetic Variation. *Genome Biology* 18 (1): 1–16. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1288-x>
- Holliday, R., and J. E. Pugh. 1975. DNA Modification Mechanisms and Gene Activity during Development. *Science* 187 (4173): 226–32. <https://doi.org/10.1126/science.1111098>
- Horsthemke, Bernhard. 2018. A Critical View on Transgenerational Epigenetic Inheritance in Humans. *Nature Communications* 9 (1): 1–4. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05445-5>
- Jankord, Ryan, and James P. Herman. 2008. Limbic Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Function during Acute and Chronic Stress. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1148: 64–73. <https://doi.org/10.1196/annals.1410.012>
- Kirsch, Dylan, Charles M. Nemeroff, and Elizabeth T.C. Lippard. 2020. Early Life Stress and Substance Use Disorders: Underlying Neurobiology and Pathways to Adverse Outcomes. *Adversity and Resilience Science* 1 (1): 29–47. <https://doi.org/10.1007/s42844-020-00005-7>
- Klibaner-Schiff, Eleanor, Elisabeth M. Simonin, Cezmi A. Akdis, Ana Cheong, Mary M. Johnson, Margaret R. Karagas, Sarah Kirsh, et al. 2024. Environmental Exposures Influence Multigenerational Epigenetic Transmission. *Clinical Epigenetics* 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01762-3>
- Lee, Sun Min, and M. Azim Surani. 2024. Epigenetic Reprogramming in Mouse and Human Primordial Germ Cells. *Experimental and Molecular Medicine* 56 (12): 2578–87. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01359-z>
- Lehrner, Amy, and Rachel Yehuda. 2018. Cultural Trauma and Epigenetic Inheritance. *Development and Psychopathology* 30 (5): 1763–77. <https://doi.org/10.1017/S0954579418001153>
- Matyas, Maja, Anna Apanasewicz, Małgorzata Krzystek-Korpacka, Natalia Jamrozik, Agnieszka Cierniak, Magdalena Babiszewska-Aksamit, and Anna Ziomkiewicz. 2024. The Association between Maternal Stress and Human Milk Concentrations of Cortisol and Prolactin. *Scientific Reports* 14 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75307-2>
- Michael J. Meaney, David H. Aitken, Victor Viau, Shakti Sharma, Alain Sarrieau. 1989. Neonatal Handling Alters Adrenocortical Negative Feedback Sensitivity and Hippocampal Type II Glucocorticoid Receptor Binding in the Rat. *Neuroendocrinology* 50: 597–604
- Moffitt, Terrie E., Louise Arseneault, Andrea Danese, Helen Fisher, Jonathan Mill, Carmine Pariante, Don Baucom, et al. 2013. Childhood Exposure to Violence and Life-long Health: Clinical Intervention Science and Stress-Biology Research Join Forces. *Development and Psychopathology* 25 (4): 1619–34. <https://doi.org/10.1017/S0954579413000801>
- Newell-Price, John, Adrian J.L. Clark, and Peter King. 2000. DNA Methylation and Silencing of Gene Expression. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 11 (4): 142–48. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(00\)00248-4](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(00)00248-4)
- Nicolaides, Nicolas C., Elli Kyrtazi, Agaristi Lamprokostopoulou, George P. Chrousos, and Evangelia Charmandari. 2014. Stress, the Stress System and the Role of Glucocorticoids. *NeuroImmunoModulation* 22: 6–19. <https://doi.org/10.1159/000362736>
- Panagioti, Maria, Patricia A. Gooding, and Nicholas Tarrier. 2012. A Meta-Analysis of the Association between Posttraumatic Stress Disorder and Suicidality: The Role of Comorbid Depression. *Comprehensive Psychiatry* 53 (7): 915–30. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.02.009>
- Pratchett, Laura C., and Rachel Yehuda. 2011. Foundations of Posttraumatic Stress Disorder: Does Early Life Trauma Lead to Adult Posttraumatic Stress Disorder? *Development and Psychopathology* 23 (2): 477–91. <https://doi.org/10.1017/S0954579411000186>
- Skor, Maxwell N., Erin L. Wonder, Masha Kocherginsky, Anju Goyal, Ben A. Hall, Yi Cai, and Suzanne D. Conzen. 2013. Glucocorticoid Receptor Antagonism as a Novel Thera-

- py for Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 19 (22): 6163–72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3826>
- Steenwyk, Gretchen van, Katharina Gapp, Ali Jawaaid, Pierre-Luc Germain, Francesca Manuella, Deepak K Tanwar, Nicola Zamboni, et al. 2020. Involvement of Circulating Factors in the Transmission of Paternal Experiences through the Germline. *The EMBO Journal* 39 (23): 1–16. <https://doi.org/10.15252/embj.2020104579>
- Švorcová, Jana. 2023. Transgenerational Epigenetic Inheritance of Traumatic Experience in Mammals.” *Genes* 14 (1). <https://doi.org/10.3390/genes14010120>
- Wolf, Oliver T. 2003. HPA Axis and Memory.” *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 17 (2): 287–99. [https://doi.org/10.1016/S1521-690X\(02\)00101-X](https://doi.org/10.1016/S1521-690X(02)00101-X)
- Yehuda, Rachel. 2002. Current Status of Cortisol Findings in Post-Traumatic Stress Disorder.” *Psychiatric Clinics of North America* 25 (2): 341–68. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(02\)00002-3](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(02)00002-3)
- Yehuda, Rachel, Nikolaos P. Daskalakis, Linda M. Bierer, Heather N. Bader, Torsten Klengel, Florian Holsboer, and Elisabeth B. Binder. 2016. Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on FKBP5 Methylation. *Biological Psychiatry* 80 (5): 372–80. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.005>
- Yehuda, Rachel, Stephanie Mulherin Engel, Sarah R. Brand, Jonathan Seckl, Sue M. Marcus, and Gertrud S. Berkowitz. 2005. Transgenerational Effects of Posttraumatic Stress Disorder in Babies of Mothers Exposed to the World Trade Center Attacks during Pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (7): 4115–18. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0550>
- Yehuda, Rachel, and Amy Lehrner. 2018. Intergenerational Transmission of Trauma Effects: Putative Role of Epigenetic Mechanisms. *World Psychiatry* 17 (3): 243–57. <https://doi.org/10.1002/wps.20568>
- Yehuda, Rachel, James Schmeidler, Milton Wainberg, Karen Binder-Brynes, and Tamar Duvdevani. 1998. Vulnerability to Posttraumatic Stress Disorder in Adult Offspring of Holocaust Survivors. *American Journal of Psychiatry* 155 (9): 1163–71. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.9.1163>
- Ziegler, Michael G. 2012. *Psychological Stress and the Autonomic Nervous System. Primer on the Autonomic Nervous System*. Third Edit. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386525-0.00061-5>

