

**TIDLIG LIVSSTRESS
OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER
- KAN KVALITET PÅ SØVN OG VÅKENHET VÆRE
EN PREDIKTOR?**

Julija Stila



MAPSYK360, masterprogram i psykologi,

Studieretning: Atferd og nevrovitenskap

ved

UNIVERSITETET I BERGEN

DET PSYKOLOGISKE FAKULTET

VÅR 2020

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

Antall ord:17055

Veileder: Jelena Mrdalj

Institutt for biologisk og medisinsk psykologi
Det psykologiske fakultet, Universitetet i Bergen

Biveileder: Janne Grønli

Institutt for biologisk og medisinsk psykologi
Det psykologiske fakultet, Universitetet i Bergen

Abstract

Animal models of early life stress have shown that long-term lack of tactile stimulation from the mother can cause aberrations in cognition and exploratory activity, lead to alterations in sleep architecture and brain activity (EEG-electroencephalography), and impair episodic-like memory in offspring after they reached adulthood.

The main aim of this study was to explore the effect of postnatal stress and later life stress on 1) differences in cognitive behavior (exploratory activity and episodic-like memory) in adult rats, and 2) differences in sleep and wakefulness as an explanation for altered cognitive behavior.

Male rats (Wistar rats, n=64) were exposed postpartum to three early-life conditions: BMS (brief-maternal separation), LMS (long-term maternal separation), NH (non-handling); and two later life conditions: CMS (chronic mild stress) and CTRL (no stress exposure). A battery of tests was conducted to investigate exploratory activity (latency to first contact with objects, time in object exploration and number of contacts with the objects, and total distance moved) and properties of both short- and long-term episodic-like memory. EEG was recorded continuously before and after behavior tests in a subgroup of BMS and LMS offspring exposed to CMS (n=14).

Results showed that exposure to LMS and NH conditions can reduce exploratory activity in adult rats compared to BMS conditions, whereas exposure to CMS in adulthood was found to have an activating effect on object exploration in both BMS and NH offspring. There was no effect of postnatal stress, neither an interaction effect between early and later life conditions on short- or long-term memory. However, animals from the NH condition showed a tendency to better short-term memory compared to both BMS and LMS animals. No correlation was found between sleep (time or quality) and cognitive behavior, but the results showed that quality of wakefulness can be associated with both long-term memory and object exploration.

Overall, our findings suggest that postnatal stress affects cognitive behavior in adulthood, although exposure to CMS later in life can modulate this effect in a different way in animals from different early life conditions. Episodic-like memory and exploratory activity can be predicted by qualitative changes in brain activity caused by early and later life stress.

Sammendrag

Ved bruk av dyremodeller for tidlig livsstress har det blitt demonstrert at langvarig mangel på taktil stimulering fra mor kan redusere kognitive funksjoner og utforskningsaktivitet, føre til endringer i søvnarkitektur og hjernenes aktivitet (EEG: elektroencefalogram) samt svekke episodisk–lignende hukommelse hos voksne avkom.

Hensikt med denne studien var å undersøke effekten av postnatal stress og kronisk mildt stress i voksen alder på: 1) endringer i kognitiv atferd (utforskningsaktivitet og episodisk–lignende hukommelse) hos voksne rotter; 2) endringer i søvn og våkenhet som en forklaring på endret kognitiv atferd.

Hanrotter (Wistarrotter, n=64) ble eksponert for tre tidlig livsbetingelser: BMS (kortvarig maternal separasjon), LMS (langvarig maternal separasjon) og NH (ingen håndtering eller separasjon); og to senere livsbetingelser: CMS (eksponering til kronisk mildt stress i voksen alder) og CTRL (ingen stress eksponering i voksen alder). Et batteri av tester ble gjennomført for å undersøke utforskningsaktivitet (latenstid til første kontakt med objektene, tid i kontakt og antall kontakter med objekter, og total distanse i bevegelse), og episodisk–lignende korttids- og langtidshukommelse. EEG ble registrert før og etter atferdstester hos en undergruppe BMS og LMS avkom som ble utsatt for CMS i voksen alder (n= 14).

Resultater viste at både LMS og NH tidlig i livet kan redusere utforskningsaktivitet sammenlignet med BMS, mens eksponering for kronisk mildt stress i voksen alder viste seg å ha en aktiverende effekt på utforskningsaktivitet hos både BMS og NH avkom. Det var ingen effekt av postnatal stress eller interaksjonseffekt mellom postnatal stress og kronisk mildt stress i voksen alder på korttids- eller langtidshukommelse, men dyr fra NH betingelsen viste en tendens til bedre korttidshukommelse sammenlignet med både BMS og LMS dyr. Det ble ikke funnet sammenheng mellom søvn (tid eller kvalitet) og kognitiv atferd, men det viste seg at kvaliteten på våkenhet kan forbindes med både langtidshukommelse og utforskning av objekter.

Sammen tyder våre funn på at postnatal stress påvirker kognitiv atferd i voksen alder og at eksponering for kronisk mildt stress senere i livet kan modulere denne atferden ulikt hos dyr fra ulike tidlig livsbetingelser. Endringer i hjerneaktivitet forårsaket av tidlig og senere livsstress kan være en prediktor for både hukommelse konsolidering og objekt utforskning.

Forord

Å skrive denne masteroppgaven ble jeg inspirert av doktorprosjektet til min gode veileder Jelena Mrdalj som jeg vil rette en stor takk for engasjement, støtte og de fagligrike samtaleene vi hadde under disse årene. Du har introdusert meg til den fantastiske og sjarmerende verden av dyreforskning, lærte meg nye måter å se på problemstillinger og ga meg motivasjon og mulighet til å delta i andre forskningsprosjekter. Jeg er veldig takknemlig for din tålmodighet, hjelpsomhet, livsglede og medfølelse. Du var min største inspirasjonskilde for forskning og læringsglede.

Jeg vil også takke min biveileder Janne Grønli for mulighet til å bli en del av Bergen Stress and Sleep Group-familien og bli kjent til det fantastiske universet av søvnforskning. Gjennom din kunnskap og profesjonell kompetanse lærte du meg å holde kurs, å være mer strukturert i arbeidet mitt og å ha tro på meg selv. Jeg er veldig takknemlig for faglig trygghet, din interesse og oppmuntring, og din store hjertevarme du har alltid delt med meg.

Tusen takk til fineste Andrea, Torhild, Anne Marie og Nina for våre sosialfaglige samtaler, deres hjelp og støtte ved arbeidet mitt, og ikke minst fine opplevelser og glede ved å være en del av deres «dream team» på dyrelaben.

Takk til fremtidige master i psykologi Anne og Amalie for støtte, herlige humor, tilstedeværelse og hjelpen med å finne på begrep i akademisk norsk og språkretting.

Masteroppgaven har ikke bare vært glede, men også utfordringen for både meg og mine nærmeste i familien. Derfor vil jeg takke min kjære Anton for barnepass, telefonsamtaler, din tro på meg og kjærlighet. Tusen takk til min sønn Magnus for tålmodighet. Takk til mine foreldre for gode humør og respekt til arbeidet mitt med masteroppgaven.

Til slutt vil jeg takke alle ansatte ved Institutt for biologisk og medisinsk psykologi for den fantastiske fagligmiljø dere skapt, for samarbeidet og interesse for min masteroppgave.

Mitt bidrag til prosjektet

I begynnelsen av høstsemesteret 2017 ble jeg introdusert til Bergen Stress and Sleep group (BSSG) ved Institutt for medisinsk og biologisk psykologi, Universitetet i Bergen. Jeg ble invitert til å skrive masteroppgave som en del av et større forskningsprosjekt «The early-life condition- A translational study of affective and behaviour outcomes and genetic modulations».

Tidligere funn fra studien gjennomført av Mrdalj med kolleger i BSSG-gruppen viste at eksponering for tidlig livsstress kan påvirke avkomets utforsknings-aktivitet (antall kontakter og tid i kontakt med objekter) samt føre til endringer i elektroencefalogram (EEG)-aktivitet både under søvn og våkenhet. Hovedmål med min masteroppgave var å forsette dataanalyse og undersøke sammenheng mellom tidlig livsstress og kognitiv adferd (episodisk-lignende hukommelse og utforsknings-aktivitet) samt undersøke kvalitet på søvn og våkenhet som en mulig prediktor for endringer i kognitiv adferd hos voksne rotter utsatt for postnatal stress og kronisk mildt stress i voksen alder. For å oppnå dette har jeg analysert både atferdsdata og søvndata som ble innhentet under eksperimentet gjennomført av Mrdalj og kolleger (BSSG) ved Universitetet i Bergen i 2009.

I starten av oktober 2017 fikk jeg opplæring og har blitt trent i både skåring og tolking av EEG/EMG og adferd hos rotter, av mine veiledere Jelena Mrdalj og biveileder Janne Grønli. I perioden mellom november 2017 og januar 2018 gjennomførte jeg manuell skåring av rundt 1200 timer EEG-data (skåring av ulike søvnstadier i 10 s epoker). Jeg mottok studienstipend fra Det psykologiske fakultet for å delta i et annet forskningprosjekt i perioden vårsemesteret 2018, hvor jeg fikk viktig erfaring med kirurgisk implantering av transmittere og registrering av EEG/EMG data.

I løpet av sommeren 2018 opparbeidet jeg skåringskriterier for kognitiv adferd og re-skåret en del tidligere analyserte atferds-data (Object exploration test) med hensyn til videreføring av analyser på hukommelse tester (Novel object recognition test). I denne perioden gjennomførte jeg manuell skåring av rundt 35 timer video med atferds-data.

Etter fødselspermisjon, i løpet av høstsemesteret 2019 analyserte jeg søvndata ved bruk av programmet SLEEP report app i samarbeid med professor Jonathan Wisor (Washington State University). Ved hjelp av dette analyse verktøyet ble det mulig å hente ut detaljerte data om varighet på ulike søvnstadier, samt styrke på ulike EEG frekvensbølger. Videre har jeg gjennomført statistiske analyser for å teste effekten av postnatal stress og eksponering til kronisk mildt stress i voksen alder på kognitiv adferd, samt undersøke mulig sammenheng

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

mellom kvalitet på søvn og våkenhet og endringer i kognitiv adferd. Resultater ble presentert på Masterkonferansen høsten 2019, Universitetet i Bergen.

Innhold:

Abstract.....	3
Sammendrag	4
Forord	5
Mitt bidrag til prosjektet.....	6
Innledning.....	10
1.1. Tidlig livsstress	11
1.1.1. Forekomst av negative hendelser tidlig i livet.	11
1.1.2. Betydning av aktiv omsorg fra mor.....	12
1.1.3. Dyremodell for tidlig livsstress.....	14
1.2. Betydning av tidlig og senere livsstress for kognisjon.....	16
1.2.1. Definisjon på hukommelse.....	16
1.2.2. Konsekvenser av tidlig livsstress for kognisjon.	16
1.2.3. Sammenheng mellom kognisjon og hjerneaktivitet.	18
1.2.4. Kombinasjonseffekt av tidlig og senere livsstress for kognisjon.	19
1.3. Betydning av søvn for kognisjon	20
1.3.1. Søvnfysiologi.	20
1.3.2. Søvnregulering.	22
1.3.3. Konsekvenser av tidlig livsstress for søvn.	23
1.3.4. Betydning av søvn for hukommelse.....	24
1.3.5. Betydning av tidlig og senere livsstress for søvn og hukommelse.	25
1.4. Problemstilling og hypoteser for oppgaven	26
Metode.....	28
2.1. Etisk klarering	28
2.2. Utvalg og eksperimentell design	28
2.3. Postnatal stress	29
2.4. Kronisk mildt stress i voksen alder	30
2.5. Kognitiv atferd	31
2.6. Kriterier for skåring av kognitiv atferd	32
2.7. Kirurgisk prosedyre.....	34
2.8. Telemetrisk registrering av EEG/EMG data	34

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

2.8.1.	Kriterier for skåring av søvnstadier.....	35
2.8.2.	EEG frekvensanalyse.	35
2.9.	Statistisk analyse	35
	Resultater.....	37
3.1.	Effekt av postnatal stress på kognitiv atferd	37
3.1.1.	Tilegningsfase (OET, object exploration test).	37
3.1.2.	Korttidshukommelse test (NOR1t, novel object recognition test).	37
3.1.3.	Langtidshukommelse test (NOR24t, novel object recognition test).	38
3.2.	Effekt av postnatal stress og kronisk mildt stress i voksen alder på kognisjon	41
3.2.1.	Tilegningsfase (OET).....	41
3.2.2.	Korttidshukommelse test (NOR1t).....	42
3.2.3.	Langtidshukommelse test (NOR24t).....	43
3.3.	Betydning av søvn for kognisjon	43
3.3.1.	Søvn og våkenhet etter tilegningsfase (OET) og kognitiv prestasjon ved korttidshukommelse test (NOR1t).....	43
3.3.2.	Søvn og våkenhet første 2 timer etter korttidshukommelse test (NOR1t) og kognitiv prestasjon ved langtidshukommelse test (NOR24t).....	44
3.3.3.	Søvn og våkenhet under aktivfase etter korttidshukommelse test (NOR1t) og kognitiv prestasjon ved langtidshukommelse test (NOR24t).....	44
3.3.4.	Søvn og våkenhet siste 2 timer før langtidshukommelse test (NOR24t) og kognitiv prestasjon ved NOR24t.	45
	Diskusjon.....	47
4.1.	Effekt av postnatal stress på kognitiv atferd	47
4.2.	Modulerende effekt av kronisk mildt stress på kognitiv atferd.....	50
4.3.	Sammenheng mellom kvalitet på søvn og våkenhet og kognitiv atferd hos voksne BMS og LMS avkom eksponert for kronisk mildt stress i voksen alder	52
4.4.	Studiens styrker og svakheter.....	54
	Konklusjon	56
	Referanseliste	58
	Appendiks.....	73

Innledning

Ugunstig miljø og familieforhold i barndommen er en stor risikofaktor for nevrobiologiske og kognitive avvik som kan føre til negative helsekonsekvenser som utvikling av psykiske lidelser, alkohol- og rusavhengighet i voksen alder (Brady & Back, 2012; Heim & Nemeroff, 2001; Pechtel & Pizzagalli, 2011). Ifølge Verdens helseorganisasjon er de første leveårene inkludert det prenatalt stadiet «en svært sensitiv periode for utvikling og vekst, når nevronale baner er mest plastiske» (WHO, 2013). I løpet av denne perioden er nydannelse og reorganisering av koblinger mellom nerveceller (synapser) mest fremtredende og nervesystemet er følsomt for ytre påvirkninger.

I denne tidlige alderen er samspill mellom mor og barn en viktig ytre påvirkning som er med på å forme barnets psykofysiologiske profil. Det finnes flere kliniske og prekliniske studier som viser at negative hendelser tidlig i livet, slik som mangel på omsorg fra foreldre, kan påvirke kognitive funksjoner, øke stress-reaktivitet, samt være en årsak til søvnforstyrrelser senere i livet (Glaser, 2000; Kindsvatter & Geroski, 2014; Steine et al., 2011). Ved bruk av elektroencefalogram (EEG) ble det vist at tidlig traumatisk erfaring hos mennesker kan føre til endringer i hjerneaktivitet og påvirke hukommelse (Güler et al., 2012; Jedd et al., 2015; Mortensen, Michaelsen, Sanders, & Reinisch, 2002). Prekliniske studier som benytter dyremodeller for tidlig livsstress støtter disse funnene, og viser svekket styrke på EEG-aktivitet under våkenhet, og svekket spatial navigering og episodisk-lignende korttidshukommelse (Marco et al., 2013; Mrdalj et al., 2013; Xue, Shao, Wang, & Shao, 2013).

Søvnløshet, fragmentert søvn med økt antall nattlige oppvåkninger og mareritt har blitt funnet hos voksne mennesker som har opplevd seksuell eller fysisk vold i barndommen, eller hos barn av mødre som led av pre- eller postnatal depresjon (Palagini, Drake, Gehrman, Meerlo, & Riemann, 2015; Steine et al., 2011). Separasjon av rotteavkom fra moren i første leveuken kan ha en effekt på søvn senere i livet, som økt total søvntid, økt antall oppvåkninger, og enten redusert eller forlenget tid i REM (rapid eye movement) søvn (Feng, Hu, Vurbic, & Guo, 2012; Sampath et al., 2014; Tiba, Tufik, & Suchecki, 2004). Noen få studier har funnet at langvarig separasjon kan også svekke episodisk-lignende korttidshukommelse hos voksne rotter uten å påvirke søvnarkitektur (Garcia et al., 2013). Søvndeprivasjon rett etter læring kan redusere rotters evne til å gjenkjenne objekter eller sted hvor de ble plassert (Palchykova, Winsky-Sommerer, Meerlo, Durr, & Tobler, 2006; Rolls et al., 2011). Likevel finnes det ingen dyrestudier som har belyst sammenheng mellom endringer i EEG-aktivitet og hukommelse etter tidlig livsstress.

Eksposering til stress senere i livet kan ha ulik effekt avhengig av postnatale forhold. Allikevel, blant dyrestudier som har undersøkt effekt av kronisk stress i voksen alder etter ulike tidlig livsbetingelser, er det ingen som viser en klar sammenheng mellom tidlig og senere livsstress og endringer i atferd og kognisjon (Aisa, Tordera, Lasheras, Del Rio, & Ramirez, 2008; Hulshof et al., 2011).

Sammen tyder resultater fra tidligere studier at postnatal stress kan påvirke både kognisjon og hjerneaktivitet. Denne oppgaven belyser interaksjonseffekt av postnatal stress og eksposering for kronisk mildt stress i voksen alder på kognitiv atferd (utforsknings-aktivitet og episodisk-lignende hukommelse), og undersøker om kvalitet på søvn og våkenhet kan være en prediktor for endringer i kognisjon.

1.1. Tidlig livsstress

1.1.1. Forekomst av negative hendelser tidlig i livet.

Det tette båndet mellom mor og barn tidlig i livet utgjør viktige fysiske, sosiale, emosjonelle og intellektuelle stimuli, nødvendige for barnets utvikling og overgang til voksent liv. Samtidig er forekomsten av negative eller traumatiske hendelser som mennesker opplever tidlig i livet svært høy i vårt moderne samfunn.

En rapport fra WHO om forebygging av barnemishandling viser at, både i Europa og i verden har minst 22,9 % av barn opplevd fysisk, og minst 29,1 % psykisk vold. Så mange som 9,6 % av ungdommer har blitt utsatt for seksuell overgrep fra minst en av foreldrene i løpet av barndommen (Sethi et al., 2013). Ifølge rapporten om vold og overgrep mot barn i Norge har minst 10 % av norske barn opplevd fysisk vold i familien. Andelen som har opplevd systematisk vold når de var under 5 år er opptil på 39 %. Minst en form for seksuell overgrep ble rapportert av så mange som 23 %, og 64 % av disse barna var yngre enn 10 år ved den første hendelsen (Mossige & Stefansen, 2016).

Ifølge tilknytnings teori danner kvaliteten på omsorg fra foreldre i de to første leveår en unik «indre arbeidsmodell» som omfatter fremstillinger av seg selv og andre (Bowlby, 1975). Disse fremstillingene grunnlegger barnets sosiale ferdigheter og forventninger, samt evne til å knytte sosiale bånd til andre (Thompson, 2015). Omsorgssvikt og familiens lave sosioøkonomiske status, tidlig separasjon eller tap av foreldre, regnes som stressende tidlig livsbetingelser, og assosieres med atferdsproblemer og vansker med å skape nærkontakt med andre, spesielt i voksen alder (Lawrence, Carlson, & Egeland, 2006; McLoyd, 1998; Tizard &

Hodges, 1978). Selv om antall barn som vokser opp på institusjoner er gradvis redusert de siste årene, viser den europeiske statistikken at rundt 4-5 % barn mister en eller begge foreldre før de har nådd 18 år (Dyregrov & Dyregrov, 2016; Ellis, Dowrick, & Lloyd-Williams, 2013). Det finnes ingen data om foreldreløse barn i Norge, men ifølge en rapport fra 2015 har 12 000 barn mellom 0-21 år fått utbetalt barnepensjon i forbindelse med foreldretap, noe som utgjør rundt 2 % av alle barn som fødes årlig i Norge (NOU, 2017).

Flere kliniske studier viser at ugunstig miljø og familieforhold i barndommen utgjør en risikofaktor for utvikling av fysiske og psykiske lidelser, samt kan føre til alkohol- og rusavhengighet senere i livet (Brady & Back, 2012; Heim & Nemeroff, 2001; Pechtel & Pizzagalli, 2011). Vi mangler fortsatt informasjon om underliggende mekanismer som kan forklare negative konsekvenser av tidlig livsstress på atferd og kognisjon. Forskning på mor-barn forhold ved bruk av dyremodeller gjør det mulig å undersøke både fysiologiske og kognitive endringer forårsaket av ulike tidlig livsbetingelser i både kortvarig og langvarig perspektiv.

1.1.2. Betydning av aktiv omsorg fra mor.

For de fleste pattedyrartene er aktiv omsorg fra mor en av de viktigste forutsetningene for avkommets overlevelse og optimal nevrofysiologisk utvikling. I naturen, rett etter fødselen tilbringer rottemødre opptil 85 % av døgnet med sitt avkom, med kun korte perioder i fravær (20-30 minutter) for å skaffe mat (Grota & Ader, 1969). Tid i aktiv omsorg reduseres gradvis ved avkommets vekst.

Ved hjelp av rottestudier er det blitt vist at morens aktive omsorg (amming, taktile stimuli og aktiv pleie) er viktig for modning av avkommets grunnleggende psykofysiologiske systemer og funksjoner. Mors aktive slikking og berøring stimulerer utskillelse av veksthormon hos avkom som er viktig for vekst og utvikling av nerveceller og deres forbindelser (celleproliferasjon og synaptogenese) (Kuhn, Evoniuk, & Schanberg, 1979). Taktile stimuli fra moren hjelper avkommet å opprettholde stabil kroppstemperatur og hjertefrekvens, mens regelmessig amming er med på å regulere døgnrytmer i søvn og våkenhet (Hofer, 1994). Aktiv omsorg er også viktig for å opprettholde lav utskillelse av stresshormoner fra hypothalamus–hypofyse–binyre aksens (HPA-aksen) i de første to leveukene (PND 2-14), såkalt stresshyporesponsiv periode, som er viktig for stabil modning av hjernen (Levine, Huchton, Wiener, & Rosenfeld, 1991). Samspillet mellom mor og nyfødt avkom er den største kilden for sensorisk stimulering. Det har blitt vist at morens langvarige fravær kan øke nevronal desynkronisering i

den primære somatosensoriske korteks hos 2-3 uker gamle rotter, mens aktiv pleie forebygger denne effekten og øker mengde langsom aktivitet i de samme kortikalle områdene (Sarro, Wilson, & Sullivan, 2014).

Hvorvidt samme mekanismer eksisterer hos mennesker er uklart, men det viser seg at «hud mot hud» - kontakt med mor i de første timene etter fødsel hjelper å opprettholde den optimale kroppstemperaturen og blodsukker nivå hos nyfødte barn (Winberg, 2005). I tillegg kan intensiv fysisk kontakt med mor i første 2 levemåneder bidra til hjernens modning og forbedre søvnkvalitet hos premature spedbarn, sammenlignet med barn som får vanlig neonatal behandling og pleie på sykehuset (Scher et al., 2009). Amming har blitt assosiert med bedre kognitiv utvikling og volumøkning i hjernens hvite substans både i sen barndom og voksen alder (Deoni et al., 2013; Isaacs et al., 2010; Mortensen et al., 2002). Noen studier antyder at det finnes stress-hyporesponsivitet hos barn opp til første 18 levemåneder, som henger sammen med og kan reguleres gjennom kvalitet på omsorg fra foreldre (Albers, Marianne Riksen-Walraven, Sweep, & Weerth, 2008; Gunnar & Cheatham, 2003).

Kvaliteten på tidlig samspill mellom mor og barn kan også forbindes med dannelse av barnets unike «atferds- og fysiologiske profil». Barn av mødre med lav omsorg og interesse for barnets behov har vist forsinket utvikling av motoriske ferdigheter, samt lav sosial interaksjon og forhøyet kortisol nivå allerede ved 2 måneders alder (Costa & Figueiredo, 2012). Resultater fra dyreforskning viser også at variasjon i morens aktive pleie kan påvirke avkommets sosiale atferd, emosjonell regulering og kognisjon i voksen alder. Avkom som får økt mengde taktile stimuli fra sine mødre tidlig i livet (slikking og berøring) tilbringer mer tid i sosial interaksjon, viser interesse for utforskning av objekter og har bedre spatial læring og hukommelse sammenlignet med avkom til mødre med lav aktiv omsorg (Liu, Diorio, Day, Francis, & Meaney, 2000; Sakhai, Saxton, & Francis, 2016; Starr-Phillips & Beery, 2014; van Hasselt et al., 2012). Dessuten kan morens aktive pleie ha en modulerende effekt på avkommets psykofysiologi. Voksne avkom til mødre som gir økt taktil stimulering etter langvarig separasjon har vist mindre grad av: stress-indusert hypotermi, stresshormon utskillelse (reaktivitet av HPA-aksen), og angst-lignende atferd, sammenlignet med voksne avkom til mødre som viser dårligere omsorgsevne (Macrí, Mason, & Würbel, 2004; Mrdalj et al., 2014).

Dermed er morens tilstedeværelse og aktiv omsorg en av de viktigste forutsetningene for barns overlevelse og optimal fysiologisk utvikling i de første leveårene. Dyremodeller som manipulerer det naturlige forholdet mellom mor og avkom i de første leveukene er en eksperimentell metode for å simulere ulike postnatale livsbetingelser, der enkelte betingelser etterligner tidlig livsstress hos mennesker.

1.1.3. Dyremodell for tidlig livsstress.

Det finnes flere dyremodeller som gir mulighet til å undersøke ulike aspekter av «mor-barn» interaksjon, samt nevrobiologiske mekanismer assosiert med tidlig livsstress (Nylander & Roman, 2013). Gjentatt maternal separasjon (MS) hos gnagere (rotter og mus) i løpet av de første 2-3 ukene i den postnatale perioden regnes som en adekvat modell for å undersøke konsekvenser av stress hos både avkom og mødre. MS-modellen benytter ulike eksperimentelle manipulasjoner for å simulere postnatal stress (Tabell 1).

Tabell 1.

Eksperimentelle manipulasjoner som simulerer postnatal stress (tilpasset fra (Nylander & Roman, 2013))

Eksperimentell betingelse	Forkortelse	Separasjons varighet i de første 2-3 leveukene	Beskrivelse av modell
Kortvarig (brief) maternal separasjon	BMS	Fra 5 til 15 minutter daglig eller i tilfeldig	Simulerer naturlig mor-barn forhold
Ingen håndtering (non-handling)	NH	Ingen håndtering av dyr eller manipulering av bur	Brukes ofte for kontrollbetingelser
Standard oppstalling (animal facility rearing)	AFR	Ingen separasjon, men håndtering som inkluderer burskift, osv.	Brukes ofte for kontrollbetingelser
Langvarig maternal separasjon	LMS	Fra 3 til 6 timer daglig eller tilfeldig	Simulerer negative/ugunstige forhold tidlig i livet
Maternal deprivasjon	MD	Separasjon i 24 timer	Simulerer negative/ugunstige forhold tidlig i livet

Eksperimentelle manipulasjoner kan deles i 3 hovedretninger: *kortvarig separasjon*, *langvarig separasjon*, eller *ingen separasjon*. Kortvarig separasjon (brief maternal separation, BMS) innebærer at avkom blir utsatt for daglig separasjon fra mor i 5-15 minutter. På den måten simuleres naturlig mor-barn forhold, når moren får mulighet til å være sammen med avkom i lengre perioder med kortvarige fravær. Ved bruk av BMS trigges en kortvarig stress-respons hos avkom, noe som er gunstig for adekvat utvikling av HPA-aksen. Morens kortvarige fravær og økning i aktiv pleie som følger separasjon bidrar til å opprettholde lavt basalt stresshormon nivå (ACTH: adrenokortikotropin og CORT: kortikosteron) og nedsatt HPA-akse reaktivitet (Franklin, Saab, & Mansuy, 2012; Pryce & Feldon, 2003). Det har også blitt vist at avkom som har opplevd BMS demonstrerer bedre læringsevner og spatialhukommelse, mindre angst-lignende atferd og økt lokomotorisk aktivitet ved utforskning av åpent felt (Open field test),

samt at de var mer aktive ved sosial interaksjon sammenlignet med dyr som har opplevd enten langvarig separasjon (long maternal separation, LMS) eller ingen separasjon og håndtering (non-handling, NH) (Bondar, Lepeshko, & Reshetnikov, 2018; Kosten, Kim, & Lee, 2012; Rainecki, Lucion, & Weinberg, 2014).

Langvarig separasjon (LMS) innebærer at avkom blir utsatt for daglig separasjon i 3-6 timer for å simulere eksponering til mer stressende forhold. På den måten reduseres mengden av taktil stimulering fra mor, noe som kan påvirke normal nevrobiologisk utvikling. LMS er assosiert med hyper-reaktivitet av HPA-aksen og dermed høy utskillelse av stresshormoner (Daniels, Pietersen, Carstens, & Stein, 2004; Roque, Mesquita, Palha, Sousa, & Correia-Neves, 2014). Den mest ekstreme varianten av langvarig separasjon er maternal deprivasjon (MD), når avkom tilbringer opptil 24 timer uten morens omsorg. Flere studier har vist at LMS eller MD kan føre til atferdsforstyrrelser og avvik i emosjonell regulering, samt påvirke kognitiv atferd hos avkom (Aisa, Tordera, Lasheras, Del Rio, & Ramirez, 2007; Miragaia et al., 2018; Reincke & Hanganu-Opatz, 2017).

Ved ingen separasjon (NH) forlattes både mødre og avkom totalt uforstyrret. Ved standard oppstalling som inkluderer håndtering og burskift (animal facility rearing, AFR) blir avkom heller ikke separert fra mødrene, men utsettes for noe fysisk håndtering på grunn av burrengjøring. NH og AFR brukes ofte som kontrollbetingelser for å undersøke effekten av både LMS og BMS betingelser (Nylander & Roman, 2013). Likevel, viser det seg at NH og AFR ikke kan betraktes som kontrollbetingelse preget av gunstige forhold for avkom. Når mødrene ikke har mulighet til å være borte i korte perioder kan de endre sin naturlige omsorgsfulle atferd. Samtidig kan mangel på kortvarig separasjon påvirke adekvat stress-respons hos avkom og dermed evne til å håndtere stress senere i livet. En del studier har demonstrert at både NH og AFR dyr kan vise en fenotype som ligner dyr utsatt for LMS eller MD (Mourlon et al., 2010; Pryce & Feldon, 2003). Derfor bør NH og AFR anses som unike postnatale livsbetingelser forskjellige fra både BMS og LMS.

Det finnes også andre eksperimentelle metoder, hvor rottemødre eksponeres for enten prenatal stress (f.eks. kronisk begrensning a matt, vann, søvndeprivasjon eller immobilisering (restraint) i noen timer), eller postnatal stress (f.eks. begrensning av materialer for å lage rede) som kan redusere morens aktive omsorg og påvirke avkommets utvikling (Weinstock, 2016).

1.2.Betydning av tidlig og senere livsstress for kognisjon

1.2.1. Definisjon på hukommelse.

Tidlig livsstress spiller en viktig rolle for utvikling av hjernen og en rekke kognitive funksjoner inkludert hukommelse som er en av de viktigste kognitive prosessene. Hukommelse omfatter innkodning og tilegning av minner, samt deres lagring og gjenkalling over kortere og lengre perioder. Avhengig av type informasjon prosesseres den i forskjellige hjerneregioner. Deklarativ hukommelse omfatter fakta og kunnskaper vi kan redegjøre for og forbindes derfor med kognitive evner og ferdigheter. Deklarative minner opparbeides hovedsakelig i hippokampus, men etter en stund transporteres disse og lagres i kortikale nettverk (Sutherland & McNaughton, 2000). Hos mennesker omfatter deklarativ hukommelse både semantiske minner eller generell kunnskap om verden og episodiske minner om hendelser man selv har opplevd: hva, hvor og når. Gnagere bruker episodisk-lignende hukommelse for å gjenkjenne hendelser eller objekter preget av unik kontekst: hva lukter det, hvor ble det plassert og hva ligner det på (Crystal, 2009).

Objekt gjenkjenningstest (Novel object recognition; NOR test) er en veletablert test som ofte benyttes for å undersøke rottenes evne til å skille mellom tidligere presenterte og nye objekter (episodisk-lignende hukommelse). Denne testen ble utviklet i 1950 (Berlyne, 1950) og er basert på rottenes naturlige nysgjerrighet og frykten for det ukjente, og benyttes ofte ved prekliniske studier som fokuserer på kognitiv atferd. Bruk av objekter med forskjellige egenskaper (stimuli) og mulighet til å erstatte stimuli flere ganger over korte og lengre perioder (nye objekter) gjør det mulig å undersøke både korttids- og langtidshukommelse, samt analysere andre parametere ved objekt utforskning (tid i kontakt med objekter, antall kontakter, osv.).

1.2.2. Konsekvenser av tidlig livsstress for kognisjon.

Stressende opplevelser i barndommen øker sannsynlighet for avvik og forsinkelser i kognitiv utvikling. Flere kliniske studier har funnet sammenheng mellom fysisk og psykisk misbruk eller omsorgssvikt tidlig i livet og forsinket utvikling av språkferdigheter, redusert konsentrasjonsevne og generelt lav kognitiv fleksibilitet (Hedges & Woon, 2011; Kavanaugh, Dupont-Frechette, Jerskey, & Holler, 2017). Noen få studier har satt søkelys på effekt av tidlig livsstress på hukommelse. Tidlig adopterte barn eller barn som har opplevd fysisk eller psykisk vold viser problemer med nøyaktig gjenkjenning av tidligere presenterte visuelle og verbale

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

stimuli ved kognitive tester (Chugani et al., 2001; De Bellis, Hooper, Spratt, & Woolley, 2009). Samtidig skjer identifisering og gjenkjenning av truende stimuli, som for eksempel sint og skummelt ansikt, mye raskere enn gjenkjenning av smilende ansikt, hos barn tidligere utsatt for fysisk vold sammenlignet med barn uten traumatiske opplevelser (Pollak & Sinha, 2002; Shackman, Shackman, & Pollak, 2007).

Dyremodeller har i større grad blitt brukt for å forstå konsekvenser av tidlig livsstress for spatale evner, utforsknings aktivitet og hukommelsesfunksjon. Voksne rotter og mus utsatt for LMS (3-4 timer) i løpet av de første to leveukene viser svekket korttidshukommelse (dårligere gjenkjenning av temporale og spatale egenskaper av objekter ved NOR test og Place recognition test), samt problemer med spatial navigering (Morris water maze test), men viser raskt betinget emosjonell respons til gjentatt truende stimuli (frykt betinget respons), sammenlignet med dyr fra AFR betingelse (Callaghan & Richardson, 2011; Frankola et al., 2010; Reincke & Hanganu-Opatz, 2017). Eksponering av rottemødre for prenatal stress eller begrensing av materialer for å lage rede (som fører til redusert aktiv omsorg fra mor) kan også forårsake vansker med korttidshukommelse (NOR test) hos avkom i voksen alder (Brunson et al., 2005; Ivy et al., 2010). Imidlertid finnes det studier som viser at rotter utsatt for LMS, MD eller AFR kan gjøre det like bra på korttidshukommelsestester (NOR test) (Mourlon et al., 2010; Vivinetto, Suarez, & Rivarola, 2013), eller at MD kan svekke korttidshukommelse ved NOR test uten at utforskning av objekter blir endret (total tid i kontakt med objekter) (Janetsian-Fritz et al., 2018; Marco et al., 2013). Funn fra studien gjennomført av Mrdalj med kolleger i 2016 viste også at rotteavkom eksponert for LMS (3t daglig) eller ingen håndtering og separasjon (NH) i første to leveukene demonstrerte lav utforsknings-aktivitet i voksen alder (hadde færre antall kontakter og mindre tid i kontakt med objekter) sammenlignet med avkom eksponert for BMS (10 min daglig)

Det er fortsatt svært begrenset kunnskap på hvordan ulike tidlig livsbetingelser påvirker langtidshukommelse samt generelt aktivitetsnivå (total distanse i bevegelse) ved kognitive tester (Aisa et al., 2008; Bondar et al., 2018; Cao et al., 2016). I tillegg er det veldig få studier hos gnagere som belyser effekten av kontinuerlig tilstedeværelse av mor tidlig i livet (NH betingelse) eller kortvarig separasjon (BMS betingelse) på hukommelse hos avkom, sammenlignet med LMS. To rottestudier fant at voksne NH rotter viste generelt bedre gjenkjenning av tidligere presenterte objekter ved både korttids- og langtids hukommelse tester (NOR test), samt at de hadde flere antall kontakter og brukte mye lengre tid til utforskning av objekter sammenlignet med LMS rotter (Wang et al., 2014; Wearick-Silva et al., 2017). Kun en nylig publisert musestudie benyttet alle tre tidlig livsbetingelser (LMS, BMS og NH), og

viste at voksne LMS dyr brukte mye lengre tid til å gjenkjenne tidligere presenterete objekter ved langtidshukommelse test (NOR test) sammenlignet med NH dyr, og viste kortere total distanse i bevegelse sammenlignet med både NH og BMS dyr (Reshetnikov et al., 2018).

Svært få kliniske studier har fokusert på både korttids- og langtids hukommelse hos voksne med traumatiske opplevelser i barndommen. Bruk av dyremodeller kan gi oss mer forståelse på hvordan tidlig livsstress kan påvirke kognisjon og atferd i voksen alder, men ingen rottestudier har ennå sammenlignet effekten av BMS, LMS og NH betingelser på hukommelse.

1.2.3. Sammenheng mellom kognisjon og hjerneaktivitet.

Studier presentert ovenfor demonstrerer at stressende hendelser tidlig i livet kan påvirke kognitive funksjoner, men det er fremdeles uklart hvilken sammenheng disse endringer har med hjerneaktivitet. Negative hendelser tidlig i livet som midlertidig plassering i institusjoner eller misbruk/fysisk vold har blitt assosiert med strukturelle endringer i limbiske og kortikale strukturer, redusert volum i hjernens grå og hvite substans, samt redusert antall nevronale forbindelser mellom to hjernehemisfærer (corpus callosum) i voksen alder (Nelson, Bos, Gunnar, & Sonuga-Barke, 2011; Pechtel & Pizzagalli, 2011; Teicher, Tomoda, & Andersen, 2006). Samtidig viste ingen av disse studiene hvilken konsekvens slike strukturelle endringer i hjernen kan ha på kognitive funksjoner. Kun noen få kliniske studier har beskrevet sammenheng mellom funksjonelle endringer (hjerneaktivitet) i frontale og subkortikale strukturer ved bruk av funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI) og svekket gjenkjenning av emosjonelle stimuli, som en mulig konsekvens av tidlig livsstress (Demers et al., 2018; Jedd et al., 2015). En studie viste sammenheng mellom endringer i hjerneaktivitet i parietale kortikale regioner målt med EEG og svekket hukommelse hos barn som har vokst opp på barnehjem og blitt adoptert sent, sammenlignet med barn som har blitt adoptert tidlig eller barn som har vokst opp hos sine familier (Güler et al., 2012).

Ved bruk av dyremodeller ble det vist at langvarig separasjon fra mor kan føre til nedsatt korttidshukommelse (NOR test) og spatial navigering (Water maze test) i kombinasjon med strukturelle/funksjonelle endringer i hjerneregioner viktige for hukommelse formasjon (f.eks. atrofi av pyramidale nevroner og redusert volum av hippocampus, og nedsatt ekspresjon av markører for nevroplastisitet i prefrontal korteks) (Marco et al., 2013; Xue et al., 2013). Resultater fra studien gjennomført av Mrdalj og kolleger viste en svakere styrke på beta (19,5-34,4 Hz) og lav-gamma (35-60 Hz) EEG-aktivitet under våkenhet hos voksne rotter utsatt for LMS (3 timer) sammenlignet med BMS (10 min) i første to postnatale uker (Mrdalj et al., 2013).

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

Det er fremdeles ingen prekliniske studier som viser en direkte sammenheng mellom endringer i EEG aktivitet under våkenhet og kognisjon etter tidlig livsstress og kognisjon. Enkelte kliniske studier har imidlertid vist at økning i høy-gamma EEG - aktivitet (50-100 Hz) i parietal korteks gjenspeiler konsolidering og gjenkalling av episodiske minner (Osipova et al., 2006) og integrering av sensorisk informasjon hos voksne mennesker (Akimoto et al., 2016), mens lav-gamma aktivitet (31-50 Hz) anses som en markør for kognitiv utvikling tidlig i livet (Tarullo et al., 2017).

Hos mennesker og de fleste pattedyr er tidlig barndom og ungdomsårene de mest sårbare periodene for funksjonell og strukturell utvikling av hjernen. Presenterte funn gjør det klart at det finnes sammenheng mellom atferd og kognisjon og hjerneaktivitet, og fremhever betydning av tidlig livsbetingelser for optimal hjerneutvikling. Imidlertid er det svært begrenset kunnskap om sammenheng mellom atferd og kognisjon og hjerneaktivitet etter tidlig livsstress.

1.2.4. Kombinasjonseffekt av tidlig og senere livsstress for kognisjon.

Samspillet mellom negative hendelser tidlig i livet og eksponering for stress i voksen alder kan føre til utvikling av individuelle adapteringsevner. I dag finnes det to hovedteorier som viser at kombinasjonseffekt av tidlig og senere livsstress kan ha forskjellig effekt på fysiologi, kognisjon og emosjonell tilstand. Den ene teorien kalles for «kumulativt stress hypotesen» som anser at traumatiske tidlig livsbetingelser i kombinasjon med stressende opplevelser i voksen alder kan øke sårbarhet for utvikling av psykiske lidelser (Nederhof & Schmidt, 2012). Ved flere prekliniske eksperimenter ble det vist at eksponering for kronisk mildt stress (Chronic mild stress; CMS) (f. eks. kortvarig mat- og vanndeprivering, sosialt stress, vann i buret) eller mer alvorlig kronisk stress (CS) (f.eks. fotsjokk, langvarig mat- og vanndeprivering, kaldt vann i buret) i voksen alder kan svekke korttidshukommelse (NOR test), øke depresjons-lignende atferd og redusere utforskning av objekter hos dyr fra LMS eller AFR tidlig livsbetingelse (Aisa et al., 2008; Hulshof et al., 2011). Administrering av kortikosteron i ung voksen alder (en alternativ modell for kronisk stress) hadde en negativ effekt på spatiale evner både hos MD og AFR rotter (Choy, de Visser, Nichols, & van den Buuse, 2008). Samtidig kan ugunstige tidlig livsbetingelser styrke evne til å håndtere senere stress hos noen individer. En rottestudie fant at avkom til mødre utsatt for prenatal stress (som resulterte i mindre slikking og berøring) og som videre ble eksponert for kronisk stress i voksen alder, hadde økt selv-pleie (Sucrose splash test) og belønningsatferd (Novelty-induced suppression feeding test), sammenlignet med avkom til omsorgsfulle mødre (Van Camp et al., 2018). Disse funnene

begrunner den andre hypotesen om prediktiv adaptiv respons som anser tidlig livsbetingelser som en fenotype-modulerende faktor som hjelper å tilpasse seg endringer i omgivelser senere i livet (Gluckman, Hanson, & Spencer, 2005). I tillegg har det blitt vist at kjønnsforskjeller kan ha like stor betydning for atferd og kognisjon som tidlig og senere livsbetingelser. Flere studier har beskrevet at voksne hunnrotter uansett livsbetingelser gjør det generelt bedre enn hannrotter på korttidshukommelse tester og viser høyere lokomotorisk aktivitet (Llorente et al., 2011; G. M. Renard, Suárez, Levin, & Rivarola, 2005).

Resultater fra studien gjennomført av Mrdalj og kolleger viste at LMS dyr eksponert for CMS i voksen alder viste mindre interesse for utforskning av objekter (tid i kontakt med objekter) sammenlignet med BMS dyr, mens eksponering for CMS økte utforsknings-aktivitet (tid i kontakt med objekter) hos NH dyr (Mrdalj et al., 2016).

Sammen tyder disse studiene på at eksponering for stress både tidlig og senere i livet kan påvirke atferd og kognisjon. Imidlertid er funnene motstridende når det gjelder ulike tidlig livsbetingelser. Rotter utsatt for LMS eller AFR kan vise like stor sårbarhet for stress i voksen alder ved økt angst-lignende atferd, redusert utforsknings-aktivitet og svekket episodisk-lignende hukommelse. Eksponering for stress i voksen alder etter kontinuerlig tilstedeværelse av mor (NH-betingelse) eller prenatal stress kan derimot vise en positiv effekt og forbedre hukommelse. Det er ingen studier som har undersøkt sammenheng mellom atferd og kognisjon og hjerneaktivitet etter ulike tidlig livsbetingelser i kombinasjon med eksponering til stress senere i livet.

1.3. Betydning av søvn for kognisjon

1.3.1. Søvnfysiologi.

I følge en av teoriene for søvn, Synaptisk homeostase modellen, er søvn «prisen vi betaler for læring» (Tononi & Cirelli, 2014). Prosessering av ny informasjon eller tilegning av nye ferdigheter under våkenhet bygger opp cellulært energibehov og endrer plasskapasitet i hjernen. Under søvn skjer det nedskalering og optimalisering av synaptiske forbindelser, samt endringer i genuttrykk og protein syntese som er viktig for hjerneplastisitet.

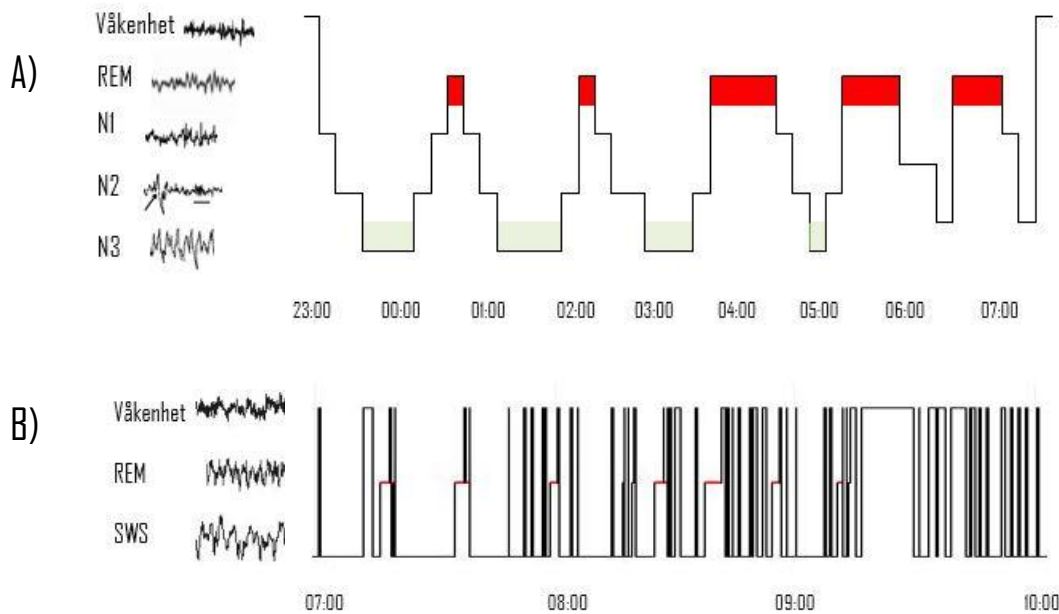
Søvn er en fysiologisk tilstand som assosieres med lav respons på ytre stimuli, samt redusert kroppsbevegelser og endret hjerneaktivitet (Zielinski, McKenna, & McCarley, 2016). Hos pattedyr deles søvn i NREM-søvn (non-rapid eye movement sleep) og REM-søvn (rapid eye movement sleep). Hos mennesker inndeles NREM-søvn inn i 3 stadier (N1-N3) og hos

gnagere inn i to stadier (slow wave søvn, SWS1 og SWS2) (Moser et al., 2009). Definisjon av søvnstadier er basert på egenskaper av EEG frekvenser (svingninger per sekund, hertz-Hz), samt endringer i muskeltonus og tilstedeværelse av øyebevegelser (Figur 1A). Stadium N1 er en overgangsfase mellom våkenhet og søvn der rask frekvens (alfa-aktivitet 8-14 Hz) under våkenhet erstattes med litt langsommere theta bølger (4-7 Hz) med lav amplitude. Muskeltonus er moderat og langsomme rullende øyebevegelser kan observeres. Lettsøvn stadium N2 (SWS1 hos gnagere) kjennetegnes av tilstedeværelse av søvn spindler (11-16 Hz) som varer i $\geq 0,5$ sekunder. Søvnstadiet N3 (SWS2 hos gnagere) omfatter den dypeste søvnen karakterisert av synkronisert langsomt delta-aktivitet med høy amplitude (slow wave activity, SWA: 0,5-2 Hz hos mennesker og 0,5-4 Hz hos gnagere). REM-søvn er preget av raske øyebevegelser, rytmisk theta-aktivitet med lav amplitude, og muskelatoni med periodisk forekommende rykninger (Neckelmann & Ursin, 1993; Walker, 2009). Perioden fra starten av første NREM-søvn stadium til enden av REM-søvn stadium kalles for en søvnscyklus som er rundt 90-120 minutter hos mennesker, og normalt omfatter nattesøvn omkring 4-5 søvnscykler. Voksne mennesker tilbringer normalt rundt 75-80 % i NREM-søvn og 20-25 % i REM-søvn. Det er også naturlig å ha korte oppvåkninger om natten som assosieres med overgang til neste søvnscyklus. I løpet av de første timene av søvnperioden dominerer mengden av dyp søvn over lettsøvn (N2) og REM-søvn, mens under resten av søvnperioden øker varighet av REM-søvn og stadium N2 (Figur 1A) (Colten, Altevogt, & Ichitani, 2006). Søvnscyklus hos gnagere er rundt 10-12 minutter. Selv om rotter er nattaktive og er mest våken om natten, tilbringer de rundt 33 % av sin aktivfase i søvn; de sover mest på dagtid, men har også noen korte perioder med våkenhet. Slik søvnmønster kalles for polyfasisk-søvn (Figur 1B) (Hoshino, Andersen, Papale, & Alvarenga, 2016).

Søvnmengde og søvnarkitektur endres med alderen og i takt med hjerneutvikling. Nyfødte barn sover rundt 14-17 timer per døgn, mens friske voksne trenger gjennomsnittlig rundt 7-9 timer søvn (Hirshkowitz et al., 2015). Aldersbestemte endringer i søvn er også vist hos rotter, der homeostatisk søvnregulering, samt økning i langsom delta aktivitet og søvnspindler kan observeres allerede rundt postnatal uke 2-4 (Frank & Heller, 1997a, 1997b). Hos pattedyr anses REM-søvn proporsjon som en biologisk markør for hjernemodning, med høyest mengde ved fødselen og gradvis reduksjon med alderen. Det har blitt vist at muskelrykninger under REM-søvn hos nyfødte rotter aktiverer en del nevronale populasjoner både i hippokampus og i korteks (Tiriac, Sokoloff, & Blumberg, 2015). Hos mennesker, korrelerer reduksjon i styrken av SWA (0,5-2 Hz) med aldersbestemt reduksjon i volum av grå

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

substans (Buchmann et al., 2010), samt modningen av visuelle, kognitive og motoriske ferdigheter (Kurth et al., 2012).

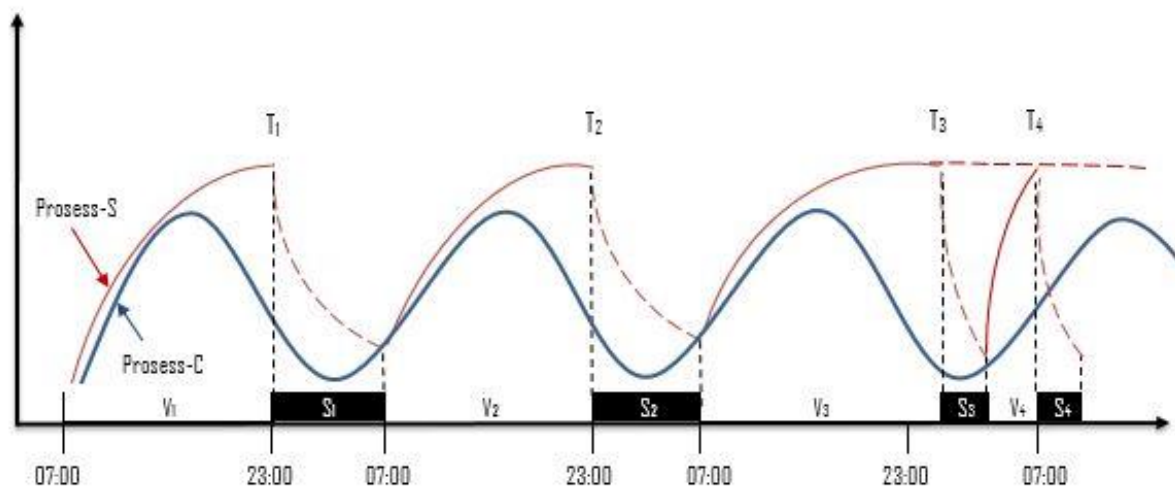


Figur 1. Hypnogram: fordeling av søvnstadier og eksempel på EEG-bølger ved: A) human søvn og B) rattesøvn. REM-søvn markert med rødt. REM: rapid eye movement sleep; N1-N3: non-rapid eye movement sleep; SWS: slow wave sleep.

1.3.2. Søvnregulering.

En matematisk modell for søvnregulering, «To-prosess modellen», inkluderer to faktorer: «prosess-S» er homeostatisk faktor eller søvntrykk som bygges opp under våkenhet og påvirkes av intensitet og varighet av våkenhet (jo lengre vi er aktive, desto mer trøtt og søvning), mens «prosess-C» er døgnrytme eller sirkadian faktor som regulerer søvntidspunkt og søvnlengde (Figur 2) (Borbély, Daan, Wirz-Justice, & Deboer, 2016; Grønli & Ursin, 2009).

En av de viktigste nevrobiologiske markørene for søvntrykk er styrken på SWA under dyp søvn. Både prekliniske og kliniske studier har vist at forlenget våkenhet eller søvndeprivasjon fører til økning i styrken på SWA, som er høyest ved starten av etterkommende søvnperiode og reduseres gradvis under søvn (Borbely, Tobler, & Hanagasioglu, 1984; Vyazovskiy, Cirelli, & Tononi, 2011). Det viser seg at høy styrke på theta aktivitet (5-8 Hz) i løpet av våkenhet eller søvndeprivasjon kan predikere økning i SWA og kan dermed vurderes som en tilleggs markør for søvntrykk (Vyazovskiy & Tobler, 2005), mens beta aktivitet (15-35 Hz) under avslappet våkenhet ble foreslått som en mulig korrelat av økende søvnbehov (Grønli, Rempe, Clegern, Schmidt, & Wisor, 2016; Maloney, Cape, Gotman, & Jones, 1997).



Figur 2. To-proscess modellen for søvnregulering. Prosess-S: homeostatisk faktor; Prosess-C: cirkadian faktor ; Søvntrykk bygges opp under våkenhet (V_1 - V_4) og brytes ned under søvn perioden (S_1 - S_3). Oppvåkning skjer når nedbryting av søvnbehovet (Prosess-S) krysser døgnrytme kurven (Prosess-C). Tidspunkt for søvnstart er atferdsbestemt (T_1 - T_3). Tilpasset fra (Grønli & Ursin, 2009).

1.3.3. Konsekvenser av tidlig livsstress for søvn.

Eksposering for negative hendelser tidlig i livet kan ha langvarige konsekvenser på søvn. Flere kliniske studier viser at voksne mennesker som har opplevd seksuell misbruk eller separasjon fra moren i tidlig barndommen kan oppleve søvnløshet, og fragmentert søvn med økt antall nattlige oppvåkninger og mareritt (Csoka, Simor, Szabo, Kopp, & Bodizs, 2011; Steine et al., 2012). En del studier har funnet korrelasjon mellom antall negative hendelser tidlig i livet og økt risiko for selvrapporterte søvnforstyrrelser i voksen alder (Chapman et al., 2011; Duval, McDuff, & Zadra, 2013; Steine et al., 2011).

Ved hjelp av objektive metoder som aktigrafi ble det registrert at tenåringer som har opplevd fysisk og emosjonell misbruk tidlig i livet hadde generelt lav søvnkvalitet og forstyrret søvn på grunn av økt aktivitet om naten (Klaus Bader, Bauer, Christen, & Schaefer, 2011; Glod, Teicher, Hartman, & Harakal, 1997; Sadeh et al., 1995). Kun få studier har benyttet polysomnografi for å undersøke søvnendringer hos mennesker som har opplevd tidlig livsstress. I en studie ble det funnet mer lett søvn (N2) og mindre dyp søvn (N3) hos voksne som rapporterte høy forekomst av traumatiske hendelser tidlig i livet, sammenlignet med de som rapporterte lav forekomst av traumatiske hendelser (K. Bader, Schafer, Schenkel, Nissen, & Schwander, 2007). En annen studie fant økt mengde REM-søvn hos kvinner som har opplevd fysisk vold og misbruk i ung alder og led av irritable tarm (IBS) i voksen alder, sammenlignet med IBS-pasienter uten tidlig livsstress (Heitkemper, Cain, Burr, Jun, & Jarrett, 2011).

Prenatal stress kan også påvirke barnets søvnkvalitet allerede ved de første leveårene. Ved en del kliniske studier ble redusert total søvntid, økt antall oppvåkninger, samt mindre tid i dyp søvn hos nyfødte barn assosiert med prenatal depresjon og angst hos deres mødre (se Palagini et al., 2015 for oversikt over studiene).

Det finnes svært få prekliniske studier som har undersøkt endringer i søvn som konsekvens av tidlig livsstress. Reite med kollegaer i 1982 var den første til å demonstrere at tidlig maternal separasjon kan redusere tid i REM-søvn og øke antall nattlige oppvåkninger hos primater (Reite & Snyder, 1982). Mange år senere ble disse funn støttet med en rottestudie, hvor eksponering av avkom for LMS (3 timer, 2 ganger daglig) i 10 postnatale dager (fra PND 4 til PND 14) førte til redusert tid i REM-søvn (men ikke NREM-søvn) og generelt mer fragmentert søvn med økt antall avslappet våkenhets episoder under inaktivfase i voksen alder, sammenlignet med BMS avkom (ingen informasjon om varighet) (Feng et al., 2012). En annen studie har funnet at LMS (3 timer) økte total søvntid hos voksne rotteavkom sammenlignet med BMS (15 min) (Tiba et al., 2004). Imidlertid ble det vist at eksponering av rotter for MD og isolasjon fra andre i kullet (6 timer daglig fra PND5 til PND7), førte til økt total søvntid, forlenget varighet på REM-søvn episoder og generelt økt tid i REM-søvn, samt redusert tid i avslappet våkenhet (Sampath et al., 2014). I studien gjennomført av Mrdalj og kolleger viste avkom fra LMS betingelsen (3 timer) mer SWS og lengre total søvntid i voksen alder sammenlignet med BMS avkom (10 min) (Mrdalj et al., 2013). Et viktig funn i denne studien var redusert styrke på delta og theta EEG-aktivitet under SWS, samt redusert styrke på beta og gamma aktivitet under våkenhet og REM-søvn; funn som tyder på svekket hjerneaktivitet under både søvn og våkenhet som en konsekvens av LMS tidlig i livet.

Disse studiene tyder på at tidlig livsstress kan påvirke søvn på tvers av arter. Resultater fra dyremodeller er ikke entydige og viser at LMS tidlig i livet kan føre til enten fragmentert søvn eller økt total søvntid; økt tid i dyp søvn men med lav kvalitet; og enten redusert eller økt tid i REM-søvn. Hvilken betydning endringer i søvn etter tidlig livsstress kan ha for hukommelse har ennå ikke blitt undersøkt.

1.3.4. Betydning av søvn for hukommelse.

Mens tilegning og gjenkalling av informasjon skjer under våkenhet, skjer lagring eller konsolidering av minner i stor grad under søvn. Ved hjelp av prekliniske studier ble det vist at nevronal aktivering av pyramidale celler i hippocampus kalt for «sted celler» som skjer under utføring av enkelte spatiale oppgaver, reaktiveres under etterfølgende søvnperiode (Skaggs &

McNaughton, 1996; Wilson & McNaughton, 1994). Senere ble det oppdaget sammenheng mellom søvn og ulike typer hukommelse (deklarativ, implisitt, prosedural og emosjonell) som prosesseres i forskjellige hjerneregioner (Wagner & Born, 2008), samt at en del cellepopulasjoner både i hippokampus og kortikale strukturer samaktiveres under SWS etter spatial læring hos gnagere (Ciaramelli, Grady, & Moscovitch, 2008; Ji & Wilson, 2007). På bakgrunn av disse funn ble det dannet hypotese om at søvn regulerer samspill mellom de kortikale strukturer som inneholder representasjoner av gamle kunnskaper og erfaringer, og de limbiske strukturer som sannsynlig operer med nylig lagrende episodiske minner og gjør dem tilgjengelig for langtidslagring (Klinzing, Niethard, & Born, 2019). Under SWS og REM-søvn skjer både forsterking og nedskalering av synaptiske forbindelser tidligere involvert i tilegning av nye kunnskaper og ferdigheter (Chauvette, Seigneur, & Timofeev, 2012; Li, Ma, Yang, & Gan, 2017; Vyazovskiy et al., 2009).

Varighet og styrke på dyp søvn viser seg å ha betydning for konsolidering og gjenkalling av deklarativ informasjon hos mennesker (Takashima et al., 2006; Wagner & Born, 2008) og spatial-temporal komponent av episodisk-lignende hukommelse hos gnagere (Binder et al., 2012); mens REM-søvn er sannsynlig involvert i konsolidering av både spatiale og emosjonelle minner (Boyce, Glasgow, Williams, & Adamantidis, 2016; Wagner, Gais, & Born, 2001). Mangel på søvn i første 4-6 timer rett etter læring reduserer rotters evne til å gjenkjenne objekter eller sted hvor de ble plassert (Palchykova et al., 2006; Rolls et al., 2011). Imidlertid viste kortvarig søvnprivasjon (1,5 - 2 timer) liten effekt på både korttids- og langtidshukommelse (NOR test) (Oyanedel et al., 2014; Sawangjit et al., 2018).

Hvordan SWS og REM søvn påvirker deklarativ, eller episodisk-lignende hukommelse er fremdeles uklart, men flere dyrestudier tyder på at høyere mengde av SWS med økt styrke på langsom delta aktivitet korrelerer positivt med prosessering av både kortvarige og langvarige minner (Marshall, Helgadottir, Mølle, & Born, 2006; Oyanedel et al., 2014; Takashima et al., 2006).

1.3.5. Betydning av tidlig og senere livsstress for søvn og hukommelse.

Både dyp søvn og REM-søvn spiller en viktig rolle i hukommelse prosesser, men kunnskapen om hvordan endringer i søvn etter tidlig livsstress kan påvirke hukommelse er svært begrenset. I studien gjennomført av Sampath med kolleger, som fant endringer i søvn etter LMS (se seksjon 1.3.3) ble det ikke undersøkt en direkte sammenheng mellom søvn og hukommelse, men LMS-avkom viste forsterket gjenkalling av emosjonelle minner (økning i

betinget frykt respons, «freezing behaviour») sammenlignet med NH avkom (Sampath et al., 2014). En annen studie prøvde å undersøke sammenheng mellom REM-søvn og konsolidering av episodisk-lignende hukommelse (NOR test) etter eksponering for LMS (3 timer). Der ble det konkludert med at LMS kan påvirke denne type hukommelse, men at REM-søvn deprivasjon ikke hadde en betydelig effekt på hukommelse hos LMS eller BMS rotter (Garcia et al., 2013).

Det finnes ingen kliniske eller prekliniske studier som har undersøkt sammenheng mellom søvn og hukommelse etter eksponering for tidlig livsstress i kombinasjon med eksponering til stress senere i livet.

1.4.Problemstilling og hypoteser for oppgaven

I min masteroppgave har jeg analysert data fra rottestudiet hvor det ble benyttet MS-modell (maternal separasjon) for å simulere postnatal stress og CMS-protokoll (kronisk mildt stress i voksen alder) for å simulere senere ukontrollerbart livsstress. Tre tidlig livsbetingelser: BMS (daglig kortvarig maternal separasjon i 10 min, PND2-PND14), LMS (daglig langvarig maternal separasjon i 3 timer, PND2-PND14) og NH (ingen håndtering eller separasjon før avvenningen på PND22); og to senere livsbetingelser: CMS (daglig stress eksponering i 4 uker fra PND 90) og CTRL (ingen stress eksponering i voksen alder) var benyttet for å undersøke endringer i kognitiv atferd (utforsknings-aktivitet og episodisk-lignende hukommelse) etter eksponering for postnatal stress og kronisk mildt stress i voksen alder. Følgende hypoteser ble definert:

- 1. Voksne hanrotter eksponert for LMS og NH vil vise lengre latenstid til første kontakt med objekter, lavere utforskning av objekter (tid i kontakt med objekter og antall kontakter) og kortere total distanse i bevegelse sammenlignet med BMS avkom.*
- 2. Voksne hanrotter eksponert for LMS vil demonstrere dårligere evne til å skille mellom tidligere presentere objekter og nye objekter ved både korttidshukommelse og langtidshukommelse test sammenlignet med både BMS og NH avkom.*
- 3. Eksponering for CMS i voksen alder vil: øke latenstid til første kontakt med objekter, redusere utforskning av objekter (tid i kontakt med objekter og antall kontakter) og total distanse i bevegelse, samt svekke evne til å skille mellom tidligere presentere objekter og nye objekter ved både korttidshukommelse og langtidshukommelse test, hos LMS avkom sammenlignet med både BMS og NH avkom.*

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

En undergruppe av BMS og LMS avkom eksponert for CMS i voksen alder ble implantert med telemetriske transmittere for å undersøke endringer i søvn og våkenhet etter eksponering for postnatal stress og kronisk mildt stress i voksen alder som en forklaring på endret kognitiv atferd. Følgende hypoteser ble definert:

- 1. Styrke i delta EEG-aktivitet under SWS og høy-gamma EEG-aktivitet under våkenhet vil korrelere med utforskning av objekter (tid i kontakt med objekter og antall kontakter med objekter ved både korttidshukommelse og langtidshukommelse test).*
- 2. Styrke i delta EEG-aktivitet under SWS og høy-gamma EEG-aktivitet under våkenhet vil korrelere med evne til å skille mellom tidligere presentere objekter og nye objekter ved både korttidshukommelse og langtidshukommelse test.*

Metode

2.1. Etisk klarering

Data som blir brukt i denne masteroppgaven er fra eksperiment som ble gjennomført med hensyn til norsk regelverk for dyreforsøk, samt godkjent og registrert ved forsøksdyrutvalget med tillatelse nummer: 07/9421-2007025.

I planlegging og gjennomføring av studien ble det tatt hensyn til **3R-prinsippet**: erstatning (Replacement), reduksjon (Reduction) og forbedring (Refinement) (Russel&Burch, 1959). I samsvar med **forbedrings** prinsippet ble det brukt trådløst EEG-signal opptaker som reduserer ubehag og forstyrrelse av dyrene, samt ga anledning til å måle flere ytterligere parametere (kroppstemperatur, hjertefrekvens, aktivitet). På denne måten ble også antall dyr **reduisert**. Siden alternative metoder (f.eks. *in vitro*) som brukes for å oppnå **erstatnings** prinsippet ikke er tilgjengelig for å undersøke effekt av tidlig og senere livsstress på fysiologiske funksjoner og atferd, ble *in vivo* metoden brukt i dette eksperimentet.

2.2. Utvalg og eksperimentell design

Studien ble utført ved Institutt for biologisk og medisinsk psykologi, Universitetet i Bergen, våren 2009 (Mrdalj et al., 2016; Mrdalj et al., 2013) og datautvalget er hannavkom (n=64) til Wistarrotter (NTac:WH).

Studien ble utført i løpet 124 dager og bestod av følgende: eksponering for postnatal stress, avvenning, implantering av transmittere, eksponering for kronisk mildt stress og gjennomføring av atferds- og hukommelse tester (Figur 3).

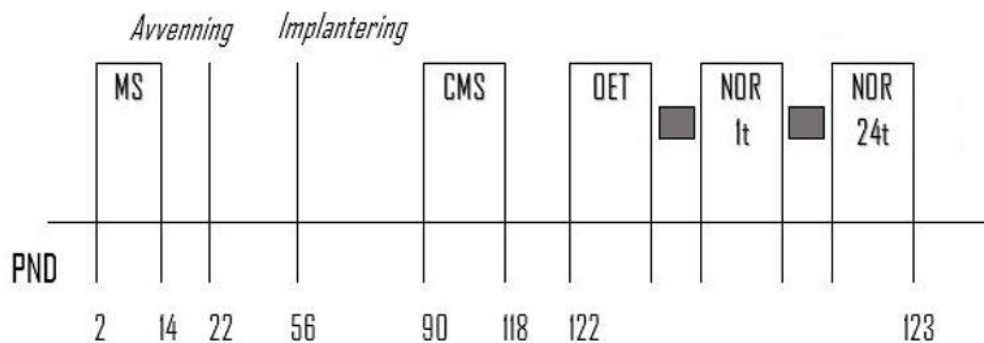
Alle dyr ble oppstallet under konstante og kontrollerte forhold med 12 timers lysfase (start kl. 07:00, Zeitgeber tid ZT0, når lys slås på) og 12 timers mørkefase (start kl. 19:00, ZT12, når lys slås av), inkludert 1 time med gradvis økning/senkning av lysintensitet. Alle dyr hadde *ad libitum* tilgang til mat og vann, unntatt noen dager under gjennomføring av CMS-prosedyre.

Fra første postnatal dag (definert PND0) ble rottemødre sammen med avkom tildelt forskjellig betingelse. I løpet av de første tre eksperimentelle ukene fra PND0 til PND22 ble dyrene oppstallet i individuelt ventilerte bur (IVC type IV: 480×375×210 mm med gulvareal 1400 cm²). Etter avvenningen på PND22 ble avkommet oppstallet i IVC type IV bur i grupper på 4-5 av samme kjønn, og etter kirurgisk prosedyre (implantering av transmittere) på PND56 ble de plassert i individuelle bur (IVC type III: 425×266×185mm med gulvareal 800 cm²).

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

Etter eksponering for senere livsbetingelser (CMS eller CTRL fra PND90 til PND118) gjennomgikk voksne hannrotter objekt utforsknings test (OET– object exploration test), samt to hukommelsestester (NOR – novel object recognition) for å evaluere utforsknings-aktivitet, og episodisk-lignende korttids- og langtidshukommelse (Figur 3).

Telemetrisk registrering av elektroencefalogram og elektromyogram (EEG/EMG) ble gjennomført hos en undergruppe BMS og LMS avkom som ble utsatt for CMS i voksen alder (n=14).



Figur 3. Tidslinje for eksperimentell design. PND: postnatale dager; MS (maternal separasjon): kortvarig, langvarig eller ingen maternal separasjon; CMS: eksponering for kronisk mildt stress; OET: objekt utforsknings test; NOR1t (novel object recognition): korttidshukommelse test 1 time etter OET; NOR24t: langtidshukommelse test 24 timer etter NOR1t; EEG/EMG: telemetrisk registrering av elektroencefalogram og elektromyogram, avbildet som grå firkanter.

2.3. Postnatal stress

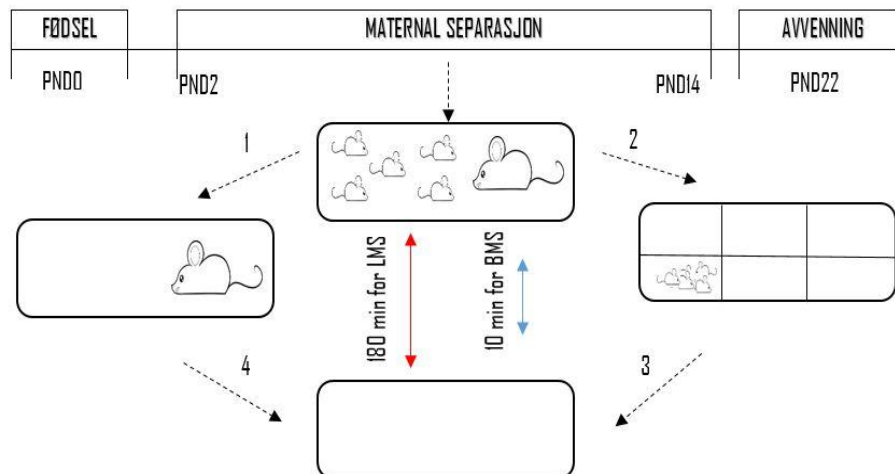
Det ble brukt maternal separasjon modell med følgende tre betingelser: kortvarig maternal separasjon (BMS – brief maternal separation), langvarig maternal separasjon (LMS – long maternal separation), ingen maternal separasjon (NH – non-handling). Separasjonsprosedyren ble gjennomført daglig fra PND2 til PND14 under lysfase mellom kl. 09:00 – 12:00 (ZT2-ZT5) for LMS gruppen, og mellom kl. 09:00 – 09:10 (ZT2) for BMS gruppen. Ved separasjon ble mødrene først plassert i individuelle bur. Deretter ble avkommet flyttet til et annet rom i et felles bur med papp-skillevoger (en avluke for hvert kull) og sagflis som underlag. Tilbakelevering til hjemburet ble utført i omvendt rekkefølge (Figur 4).

BMS betingelse: avkom ble utsatt for separasjon fra mor i 10 min uten kunstig temperaturregulering på bakgrunn av tidligere studie som viste at rotteavkom kan opprettholde normal kroppstemperatur opptil 30 minutter i fravær av moren (Suchecki, Rosenfeld, & Levine, 1993).

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

LMS betingelse: avkom ble eksponert til separasjon fra mor i 180 min under temperaturkontrollerte forhold ved hjelp av varmelampe: 32-34 °C fra PND 2 til PND7 og 28-30 °C fra PND 8 til PND14.

For NH-betingelse ble avkom holdt uforstyrret med mor. Ingen av burene var rengjort under og etter separasjonsprosedyren. Etter PND14 fikk dyrene være uforstyrret til avvenningen på PND22.



Figur 4. Skjematisk tegning av maternal separasjons prosedyre. Mellom postnatal dag 2 (PND2) til postnatal dag 14 (PND14) ble avkom daglig separert fra mor i enten 10 minutter (BMS) eller 3 timer (LMS). Separasjons prosedyre ble gjennomført som følger: 1. moren ble flyttet fra sitt hjembur til individuelt bur med *ad libitum* tilgang til mat og vann; 2. avkom ble flyttet fra hjembur til bur med papp-skillevegger; 3. avkom ble flyttet tilbake til hjembur; 4. moren ble flyttet tilbake til hjembur.

2.4.Kronisk mildt stress i voksen alder

Ved PND90 ble halvparten av BMS (n=10), LMS (n=15) og NH (n=10) avkom utsatt for CMS prosedyren som var tilpasset fra (Willner, Towell, Sampson, Sophokleous, & Muscat, 1987) og (Gronli et al., 2004). I løpet av fire uker ble dyrene daglig eksponert til en eller flere episoder av milde stressende hendelser med ulik intensitet og varighet.

Hver CMS-uke bestod av: 1) en 21 timers periode uten strø i buret, etterfulgt av 3 timers eksponering til 3cm vann i det samme buret; 2) en 18 timers periode med mat-deprivasjon etterfulgt av 1 time med begrenset tilgang til mat (4-5 matbiter á 45mg); 3) to perioder (16 og 20 timer) med vann-deprivasjon etterfulgt av 1 timers eksponering til tom vannflaske; 4) 3 timers periode med buret plassert i 45 graders vinkel; 5) en 20 timers periode med vått strø; 6)

en 36 timers periode med kontinuerlig lys; 7) en 2 timers periode med sosial stress ved å plassere 2 hannrotter i samme bur.

Kontrolldyr omfattet resten av BMS (n=9), LMS (n=10), NH (n=9) avkom som ikke var eksponert for stress i voksen alder og var uforstyrret til gjennomføring av OET og NOR tester.

2.5.Kognitiv atferd

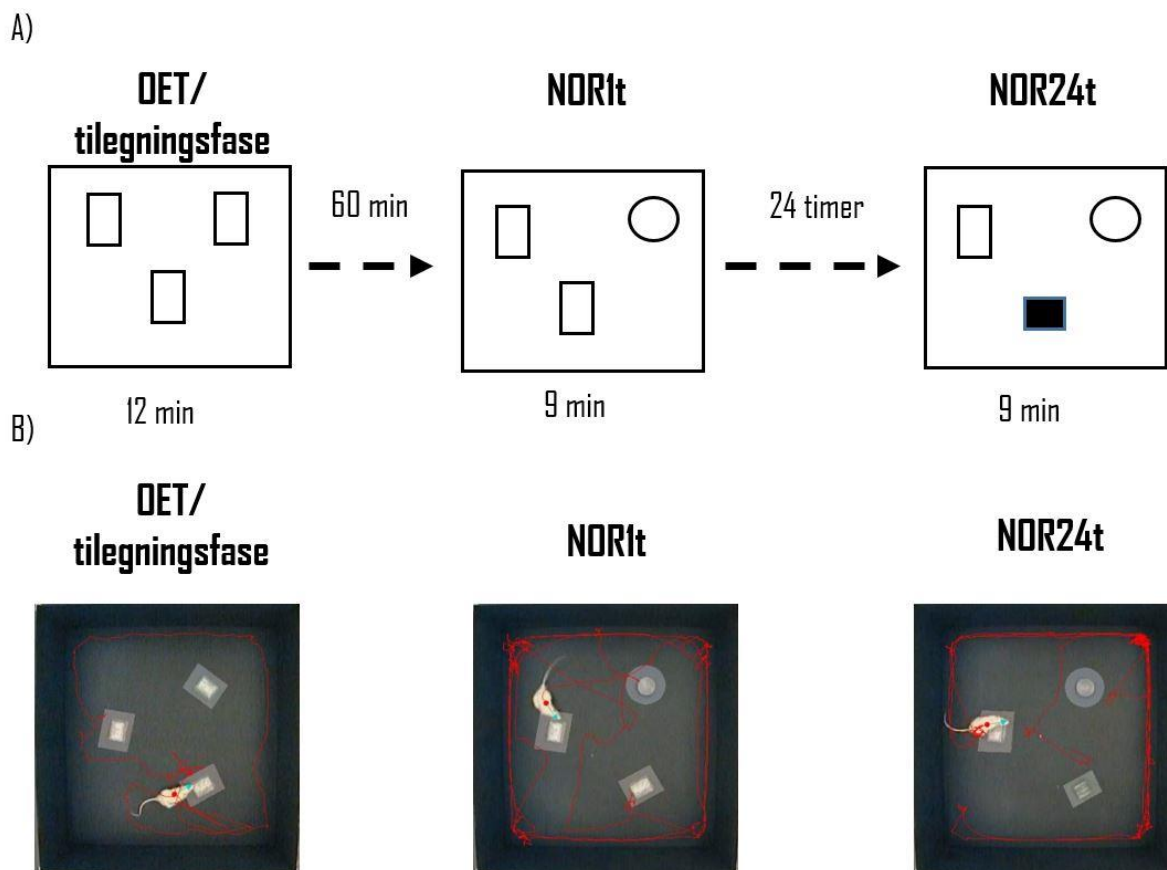
For å teste utforsknings-aktivitet, samt korttids- og langtidshukommelse ble det gjennomført flere tester i et åpent felt apparat. Alle testene ble gjennomført i perioden mellom kl. 09:00 - 19:00 (ZT2-ZT12) i dimmet lys.

Åpent felt apparatet var konstruert av en svart firkantbase (100×100 cm) med svarte vegger (40 cm i høyden) og utstyrt med kamera og overvåkningssystem EthoVision® (versjon XT13.0., Noldus Information Technology, Wageningen, The Netherlands).

Dagen før testing ble alle dyrene tilvent åpent felt apparatet ved at de fikk utforske apparatet uten objekter, fritt i 9 minutter.

For hver av testfasene ble tre objekter fiksert i sentralsonen av apparatfeltet med 26 cm avstand fra veggene ved hjelp av luktfri teip. Under testprosedyren var dyrene uforstyrret (forskere forlot rommet). Etter hver test og mellom hver rotte ble alle overflatene i åpent felt apparatet og alle objektene rengjort med 5 % etanoloppløsning. Følgende 3 tester ble gjennomført (Figur 5A.):

1. objekt utforsknings test (OET – object exploration test) tilsvarende tilegningsfase for hukommelse tester: dyrene ble individuelt plassert i midten av apparatet og fikk undersøke fritt tre like objekter (gjennomsiktige glass-kuber 6,5×8,5 cm) i 12 minutter;
2. korttidshukommelse test (NOR1t – novel object recognition test): 1 time senere fikk dyrene undersøke to gamle objekter og et nytt objekt (en gjennomsiktig glass-kule 7 cm i diameter) i 9 minutter;
3. langtidshukommelse test (NOR24t – novel object recognition test): 24 timer senere fikk dyrene undersøke to kjente objekter fra tidligere testfaser (en glass-kube og en glass-kule) og et nytt objekt (en metall-kube 4,7×6,0cm) i 9 minutter.



Figur 5. A) Skjematisk oversikt over testingprosedyre. OET/tilegningsfase (Object exploration test); NORt (Novel object recognition test): korttids- og langtids hukommelse test. Hvide firkanter tilsvare identiske objekter ved OET/tilegningsfase og gamle objekter ved NOR1t og NOR24t, hvite sirkler tilsvare et nytt objekt ved NOR1t og et gammelt ved NOR24t, og sort firkant tilsvare et nytt objekt ved NOR24t. B) Automatisk og manuelt oppsett av utforskning av objekter og hukommelse skåringsprosedyre. Gjennomsiktige firkanter og sirkler tilsvare objekt soner på 5cm rundt objekt, røde linjer tilsvare distansen løpt.

2.6.Kriterier for skåring av kognitiv atferd

For å analysere kognitiv atferd ble videone delt inn i treminutters intervall, og kun første 3 minutter av hver test ble analysert som er rapportert å være mest sensitivt tidsintervall for å detektere forskjeller (Daniels et al., 2009; Kember et al., 2012).

Skåring av utforsknings-aktivitet

Skåring av utforsknings-aktivitet ble utført ved bruk av program EthoVision® (versjon TX13.0., Noldus Information Technology, Wageningen, The Netherlands). Objektsoner ble definert manuelt. Automatisk skåring ble benyttet til å regne ut total distanse løpt. Skåring av antall kontakter med objekter og tid i kontakt med objekter ble utført manuelt med følgende skåringskriterier (Figur 5B):

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

- Radius på 5 cm rundt objekt ble definert som *objektsonen*
- *Start på kontakt* med objekt ble skåret når snuten var innenfor objektsonen (≤ 5 cm avstand) og følgende atferd var definert som kontakt med objektet:
 - forkroppen (nese, hode og forbein) innenfor objektsonen, orientert innen 45 grader vinkel i forhold til objektet;
 - sniffing av objekt eller forkroppen i fysisk kontakt med objektet;
 - klatring på objekt så lenge forbein berørte objektet
- *Slutt på kontakt* med objekt ble skåret
 - når forkroppen var utenfor objektsonen
 - når rotten var innenfor sonen, men reiste seg opp med forkroppen («rearing») for å utforske omgivelsene rundt.
- *En og samme kontakt* ble skåret dersom rotten avbrøt kontakt med objekt i mindre enn 1 sekund og kom i kontakt igjen.

Følgende parametre ble beregnet:

- *Latenstid* til første kontakt med objekt (sek);
- *Antall kontakter* med objekter;
- *Tid i kontakt* med objekter (sek);
- *Total distanse i bevegelse* (cm);

Skåring av episodisk-lignende hukommelse

Episodisk-lignende hukommelse ved NOR1t test og NOR24t test ble operasjonalisert ved hjelp av diskriminerings indeks (evne til å skille mellom tidligere presentere objekter og nye objekter). Følgende formell ble benyttet:

- *Diskriminerings indeks* (DI), $[DI = T_n - / (T_n + T_f)]$, hvor T_n står for tid i kontakt med nytt objekt, og T_f står for tid i kontakt med gammelt objekt (Antunes & Biala, 2012);

Inklusjonskriterier var: dyr var i kontakt med alle objektene ved tilegningsfase; og med minst et av de gamle og det nye objektet ved NOR1t test. Diskriminerings indeks ble brukt som et objektivt mål på evnen til å skille mellom tidligere presentere objekter og nye objekter, hvor en indeks mellom 0,5 og 1,0 indikerer preferanse for de nye objektene; indeks på 0,5 indikerer ingen preferanse; mens indeks mellom 0,0 og 0,5 indikerer preferanse for de gamle objektene. Siden test protokoll inkluderte 2 gamle og 1 nytt objekt ble det regnet ut gjennomsnittlig tid i kontakt med gamle objekter (T_f) (Berlyne, 1950; Mumby, 1999).

2.7. Kirurgisk prosedyre

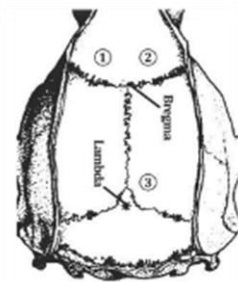
For opptak av EEG og EMG ble det brukt telemetriske trådløse transmittere. Implantering av transmittere ble gjennomført under dyp anestesi (blanding av «Hypnorm-Dormicum»; fentanyl 0.277 mg/kg, fluanizone 8.8 mg/kg, midazolam 2.5 mg/kg). Rotten var plassert i et stereotaksisk apparat, og det ble laget kirurgiske snitt over nedre del av ryggen, hodet og nakken. En transmitter ble plassert i subkutan lomme, 4 elektroder ble festet til skallen for opptak av EEG signaler og 2 elektroder ble festet i nakkemuskel for opptak av EMG (Figur 6). For å redusere postoperativ smerte og minimere risiko for betennelse fikk rotter antibiotika i drikkevannet («Bactrim», 5 ml per 250 ml vann) dagen før og to dager etter operasjonen. Påfølgende 14 dager ble brukt for postoperativ restitusjon.

EEG-elektroder ble plassert med følgende koordinater (Neckelmann & Ursin, 1993):

Nr.1.: Referanselektroder

Nr.1.+2 Frontal-frontal (FF) avledning (2 mm anterior til bregma og 2 mm lateral til midtlinjen)

Nr.1.+3.: Frontal-parietal (FP) avledning (2 mm anterior til lambda og 2 mm lateral til midtlinjen)



Figur 6. En modifisert illustrasjon fra Paxinos&Watson (1998): Plassering av elektroder for elektroencefalogram (EEG) opptak. Bregma: anatomisk punkt som skiller frontal- og midtdelen av hodeskalle; Lambda: anatomisk punkt som skiller midtdelen og bakkdelen av hodeskalle.

2.8. Telemetrisk registrering av EEG/EMG data

Telemetrisk registrering av EEG/EMG ble gjennomført hos en undergruppe BMS og LMS avkom som ble utsatt for CMS i voksen alder.

EEG/EMG registrering ble utført etter utforskning av objekter (OET) og korttidshukommelse test (NOR1t), samt før langtidshukommelse test (NOR24t) (se Figur 3). Ved bruk av magnet ble det mulig å slå transmittere på for opptak av telemetriske data. Samplingsfrekvens ble satt til 250 Hz for både EEG- og EMG-signaler. En opptaker plassert under buret til hver rotte samlet inn telemetriske data som ble registrert ved hjelp av DataQuest ART software (versjon 4.1, Data Sciences International).

2.8.1. Kriterier for skåring av søvnstadier.

Etter data innsamling ble det gjennomført manuell skåring av søvnstadier ved bruk av NeuroScore software (versjon 3.0., Data Sciences International). Data var analysert i epoker på 10 sekunder for følgende perioder: første 30 min etter OET og første 2 timer etter NOR1t (BMS, n=4; LMS, n=4), samt aktivfase etter NOR1t (11,5 t) og siste 2 timer før NOR24t (BMS, n=7; LMS, n=7). Disse intervallene ble definert av hensyn til tidligere funn om betydning av søvn i første timene for hukommelse konsolidering (Palchykova et al., 2006), samt faktisk EEG-opptak tilgjengelig mellom test fasene for de fleste dyr: kun 30 min av EEG-opptak etter tilegningsfase; kun 2 t EEG opptak etter NOR1t og før starten på aktivfase; kun 11,5 t EEG opptak under aktivfase etter NOR1t; kun 2 t EEG opptak før NOR24t under inaktivfase.

Søvnstadier ble skårt ved å benytte kriterier utviklet av (Neckelmann & Ursin, 1993), som følger: våkenhet (W) når $\geq 50\%$ av epoken er preget av høyfrekvent EEG aktivitet (opp til 40Hz) med lav amplitude ($<80 \mu\text{V}$) og høy eller moderat muskeltonus; SWS når $\geq 50\%$ av epoken er preget av EEG delta-aktivitet (0.5-4 Hz) med høy amplitude (250-500 μV) i FP-kanalen, og søvnspindler (11-16 Hz) med 150-250 μV amplitude i FF-kanalen, samt moderat eller lav muskeltonus i EMG-kanalen; og REM-søvn når $\geq 50\%$ av epoken er preget av rytmisk EEG theta-aktivitet (6-9 Hz) i FP-kanalen og lav muskeltonus eller muskelatoni i EMG-kanalen.

2.8.2. EEG frekvensanalyse.

EEG frekvensanalyse ble gjennomført ved bruk av The Sleep Report app (MATLAB®, Mathworks, USA) utviklet av professor Jonathan Wisor, Washington State University. For denne analysen ble følgende EEG frekvensbånd definert: delta (0,5-4Hz), lav-gamma (35-60Hz) og høy-gamma (60-90Hz). Ved bruk av The Sleep Report app ble det beregnet varighet av søvn-stadier og total søvntid (i minutter), samt styrken på definerte EEG-frekvenser under forskjellige søvnstadier: delta styrke under SWS og lav- og høy-gamma styrke under våkenhet.

2.9. Statistisk analyse

Statistisk analyse ble gjennomført ved bruk av Statistica software (versjon 13.0, Dell Software). For å teste effekt av postnatal stress (BMS; LMS; NH) på utforsknings-aktivitet og korttids- og langtidshukommelse ble det benyttet en-veis ANOVA. For å teste interaksjonseffekt av postnatal stress og eksponering til kronisk mildt stress i voksen alder på

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

utforsknings-aktivitet og hukommelse ble det benyttet to-veis ANOVA. For å teste effekten av postnatal stress (BMS; LMS) på total søvntid, samt delta styrke i EEG under SWS og gamma styrke i EEG under våkenhet ble en-veis ANOVA benyttet. For å undersøke tid i ulike søvnstadier ble repeterende ANOVA benyttet (tidlig livsbetingelse \times søvnstadie). Pearsons korrelasjonskoeffisient ble benyttet for å undersøke sammenheng mellom tid i ulike søvnstadier og kognitiv atferd (objekt utforskning og diskriminerings indeks), samt sammenheng mellom styrken i EEG delta aktivitet under SWS og kognitiv atferd, og sammenheng mellom EEG gamma aktivitet under våkenhet og kognitiv atferd. Fisher LSD post-hoc tester ble benyttet på alle signifikante hovedeffekter i ANOVA tester (Doncaster, 2007). Signifikansnivå ble satt på $p \leq 0.05$. Cohen's d ble brukt for å definere effektstørrelse mellom grupper ($d = (M1 - M2) / SD$ sammenslått), hvor $d \geq 0,20$ tilsvarer liten effektstørrelse, $d \geq 0,50$ moderat effektstørrelse og $d \geq 0,80$ høy effektstørrelse (Cohen, 1992).

Ulike frihetsgrader i resultatseksjonen skyldes ekskludering av noen dyr grunnet teknisk svikt (f.eks. mangel på videoopptak), eller når inklusjonskriterier ikke ble oppfylt (diskriminerings indeks), eller når verdien var mer enn to standardavvik ($Mean \pm 2SD$) fra gruppe gjennomsnitt.

Resultater

Resultater på endringer i utforsknings-aktivitet (latenstid til første kontakt med objekter, tid i kontakt med objekter og antall kontakter med objekter, total distanse i bevegelse) under alle tre testfaser, og evne til å skille mellom tidligere presenterte objekter og nye objekter ved både korttidshukommelse test (NOR1t) og langtidshukommelse test (NOR24t) hos rotter utsatt for postnatal stress og kronisk mildt stress (CMS) eller kontroll betingelse (CTRL) i voksen alder, er oppsummert i Tabell 2.

3.1. Effekt av postnatal stress på kognitiv atferd

3.1.1. Tilegningsfase (OET, object exploration test).

Utforsknings-aktivitet ved tilegningsfasen viste en hovedeffekt av postnatal stress på parameterne 'tid i kontakt', 'antall kontakter' og 'total distanse i bevegelse', mens 'latenstid' til første kontakt' var ikke signifikant forskjellig mellom gruppene (Tabell 2).

NH avkom viste færre antall kontakter (Figur 7A) sammenlignet med BMS avkom ($p < 0,05$; $d = -1,21$). Sammenlignet med både BMS og LMS avkom, viste NH avkom mindre tid i kontakt med objekter ($p < 0,05$; $d = -1,55$ og $d = -1,05$, respektivt).

Hos LMS avkom viste resultatene høy effektstørrelse, men ikke-signifikant post hoc test for færre antall kontakter med objekter (Figur 7A; $p = 0,07$; $d = -0,83$) sammenlignet med BMS.

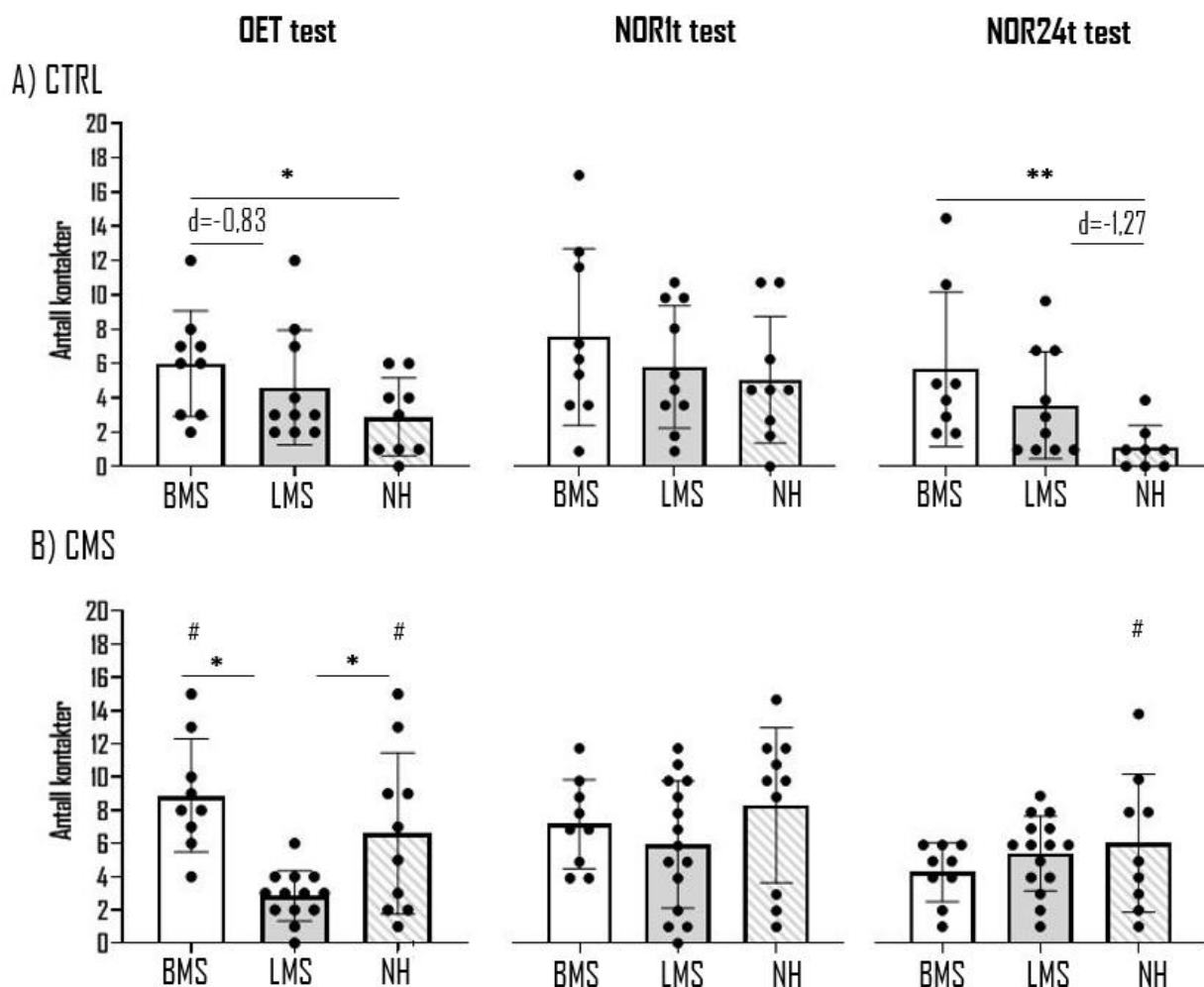
Det er mulig at denne effekten av postnatal stress var et resultat av mindre bevegelse i apparaturen, siden NH beveget seg mindre enn BMS avkom ($p < 0,05$; $d = -1,56$) og LMS viste høy effektstørrelse for mindre bevegelse også sammenlignet med BMS avkom ($p = 0,058$; $d = -0,81$).

3.1.2. Korttidshukommelse test (NOR1t, novel object recognition test).

Det var ingen signifikant hovedeffekt av postnatal stress på noen av parameterne på utforsknings-aktivitet (Tabell 2).

Effektstørrelser viste høy styrke for at NH avkom økte antall kontakter ($d = 0,81$), tilbrakte lengre tid i kontakt med objektene ($d = 0,94$) og beveget seg lengre i apparaturen ($d = 1,32$) sammenlignet med sin egen OET. LMS avkom viste høy effektstørrelse kun for økt antall kontakter ($d = 0,84$), mens BMS viste like aktivt utforskning av objekter sammenlignet med sin egen OET.

Diskriminerings indeks viste ingen signifikant hovedeffekt av postnatal stress ved korttidshukommelse test (Tabell 2; Figur 8A). Effektstørrelse var høy for større diskriminerings indeks hos NH avkom, både sammenlignet med BMS ($d=1,00$) og LMS avkom ($d=0,89$).



Figur 7. Antall kontakter med objekter under tilegningsfase (OET, Object exploration test), korttidshukommelse test (NOR1t, Novel object recognition test) og langtidshukommelse test (NOR24t). A) Avkom fra ulike tidlig livsbetingelser og uten stress eksponering i voksen alder (CTRL). B) Avkom fra ulike tidlig livsbetingelser eksponert for kronisk mildt stress (CMS) i voksen alder. Data er vist som både individuelle verdier (sirkler) og gjennomsnitt \pm standardavvik. BMS: kortvarig maternal separasjon; LMS: langvarig maternal separasjon; NH: ingen separasjon eller håndtering; * $p<0,05$, ** $p<0,01$, sammenlignet med avkom fra andre postnatale livsbetingelser; # $p<0,05$ sammenlignet med CTRL; d: effektstørrelse (Cohen's d).

3.1.3. Langtidshukommelse test (NOR24t, novel object recognition test).

Det var en hovedeffekt av postnatal stress på `tid i kontakt` med objekter og `antall kontakter`, men kun en tendens for effekt av postnatal stress på `latenstid` (Tabell 2). NH avkom viste signifikant færre antall kontakter med objekter (Figur 7A; $p<0,05$; $d=-1,55$) og lengre latenstid ($p<0,05$; $d=0,97$) sammenlignet med BMS. Sammenlignet med LMS, viste NH

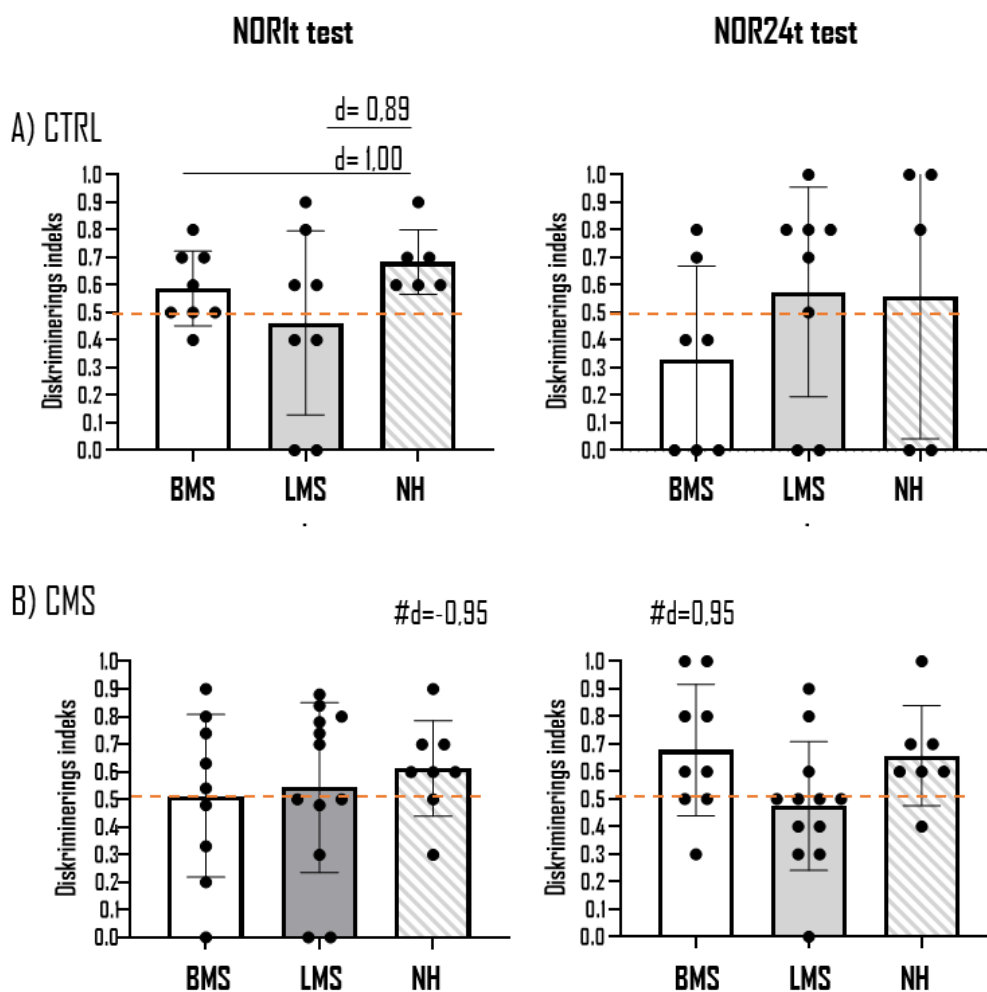
TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

avkom høy effektstørrelse for færre antall kontakter med objekter (Figur 7A; $p=0,086$; $d=-1,27$) og lengre latenstid til første kontakt med objektene ($p=0,053$; $d=0,80$).

LMS avkom viste ingen signifikante forskjeller eller betydelig effektstørrelser på noen av parameterne på utforsknings-aktivitet sammenlignet med BMS.

Denne effekten av postnatal stress var ikke et resultat av mindre bevegelse i apparaturen, da total distanse i bevegelse var omtrent lik mellom gruppene.

Diskriminerings indeks viste ingen signifikant hoved effekt av postnatal stress ved langtidshukommelse test (Tabell 2, Figur 8A).



Figur 8. Individuelle diskriminerings indekser ved korttidshukommelse test (NOR1t: Novel object recognition test) og langtidshukommelse test (NOR24t). A) Avkom fra ulike tidlig livsbetingelser og uten stress eksponering i voksen alder (CTRL). B) Avkom fra ulike tidlig livsbetingelser eksponert for kronisk mildt stress (CMS) i voksen alder. Data er vist som både individuelle verdier (grå sirkler) og gjennomsnitt \pm standardavvik. Indeks mellom 0,5 og 1,0 indikerer preferanse for de nye objektene, indeks på 0,5 (rød linje) indikerer ingen preferanse, mens indeks mellom 0,0 og 0,5 indikerer preferanse for de gamle objektene. LMS: langvarig maternal separasjon; BMS: kortvarig maternal separasjon; NH: ingen separasjon; d: effektstørrelse (Cohen's d); #d: effektstørrelse sammenlignet med CTRL

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

Tabell 2

Sammendrag av resultater på utforsknings-aktivitet under alle tre testfaser, og diskriminerings indeks ved korttids og langtidshukommelse test, hos rotter utsatt for postnatal stress og kronisk mildt stress (CMS) eller kontrollbetingelser (CTRL) i voksen alder

Parametere	Effekt av postnatal stress					Interaksjonseffekt av postnatal stress og CMS i voksen alder				
	BMS/CTRL	LMS/CTRL	NH/CTRL	F-verdi	p-verdi	BMS/CMS	LMS/CMS	NH/CMS	F-verdi	p-verdi
OET test										
Latenstid (s)	1,3±2,5	1,4±1,0	1,8±1,9 ^{db}	F(2,22)=0,1	0,87	2,3±3,2	3,8±4,9	1,1±1,0	F(2,49)=1,1	0,31
Antall kontakter	6,0±3,0	3,7±2,2 ^{da}	2,8±2,2 ^a	F(2,24)=3,6	0,04	8,8±3,4 ^{*c}	2,8±1,5 ^{***a}	6,6±4,8 ^{**b *c}	F(2,53)=3,3	0,04
Tid i kontakt (s)	17,9±7,9	15,9±10,6	6,7±6,4 ^{*a, *b}	F(2,23)=4,2	0,02	28,8±10,3 ^{*c}	11,8±8,6 ^{***a}	20,0±15,0 ^{da **c}	F(2,51)=4,2	0,01
Total distanse i bevegelse (cm)	1148,0±465,0	778,4±446,6 ^{da}	570,2±241,6 ^{**a}	F(2,24)=4,4	0,02	1482,6±244,3	901,6±291,8 ^{da}	1145,1±453,6 ^{da}	F(2,54)=1,8	0,16
NOR1t test										
Latenstid (s)	3,6±6,1	1,7±2,3	6,0±10,0	F(2,22)=0,8	0,44	1,8±1,8	8,5±11,7 ^{da, *c}	1,5±2,6 ^{*b}	F(2,50)=2,9	0,06
Antall kontakter	8,4±5,7	6,5±3,9	5,6±4,1	F(2,25)=0,8	0,44	7,3±2,7	6,0±3,9	8,5±4,7	F(2,56)=1,1	0,32
Tid i kontakt (s)	26,6±16,7	30,0±26,8	17,6±15,0	F(2,25)=0,9	0,41	34,2±18,2	25,3±18,5	33,0±21,8	F(2,56)=1,3	0,25
Total distanse i bevegelse (cm)	1221,5±613,4	974,3±530,4	1055,8±461,1	F(2,24)=0,4	0,62	1265,7±146,7	1152,7±313,5	1108,6±445,5	F(2,54)=0,1	0,85
Diskriminerings indeks	0,6±0,1	0,5±0,3	0,7±0,1 ^{da, db}	F(2,19)=2,1	0,14	0,5±0,3	0,6±0,3	0,6±0,1 ^{dc}	F(2,45)=2,2	0,11
NOR24t test										
Latenstid (s)	0,8±0,3	5,6±9,7	32,2±46,0 ^{*a, db}	F(2,19)=3,0	0,06	4,4±9,7	1,3±3,2	5,5±8,5 ^{**c}	F(2,48)=4,5	0,01
Antall kontakter	5,8±4,6	3,7±3,2	0,7±0,7 ^{**a, db}	F(2,22)=4,3	0,02	4,1±1,8	5,4±2,2	6,1±4,2 ^{**c}	F(2,51)=5,2	0,01
Tid i kontakt (s)	28,3±18,5	21,9±17,2	3,6±4,4 ^{**a, *b}	F(2,22)=5,8	0,01	36,3±17,6	31,6±18,3	35,6±31,5	F(2,52)=2,1	0,12
Total distanse i bevegelse (cm)	879,0±483,5	681,4±376,4	508,3±321,2 ^{da db}	F(2,23)=1,7	0,19	1070,2±225,9	945,7±276,2	906,5±344,3	F(2,53)=0,4	0,66
Diskriminerings indeks	0,3±0,3	0,6±0,4	0,6±0,5	F(2,16)=1,3	0,28	0,7±0,2 ^{dc}	0,5±0,2	0,7±0,2	F(2,43)=1,9	0,16

OET: Object exploration test, korttidshukommelse test (NOR1t: Novel object recognition test) og langtidshukommelse (NOR24t). Data er vist som gjennomsnitt ± standardavvik; BMS: kortvarig maternal separasjon; LMS: langvarig maternal separasjon; NH: ingen separasjon eller håndtering; CTRL: ikke eksponering for stress i voksen alder; CMS: eksponering for kronisk mildt stress i voksen alder. Signifikante post hoc gruppeforskjeller: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; a - sammenlignet med BMS, b - sammenlignet med LMS, c – sammenlignet med CTRL; ^d – høy effektstørrelse (Cohen's d >0,8

3.2.Effekt av postnatal stress og kronisk mildt stress i voksen alder på kognisjon

3.2.1. Tilegningsfase (OET).

Eksposering til CMS i voksen alder, uavhengig av postnatal stress, økte tid i kontakt med objektene og antall kontakter med objektene sammenlignet med dyr som ikke ble eksponert til stress i voksen alder (CTRL). Etersom total distanse i bevegelse også viste en hovedeffekt av CMS så kan en ikke konkludere med at økt utforskningsatferd er uavhengig av økt bevegelse i apparaturen. Se Tabell 3.

Det var en signifikant interaskjonseffekt av postnatal stress og CMS i voksen alder på tid i kontakt med objektene og antall kontakter (Tabell 2). BMS og NH avkom eksponert for CMS viste flere kontakter med objektene (Figur 7B; $p < 0,05$; $d \geq 0,87$, begge) og var lengre i kontakt med objektene ($p < 0,05$; $d \geq 1,15$, begge) sammenlignet med sine egne kontrollbetingelser. Etter eksponering til CMS, viste NH avkom også en høy effektstørrelse for mindre tid i kontakt med objekter sammenlignet med BMS avkom ($p = 0,077$, $d = -0,84$).

LMS avkom eksponert for CMS viste like høy utforsknings-aktivitet sammenlignet med sin egen kontrollbetingelse, men hadde færre antall kontakter med objektene (Figur 7B; $p < 0,01$; $d = -2,28$) og kortere tid i kontakt med objektene sammenlignet med både BMS ($p < 0,01$; $d = -1,79$) og NH avkom eksponert for CMS ($p = 0,063$, $d = -0,67$).

Det ble ikke funnet signifikant interaksjonseffekt på total distanse i bevegelse, men NH eksponert for CMS viste høy effektstørrelse for kortere total distanse i bevegelse sammenlignet med både BMS og LMS avkom ($d \geq 0,93$). Se Figur 7B.

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

Tabell 3

Hovedeffekt av kronisk mildt stress (CMS) i voksen alder på utforsknings-aktivitet og diskriminerings indeks under alle tre testfaser, uavhengig postnatal stress

Parametere	CMS	CTRL	F-verdi	p-verdi
OET				
Latenstid (s)	2,6±3,8	1,6±1,9	F(1,49)=1,2	0,29
Antall kontakter	5,7±4,2*	4,2±2,8	F(1,53)=5,6	0,02
Tid i kontakt (s)	18,9±13,1*	13,4±9,6	F(1,51)=5,9	0,02
Total distanse i bevegelse (cm)	1133,9±406,5***	839,9±456,1	F(1,54)=12,6	<0,001
NOR1t test				
Latenstid (s)	4,8±8,7	3,7±6,7	F(1,50)=0,01	0,92
Antall kontakter	7,1±4,0	6,9±4,6	F(1,56)=0,2	0,69
Tid i kontakt (s)	30,0±19,3	25,0±20,5	F(1,56)=1,4	0,24
Total distanse i bevegelse (cm)	1166,8±327,3	1074,7±524,2	F(1,54)=0,64	0,42
Diskriminerings indeks	0,6±0,2	0,6±0,2	F(1,45)=0,02	0,90
NOR24t test				
Latenstid (s)	4,8±8,7*	3,7±6,7	F(1,48)=4,7	0,03
Antall kontakter	7,1±4,0*	6,9±4,6	F(1,51)=4,6	0,04
Tid i kontakt (s)	30,0±19,3**	25,0±20,5	F(1,52)=10,1	<0,01
Total distanse i bevegelse (cm)	1166,8±327,3	1074,7±524,2	F(1,54)=0,64	0,42
Diskriminerings indeks	0,6±0,3	0,5±0,4	F(1,43)=1,72	0,19

OET: Object exploration test, korttidshukommelse test (NOR1t: Novel object recognition test) og langtidshukommelse test (NOR24t). CTRL: uten eksponering for stress i voksen alder; CMS: eksponering for kronisk mildt stress i voksen alder. Data er vist som gjennomsnitt± standardavvik; Signifikante post hoc gruppeforskjeller: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, sammenlignet med CTRL

3.2.2. Korttidshukommelse test (NOR1t).

Det var en signifikant interaksjonseffekt av postnatal stress og CMS i voksen alder på latenstid til første kontakt med objektene (Tabell 2). LMS avkom eksponert for CMS hadde lengre latenstid sammenlignet med NH avkom eksponert for CMS og sin egen kontrollbetingelse (p<0,05; d≥0,8, begge), og medium effekt størrelse for lengre latenstid sammenlignet med BMS avkom eksponert for CMS (p=0,06, d=0,67). Det ble ikke funnet signifikant interaksjonseffekt på antall kontakter og tid i kontakt med objektene eller total distanse i bevegelse (Tabell 2).

Diskriminerings indeks viste ingen signifikant interaksjonseffekt. Effektstørrelse analyse viste stor styrke for at NH avkom eksponert for CMS hadde lavere diskriminerings indeks sammenlignet med sin egen kontrollbetingelse (Figur 8; d=-0,95).

3.2.3. Langtidshukommelse test (NOR24t).

Eksposering til CMS i voksen alder, uavhengig av postnatal stress, økte tid i kontakt med objektene, antall kontakter med objektene og latenstid til første kontakt med objektene, sammenlignet med CTRL. Ettersom lengre total distanse i bevegelse også viste en hovedeffekt av CMS så kan en ikke konkludere med at økt utforskningsatferd er uavhengig av økt bevegelse i apparaturen. Se Tabell 3.

Interaksjonseffekt av postnatal stress og CMS i voksen alder var signifikant på parameterne 'latenstid' og 'antall kontakter' (Tabell 2). NH avkom eksponert for CMS viste kortere latenstid til første kontakt ($p < 0,01$; $d = -0,81$) og totalt flere antall kontakter med objektene sammenlignet med sin egen kontrollbetingelse ($p < 0,01$; $d = 1,79$).

Diskriminerings indeks viste ingen signifikant interaksjonseffekt (Tabell 2). Effektstørrelse analyse viste stor styrke for at BMS avkom eksponert for CMS hadde høyere diskriminerings indeks sammenlignet med sin egen kontrollbetingelse ($d = 0,95$; Figur 8B).

3.3. Betydning av søvn for kognisjon

Telemetrisk registrering av EEG/EMG ble gjennomført hos BMS og LMS avkom eksponert for CMS i voksen alder. Tid i ulike søvnstadier samt styrke på EEG aktivitet er oppsummert i Appendiks C: Tabell 4 og 5. Resultater på utforsknings-aktivitet under alle tre testfaser, og diskriminerings indeks ved korttids- og langtidshukommelse test hos dyr med telemetrisk registrering er oppsummert i Appendiks C: Tabell 6-9.

3.3.1. Søvn og våkenhet etter tilegningsfase (OET) og kognitiv prestasjon ved korttidshukommelse test (NOR1t).

I løpet av de første 30 minuttene etter OET (som er tilegningsfase for NOR1t), tilbrakte alle dyr mesteparten av tiden i våken tilstand. LMS og BMS avkom hadde gjennomsnittlig henholdsvis $4,71 \pm 3,78$ min og $4,56 \pm 5,74$ min i SWS, mens de hadde ingen REM-søvn i denne tidsperioden. LMS avkom viste høy effektstørrelse, men ikke-signifikant post hoc test, for svakere styrke på høyfrekvent EEG-aktivitet under våkenhet (lav-gamma og høy-gamma; både i frontal og i frontal-parietal EEG) sammenlignet med BMS avkom (alle $d \geq -0,87$). Se Appendiks C: Tabell 4. Disse resultatene på EEG-aktivitet bekrefter tidligere funn fra den samme studien (Mrdalj et al 2013).

Grunnet få antall dyr i både LMS (n=3) og BMS (n=4) betingelse, ble korrelasjonsanalyse gjennomført for alle dyr samlet. Det ble ikke funnet signifikant sammenheng mellom tid i SWS og kognitiv prestasjon ved NOR1t test; heller ikke mellom styrke på EEG (delta aktivitet under SWS; lav-gamma og høy-gamma under våkenhet) og kognitiv prestasjon ved NOR1t test (Appendiks C: Tabell 6).

3.3.2. Søvn og våkenhet første 2 timer etter korttidshukommelse test (NOR1t) og kognitiv prestasjon ved langtidshukommelse test (NOR24t).

I løpet av de første 2 timene etter korttidshukommelse test tilbrakte LMS og BMS avkom omtrent like lang tid i de ulike søvnstadiene. LMS avkom viste høy effektstørrelse, men ikke-signifikant post hoc test, for svakere styrke på delta aktivitet under SWS (i frontal-parietal EEG), og svakere styrke på lav-gamma aktivitet under våkenhet (i frontal og i frontal - parietal EEG), sammenlignet med BMS avkom (alle $d \geq -0,72$). Se Appendix C: Tabell 4.

Grunnet få antall dyr i både BMS (n=4) og LMS (n=3) betingelse, ble korrelasjonsanalyse gjennomført for alle dyr samlet. Det var ingen signifikant sammenheng mellom tid i SWS og kognitiv prestasjon ved NOR24t test; heller ikke mellom styrke på EEG aktivitet under SWS og våkenhet og kognitiv prestasjon ved NOR24t. Se Appendix C: Tabell 7.

3.3.3. Søvn og våkenhet under aktivfase etter korttidshukommelse test (NOR1t) og kognitiv prestasjon ved langtidshukommelse test (NOR24t).

Det var ingen signifikant effekt av tidlig livsstress for tid i ulike søvnstadier i løpet av aktivfase etter korttidshukommelse test. Se Appendix C: Tabell 5. Effektstørrelse analyser viste stor styrke for at LMS avkom hadde mindre total søvntid ($d = -0,75$) og lengre tid i våkenhet sammenlignet med BMS avkom ($d = 0,98$). LMS avkom viste også en tendens og høy effektstørrelse for svakere styrke på lav-gamma aktivitet under våkenhet (frontal-parietal EEG) ($p = 0,06$; $d = 1,25$), svakere styrke på delta aktivitet under SWS (frontal-parietal EEG), samt svakere styrke på høy-gamma aktivitet under våkenhet (frontal og frontal-parietal EEG) sammenlignet med BMS avkom (alle $d \geq -0,85$). Disse resultatene på EEG-aktivitet bekrefter tidligere funn fra den samme studien (Mrdalj et al 2013).

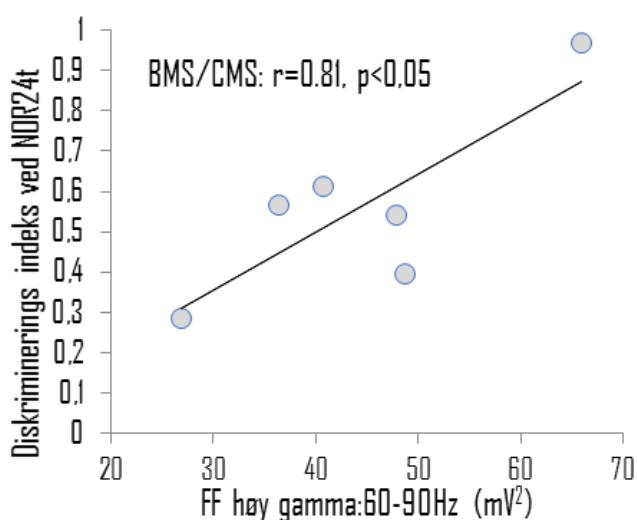
Korrelasjonsanalyse ble gjennomført separat for BMS (n=6) og LMS (n=5) betingelse. For BMS avkom var det en positiv korrelasjon mellom styrken på høy-gamma aktivitet under

våkenhet (frontal EEG) og diskriminerings indeks ved NOR24t test (Figur 9). Det var ingen tilsvarende korrelasjon for LMS avkom (Appendiks C: Tabell 8).

3.3.4. Søvn og våkenhet siste 2 timer før langtidshukommelse test (NOR24t) og kognitiv prestasjon ved NOR24t.

I løpet av de siste 2 timene før langtidshukommelse test tilbrakte LMS og BMS avkom omtrent like lang tid i de ulike søvnstadiene. Se Appendix C:Tabell 5. LMS avkom hadde signifikant svakere styrke på lav-gamma aktivitet under våkenhet i frontal-parietal EEG ($p<0,01$; $d=-2,17$), samt en tendens og høy effektstørrelse for svakere styrke på lav-gamma ($p=0,06$; $d=-1,36$) og svakere styrke på høy-gamma aktivitet under våkenhet ($p=0,06$; $d=-1,38$) i frontal EEG, sammenlignet med BMS avkom. Effektstørrelse analyse viste også stor styrke for at LMS avkom hadde mer tid i REM-søvn ($d=0,96$) og svakere styrke på delta aktivitet under SWS (frontal-parietal EEG) sammenlignet med BMS ($d=-0,80$). Disse resultatene på EEG-aktivitet bekrefter tidligere funn fra den samme studien (Mrdalj et al 2013).

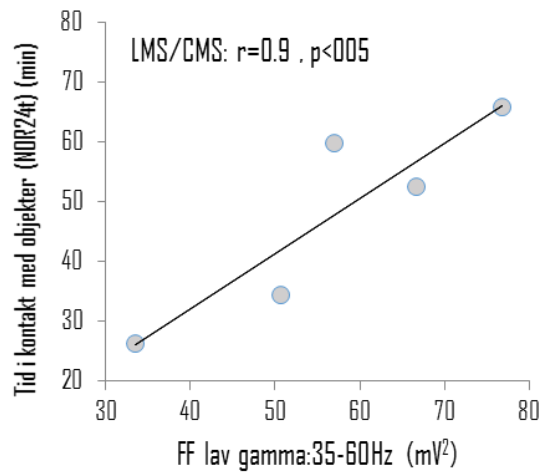
Korrelasjonsanalyse var gjennomført separat for BMS ($n=6$) og LMS ($n=5$) betingelse. For LMS avkom var det en positiv korrelasjon mellom styrke på høyfrekvent EEG-aktivitet under våkenhet (lav-gamma og høy-gamma i frontal EEG) og tid i kontakt med objekter ved NOR24t (Figur 10). Det var ingen tilsvarende korrelasjon for BMS avkom (Appendiks C: Tabell 9).



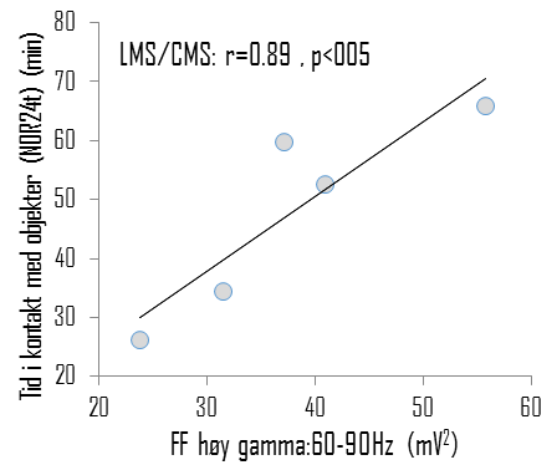
Figur 9. Korrelasjon mellom styrken på høy-gamma aktivitet under våkenhet (60-90 Hz, FF: frontal-frontal EEG) etter korttidshukommelse test (NOR1t) under aktivfase og diskriminerings indeks ved NOR24t (Novel object recognition test) hos BMS rotter utsatt for kronisk mildt stress i voksen alder (CMS); r: Pearsons korrelasjonskoeffisient.

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

A)



B)



Figur 10. Korrelasjon mellom styrken på A) lav-gamma aktivitet under våkenhet (FF: frontal-frontal EEG) og tid i kontakt med objekter ved NOR24t (Novel object recognition test); B) høy-gamma aktivitet under våkenhet og tid i kontakt med objekter ved NOR24t, hos LMS rotter utsatt for kronisk mildt stress (CMS) i voksen alder.; r: Pearsons korrelasjonskoeffisient.

Diskusjon

Hovedmålene med denne studien var å undersøke effekten av postnatal stress og kronisk mildt stress (CMS) i voksen alder på kognitiv adferd (utforsknings-aktivitet og episodisk–lignende hukommelse) hos voksne rotter, samt undersøke om kvalitet på søvn og våkenhet kan forklare endringer i kognitiv adferd.

4.1.Effekt av postnatal stress på kognitiv adferd

Utforsknings-aktivitet.

Første mål var å undersøke hvilken effekt postnatal stress kan ha på utforsknings-aktivitet og min hypotese var at voksne avkom eksponert for både LMS og NH vil vise lengre latenstid til første kontakt med objekter, lavere utforskning av objekter (tid i kontakt med objekter og antall kontakter), kortere total distanse i bevegelse sammenlignet med BMS avkom.

Våre resultater viste at LMS avkom hadde dobbelt så mindre antall kontakter med objekter og mye kortere total distanse i bevegelse sammenlignet med BMS avkom ved tilegningsfase (OET: Object exploration test). Disse gruppeforskjeller på utforsknings-aktivitet viste tendens til å være signifikante og hadde høy effektstørrelse. Samtidig brukte LMS og BMS dyr omtrent like lang tid i kontakt med objekter og hadde like kort latenstid til første kontakt med objekter. Ved senere testfaser (NOR1t og NOR24t: hukommelse tester) økte LMS avkom interesse for utforskning av objekter og gruppeforskjellen fra BMS ble minimal, selv om BMS dyr var fremdeles generelt mer aktive ved utforskning av objekter sammenlignet med både LMS og NH dyr. Dette støtter tidligere funn fra den samme studien gjennomført av Mrdalj med kolleger i 2016 på signifikant færre antall kontakter med objekter hos LMS sammenlignet med BMS dyr ved OET test (Mrdalj et al., 2016).

Det mangler fremdeles andre rottestudier som har undersøkt utforskning av objekter etter eksponering for alle tre tidlig livsbetingelser (LMS, BMS og NH). Noen få studier har demonstrert at voksne LMS (3-4 timer) rotter kan vise like lang total distanse i bevegelse og være like aktiv ved utforskning av objekter (tid i kontakt med objekter) sammenlignet med AFR-betingelse ved OET tester (Mourlon et al., 2010; Vivinetto et al., 2013), men bruker mye kortere tid i kontakt og har færre antall kontakter med objekter sammenlignet med dyr fra NH-betingelse ved NOR test (Wang et al., 2014; Wearick-Silva et al., 2017). Ved en nylig publisert musestudie hvor alle tre ulike livsbetingelser ble benyttet ble det ikke fokusert på utforskning

av objekter (som antall kontakter eller tid i kontakt med objekter), men både avkom som ble utsatt for kortvarig separasjon (tilsvarer BMS) og avkom som ikke ble separert (tilsvarer NH) viste mye lengre total distanse i bevegelse enn LMS avkom ved NOR tester (Reshetnikov et al., 2018).

Tidligere funn fra vår studie viste at NH-betingelse hadde negativ effekt på avkommets utforskning av objekter – færre antall kontakter med objekter og kortere tid i kontakt med objekter ved OET test sammenlignet med LMS og BMS avkom (Mrdalj et al., 2016). Nåværende resultater støtter disse funn og viser at ved tilegningsfase (OET) brukte NH avkom lengre tid til første kontakt med objekter (latenstid) sammenlignet med både BMS og LMS avkom, samt hadde færre antall kontakter med objekter sammenlignet med BMS avkom. I tillegg viser våre resultater at NH rotter hadde forskjellig atferd fra BMS og LMS ved både tilegningsfase (OET test) og langtidshukommelse test (NOR24t). Lavere interesse for objekter i kombinasjon med kortere distanse i bevegelse som ble observert hos NH dyr tyder på at NH-betingelse har en generelt negativ effekt på utforsknings-aktivitet i voksen alder. Dessuten, på tvers av testfaser kunne en observere at NH avkom brukte lengre og lengre tid til første kontakt med objekter, noe som mulig kan tolkes som angst-lignende atferd. Objekter som brukes ved hukommelse tester plasseres vanligvis i sentral sonen i apparatfeltet. Ingen tidligere studier har fokusert på emosjonell komponent ved utføring av OET og NOR tester, men mindre utforskning av sentral sone i åpent felt (Open field test) kan tolkes som angst-lignende atferd og har blitt assosiert med både NH og LMS betingelse sammenlignet med BMS (Caldji, Francis, Sharma, Plotsky, & Meaney, 2000; Cao et al., 2016).

Noen få eksisterende funn tyder på at NH-betingelse kan resultere i en atferds-fenotype lignende LMS-betingelse (Mrdalj et al., 2016; Pryce & Feldon, 2003). En mulig forklaring til dette kan være at NH-betingelse er unaturlige og potensielt stressende postnatale forhold for både avkom og mødre. Når rottemødrene ikke har mulighet til å være borte i korte perioder, kan de endre sin naturlige omsorgsfulle atferd, noe som vil kunne påvirke avkommets nevrobiologiske utvikling, kognisjon og emosjonell regulering. Ved bruk av andre modeller for tidlig livsstress (pre- og postnatal stress hos rotter) ble det demonstrert at redusert eller fragmentert omsorg fra mor kan påvirke utvikling av HPA-aksen hos avkom, øke angst-lignende atferd, samt redusere nevronal plastisitet i en del regioner av hippokampus og frontal korteks ansvarlige for kognisjon og hukommelse (Brunson et al., 2005; Curley & Champagne, 2016). Videre forskning på mødrenes atferd og endringer i morens omsorg ved ulike tidlig livsbetingelser, spesielt NH-betingelse, krever mer fokus og kan gi bedre forståelse av de mekanismene som påvirker avkommets utvikling.

Sammen støtter våre resultater tidligere funn og tyder på at mangel på viktige eksterne stimuli tidlig i livet som NH-betingelse er preget av, kan ha en potensielt ugunstig og langvarig effekt på avkommets atferd, sammenlignet med både BMS og LMS betingelse.

Korttids- og langtidshukommelse.

Videre mål var å undersøke hvilken effekt postnatal stress kan ha på episodisk-lignende hukommelse og min hypotese var at voksne avkom eksponert for LMS-betingelse vil demonstrere dårligere evne til å skille mellom tidligere presenterte objekter og nye objekter ved ved både korttids- og langtidshukommelse test sammenlignet med både BMS og NH avkom.

Resultatene viste ingen signifikante forskjeller i diskriminerings indeks mellom avkom fra de ulike tidlig livsbetingelser, verken ved korttids- eller langtidshukommelse test (NOR1t og NOR24t). Imidlertid viste våre funn at LMS avkom brukte i gjennomsnitt like lang tid til utforskning av både nytt og gamle objekter (diskriminerings indeks $> 0,5$) ved korttidshukommelse test, og omtrent like lang tid til utforskning av alle objektene ved langtidshukommelse test (diskriminerings indeks = $0,6$). Dette gjenspeiler funn fra tidligere studier på at eksponering for LMS tidlig i livet kan svekke både korttids- og langtidshukommelse ved NOR test sammenlignet med både AFR og NH dyr (Aisa et al., 2007; Aisa et al., 2008; Wang et al., 2014).

Hvilken effekt BMS-betingelse kan ha på både korttids- og langtidshukommelse har tidligere ikke blitt undersøkt hos rotter. Musestudien gjennomført av Reshetnikov med kolleger undersøkte samme type langtidshukommelse som vår studie (NOR24t) hos BMS, LMS og NH avkom. Forfatterne fant ingen forskjell i diskriminerings indeks mellom BMS og LMS dyr eller mellom BMS og NH dyr, mens NH dyr skårte bedre enn LMS dyr (Reshetnikov et al., 2018). Våre resultater viste heller ingen signifikante forskjeller i diskriminerings indeks mellom BMS og LMS dyr ved korttids- og langtidshukommelse tester. Samtidig brukte NH avkom mye lengre tid til utforskning av nytt objektet ved begge tester og viste høy effektstørrelse for høyere diskriminerings indeks ved korttidshukommelse test (NOR1t) sammenlignet med både LMS og BMS avkom. Dette gjenspeiler resultater fra Reshetnikov på langtidshukommelse, men støtter også resultater fra andre studier som viser at NH rotter kan prestere bedre (diskriminerings indeks $>0,5$) ved både korttids- og langtidshukommelse test sammenlignet med LMS dyr (diskriminerings indeks $\leq 0,5$) (Wang et al., 2014; Wearick-Silva et al., 2017).

I vår studie ble det oppdaget interessante atferds trekk (spesielt ved NOR1t test): mens NH dyr var «engstelig» til å ta første kontakt med objektene (lengre latenstid) men noe flinkere til å diskriminere mellom nytt og gamle objekter, viste LMS dyr en kort latenstid i kombinasjon

med dårlig diskriminering mellom nytt og gamle objektene. I motsetning til dette hadde BMS dyr kort latenstid på tvers av testene uavhengig av diskriminerings indeks. Dette kan være et tegn på at ulike tidlig livsbetingelser kan resultere i ulike strategi for utforsknings-aktivitet, eller at emosjonell komponent (latenstid til første kontakt) har ingen betydning for generell utforskning og gjenkjenning av stimuli. Det var ingen korrelasjon mellom forskjellige parametere på utforsknings-aktivitet og diskriminerings indeks (se Appendiks B: Tabell 2;3), men dette krever mer fokusert undersøkelse ved videre studier. Det er også viktig å nevne at de fleste dyr ekskludert fra analyse av diskriminerings indeks (på grunn av mangel på kontakt med alle objekter ved tilegningsfase), tilhørte LMS gruppen. Dette fremhever en generelt negativ effekt av LMS på både utforsknings-aktivitet og hukommelse, mens NH-betingelse ser ut til å påvirke utforsknings-aktivitet i større grad (tid i kontakt med objekter og antall kontakter) uten å påvirke hukommelse.

4.2.Modulerende effekt av kronisk mildt stress på kognitiv atferd

Utforsknings-aktivitet.

Det neste målet var å undersøke hvilken effekt eksponering for CMS i voksen alder kan ha på utforsknings-aktivitet hos dyr fra ulike tidlig livsbetingelser. Min hypotese var at eksponering for CMS vil øke latenstid til første kontakt med objekter, redusere utforskning av objekter (tid i kontakt med objekter og antall kontakter) og total distanse i bevegelse hos LMS avkom sammenlignet med både BMS og NH avkom.

Etter eksponering for CMS viste LMS dyr like lav utforskning av objekter og total distanse i bevegelse som sin kontrollgruppe. Ved tilegningsfase (OET test) hadde LMS dyr kortere tid i kontakt med objektene (noe som gjenspeiler tidligere funn (Mrdalj et al., 2016)), men også færre antall kontakter og kortere total distanse i bevegelse sammenlignet BMS avkom. Likevel ble ingen gruppeforskjeller mellom BMS og LMS dyr oppdaget ved senere testfaser (NOR1t og NOR24t hukommelse tester), og antyder at effekten av CMS på utforsknings-aktivitet hos LMS avkom var kortvarig. Mulig forklaring til dette kan være, ikke endringer i atferds-profil, men økt stress-respons til uventede endringer i omgivelsene (plassering i midten av åpen felt med objekter for første gang). Samtidig kan gjentatt prosedyre i mer kjente omgivelser (flere tester med lignende oppsett) ha ført til økt trygghet til å utforske.

Tidligere resultater fra den samme studien viste at CMS kan endre atferd i positiv retning hos NH og BMS dyr ved å øke interesse for utforskning av objekter (tid i kontakt med objekter) ved OET (Object exploration test) (Mrdalj et al., 2016). Nåværende funn støtter dette og viser

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

at i tillegg til økt tid i kontakt med objektene, hadde både BMS og NH avkom flere antall kontakter med objekter sammenlignet med sine kontrollgrupper.

I tillegg viste det seg at eksponering for CMS hos avkom som var uforstyrret og hadde mor konstant til stede tidlig i livet (NH-betingelse) kan ha en positiv effekt på atferd både ved tilegningsfase, men også ved hukommelse tester (NOR1t og NOR24t). NH dyr eksponert for CMS brukte signifikant lengre tid i kontakt med objekter, hadde flere antall kontakter, samt viste kortere latenstid til første kontakt på tvers av testfaser, sammenlignet med sin egen kontrollgruppe. I tillegg viste NH dyr flere antall kontakter med objekter ved tilegningsfase sammenlignet med LMS dyr, noe som støtter tidligere funn ytterligere (Mrdalj et al., 2016). Dette tyder på at daglig eksponering for kortvarige og midle utfordringer som CMS-protokoll er preget av kan endre atferds-profil hos NH rotter ved å øke interesse for utforskning av objekter, en atferds-profil som i større grad kan assosieres med BMS-betingelse. Mye kortere latenstid til første kontakt med objekter, som NH dyr viste etter eksponering til CMS, kan mulig også forbindes med mer adekvat stress-respons etter eksponering til milde daglige utfordringer.

Det finnes veldig få andre studier som har undersøkt kombinasjonseffekt av tidlig livsstress og eksponering til stress senere i livet på atferd og kognisjon, og studiene har benyttet svært forskjellige eksperimentelle design samt forskjellige tidlig og senere livsbetingelser. Det ble vist at kronisk mildt stress i voksen alder kan redusere lokomotorisk aktivitet hos dyr tidligere utsatt for LMS og AFR ved OFT (Open field tets) test sammenlignet med sine kontrollgrupper (Aisa et al., 2008). Ved studien gjennomført av Hulshof med kolleger ble det funnet at en mer alvorlig kronisk stress i voksen alder kan reduserte tid i kontakt med objekter hos AFR dyr, men ikke hos LMS dyr sammenlignet med sine kontrolgrupper (Hulshof et al., 2011). Samtidig viser andre studier at denne effekten kan i større grad påvirkes av kjønn (Llorente et al., 2011; Georgina M. Renard, Rivarola, & Suárez, 2007). Ingen av disse studiene har undersøkt hvordan kronisk mildt stress i voksen alder påvirker kognitiv atferd (utforsknings-aktivitet) hos dyr fra alle tre tidlig livsbetingelser (BMS, LMS og NH). Dermed er resultater fra vår studie unike og viser at eksponering til kronisk mildt stress i voksen alder kan ha veldig forskjellig effekt på dyrenes utforsknings-aktivitet avhengig av tidlig livsbetingelser.

Korttids- og langtidshukommelse.

Videre mål var å undersøke hvilken effekt eksponering for CMS i voksen alder kan ha på episodisk-lignende hukommelse hos dyr fra ulike tidlig livsbetingelser. Min hypotese var at voksne LMS avkom eksponert for CMS i voksen alder vil svekke evne til å skille mellom

tidligere presentere objekter og nye objekter ved både korttids- og langtidshukommelse test sammenlignet med både BMS og NH avkom.

I vår studie ble det ikke oppdaget interaksjonseffekt mellom postnatal stress og CMS i voksen alder på verken korttids- eller langtidshukommelse. Alle grupper viste generelt like stor interesse for både nytt objekt og gamle objekter ved korttidshukommelse test (NOR1t), mens 24 timer senere ved langtidshukommelse test brukte både BMS og NH avkom deskriptivt lengre tid til utforskning av det nye objektet (diskriminerings indeks $>0,5$) sammenlignet med LMS avkom som viste ingen preferanse (diskriminerings indeks $=0,5$). En interessant effekt av CMS ble funnet hos BMS og NH rotter basert på effektstørrelse analyse. Etter eksponering for CMS demonstrerte BMS dyr bedre gjenkjennings evne ved langtidshukommelse test sammenlignet med sin kontrollgruppe, mens NH avkom viste dårligere gjenkjennings evne ved korttidshukommelse test sammenlignet med sin kontrollgruppe. Ved langtidshukommelse test var det imidlertid ingen forskjell mellom NH dyr eksponert for CMS og deres kontrollgruppe.

Det finnes kun en tidligere studie som forsket på episodisk-lignende korttidshukommelse hos rotter utsatt for LMS eller AFR-betingelse og alvorlig kronisk stress i voksen alder (Hulshof et al., 2011). Der ble det vist at kronisk stress kan ha en negativ effekt på gjenkjennings evner (NOR test) hos AFR avkom sammenlignet med sin egen kontrollgruppe, men ikke hos LMS avkom som presterte like dårlig både før og etter kronisk stress. Disse funn støtter våre resultater, men tyder mulig på at standart oppstalling (AFR) ikke etterligner naturlige forhold og er ulik fra både BMS og NH-betingelse.

Det er viktig å bemerke at i vår studie viste avkom fra ulike tidlig livsbetingelser, spesielt avkom ikke utsatt for CMS, svært stor individuell variasjon (standardavvik) på utforskningsaktivitet. Ved hukommelse tester var det også stor variasjon i diskriminerings indeks der noen individuelle verdier var langt fra gruppegjennomsnittet, noe som tyder på en viktig rolle av individuelle forskjeller for kognitiv atferd (Wistar-rotter som dannet utvalget er genetisk ulike).

4.3.Sammenheng mellom kvalitet på søvn og våkenhet og kognitiv atferd hos voksne

BMS og LMS avkom eksponert for kronisk mildt stress i voksen alder

Det siste målet var å undersøke om det finnes sammenheng mellom kognitiv atferd og kvaliteten på søvn og våkenhet hos en undergruppe av BMS og LMS rotter utsatt for CMS. Min hypotese var at styrke i delta EEG-aktivitet under SWS og høy-gamma EEG-aktivitet under våkenhet vil korrelere med utforskning av objekter (tid i kontakt med objekter og antall kontakter med objekter ved både korttidshukommelse og langtidshukommelse test) samt at

styrke i delta EEG-aktivitet under SWS og høy-gamma EEG-aktivitet under våkenhet vil korrelere med evne til å skille mellom tidligere presentere objekter og nye objekter ved både korttidshukommelse og langtidshukommelse test.

Tidligere resultater fra den samme studien viste at voksne avkom fra LMS betingelsen hadde redusert styrke på delta EEG-aktivitet under SWS, samt redusert styrke på gamma EEG-aktivitet under våkenhet, sammenlignet med avkom fra BMS-betingelse, både før og etter eksponering for CMS (Mrdalj et al., 2013). I samsvar med disse funn viste våre resultater at dyr fra LMS-betingelse sammenlignet med BMS, hadde høy effektstørrelse for svakere styrke på høyfrekvent EEG-aktivitet (lav-gamma (35-60 Hz); høy-gamma (60-90 Hz) under våkenhet i første 30 min etter tilegningsfase (OET) og første 2 timer etter korttidshukommelse test (NOR1t). Denne forskjellen var signifikant under hele aktivfase før langtidshukommelse test (NOR24t). LMS avkom viste også svakere styrke på delta EEG-aktivitet under SWS sammenlignet med BMS i løpet av 2 timer etter NOR1t test, samt under hele aktivfase før NOR24t test. Disse resultatene støtter tidligere funn på at eksponering for langvarig separasjon i kombinasjon med senere livsstress kan forårsake langvarige endringer i hjerneaktivitet under både søvn og våkenhet.

Noen tidligere studier konkluderte med at eksponering for LMS kan føre til generelt økt totalt søvntid med redusert REM-søvn varighet og økt antall oppvåkninger (fragmentert søvn) (Feng et al., 2012; Tiba et al., 2004). Samtidig har ingen av disse studiene undersøkt sammenheng mellom episodisk-lignende hukommelse og søvnkvalitet. Vi fant ingen gruppeforskjeller i mengde søvn og våkenhet under inaktiv fase etter OET og NOR1t tester. Grunnet få antall dyr rett etter NOR1t test var det ikke mulig å benytte korrelasjonsanalyse (adskilt for hver gruppe) mellom tid i ulike søvnstadier og kognitiv atferd, og heller ikke mellom styrke på EEG aktivitet og kognitiv atferd. Korrelasjonsanalyse for alle dyr samlet viste imidlertid ingen sammenheng mellom disse parametrene. I løpet av aktivfase før langtidshukommelse test (NOR24t), når antall dyr per gruppe var høyere, ble det oppdaget en positiv korrelasjon mellom styrken på høy-gamma aktivitet i frontal EEG og diskriminerings indeks ved NOR24t hos BMS avkom. Når vi undersøkte endringer i EEG-aktivitet 2 timer før NOR24t, fant vi også en positiv korrelasjon mellom styrken på både lav- og høy gamma aktivitet (frontal EEG) og tid i kontakt med objektene ved NOR24t hos LMS avkom.

Sammen demonstrerer våre funn ingen sammenheng mellom søvn (tid eller kvalitet) og kognitiv adferd, men at kvaliteten på våkenhet kan forbindes med både langtidshukommelse og utforsknings-aktivitet. Enkelte få studier har antydnet at søvnmengde og styrke på delta-aktivitet har svært begrenset betydning for konsolidering av episodisk-lignende minner hos rotter

(Garcia et al., 2013; Oyanedel et al., 2014). Samtidig har det blitt vist at økning i gamma EEG-aktivitet (50-100 Hz) i parietal korteks gjenspeiler konsolidering og gjenkalling av deklarativer minner (Osipova et al., 2006) og integrering av sensorisk informasjon hos voksne mennesker (Akimoto et al., 2016). Dette fremhever at ikke bare søvn, men også endringer i hjerneaktivitet under våkenhet har stor betydning for hukommelse konsolideringsprosesser og at hjerneaktivitet målt med EEG burde få mer fokus ved gjennomføring av studier på kognisjon, særlig etter ulike tidlig livsbetingelser.

Det er fremdeles veldig få kliniske- og prekliniske studier som har undersøkt sammenheng mellom kognisjon og søvn, spesielt etter opplevd stress. Hvorvidt kvaliteten på SWS og våkenhet kan påvirke både korttids- og langtids hukommelse etter tidlig livsstress er også uklart og bør undersøkes mer i fremtidige studier.

4.4.Studiens styrker og svakheter

Forsknings design.

En faglig styrke ved denne studien er eksperimentell design, hvor tre forskjellige tidlig livsbetingelser ble benyttet. Det er svært få tidligere studier som har sammenlignet effekt av tidlig livsstress ved å benytte tre ulike tidlig livsbetingelser (LMS, BMS og NH), på atferd og kognisjon. Dette er den første studien hos rotter som forsker på kombinasjonseffekt av tidlig og senere livsstress på kognitiv atferd, samt sammenheng mellom endringer i hjernens EEG-aktivitet og kognitiv atferd. Imidlertid, grunnet få antall transmittere som var tilgjengelig på laben, ble det ikke mulig å undersøke endringer i EEG hos alle dyr, og ingen dyr fra NH-betingelse var inkludert. Dette er studiens største svakhet siden en interessant effekt av NH-betingelse, samt modulerende effekt av CMS på både utforsknings-aktivitet og episodisk-lignende hukommelse ble oppdaget. I tillegg, grunnet flere tekniske feil med video- og EEG opptak, i kombinasjon med begrenset antall dyr implantert med elektroder, ble svært begrenset mengde EEG-data tilgjengelig for analyse. Dermed, på grunn av liten statistisk styrke, kan ikke våre funn på sammenheng mellom styrke på EEG-aktivitet under våkenhet og kognitiv atferd generaliseres, men kan heller brukes som et piloteksperiment for videre forskning.

Utvalget i denne studien var avkom til Wistar-hunnrotter som ble paret med Wistar-hannrotter på dyreavdelingen ved Universitetet i Bergen for å kontrollere prenatale betingelser. Bruk av utavlete stammer gjenspeiler også genetisk variasjon som etterligner mennesker og kan dermed øke generalisering av våre resultater.

Prosedyre for hukommelses test.

Objekt gjenkjenningstest (Novel object recognition test) er en veletablert test for å teste hukommelse som undersøker rottenes evne til å skille mellom tidligere presenterte og nye objekter. Denne testen ble for første gang brukt i midten av 1950-tallet (Berlyne, 1950) og er basert på rottenes naturlige nysgjerrighet samt frykten for det ukjente. Objektene attraktivitet er en av de viktigste elementene som påvirker rottenes interesse for utforskning. Dermed er objektene egenskaper en grunnleggende del av forskningsdesign. Imidlertid finnes det fremdeles ingen klar definisjon på stimuli (utvalg av objekter) som bør brukes ved hukommelse tester (Antunes & Biala, 2012; Blaser & Heyser, 2015). Størrelse, form, lukt, plassering og ikke minst materialer test-objekter er laget av, kan i stor grad påvirke rottenes interesse for objekter. I vår studie, ved skåring av utforsknings-aktivitet ble det oppdaget at objektene hadde forskjellige «klatring» egenskaper (kuber med flat overflate vs. kule med glatt overflate) som sannsynlig påvirket objektene attraktivitet for dyrene. Objektene som var brukt ved tilegningsfase og korttidshukommelse test var laget av glass, mens ved langtidshukommelse test ble et metall-objekt benyttet som nytt objekt og kunne lukte annerledes, noe som kan ha påvirket dyrenes preferanse for de ulike objektene og dermed utfallsmål (diskriminerings indeks). Bruk av validerte og standardiserte oppsett for objekt gjenkjenningstest er viktig for videre forskning for å kunne replisere funn.

Betydning av døgnrytme.

En begrensning ved denne studien er at det ikke ble kontrollert for effekt av døgnrytmevariasjon som kan ha påvirket utfallsmålene. Tidligere ble det vist at tid på døgnet kan påvirke dyrenes utforsknings-aktivitet, emosjonell regulering og lokomotorisk aktivitet (Loss et al., 2015). Gjennomføring av kognitive tester ved forskjellige tidspunkter kan øke variasjon i stress-hormon utskillelse og dermed påvirke dyrenes atferd ulikt (Spiga, Walker, Terry, & Lightman, 2014). Dessuten tyder en del funn på at det eksisterer døgnvariasjon i transkripsjon og syntese av proteiner som sannsynlig deltar i hukommelse konsolidering og langvarig lagring av minner (Xia & Storm, 2017). På grunn av mange dyr (totalt 64) ble både tilegningsfase (OET) og hukommelse tester (NOR1t og NOR24t) utført under dyrenes inaktivfase i en bred periode mellom ZT1 og ZT11 (lys var på kl.7:00, ZT0). Hos undergruppen av LMS og BMS dyr ble tilegningsfase og korttidshukommelse test gjennomført mellom ZT1 og ZT9, og langtidshukommelse test mellom ZT3 og ZT7. Selv om test tidspunkter ble jevnt randomisert for alle grupper, kan vi ikke utelukke en effekt av døgnrytme i våre resultater.

Betydning av søvnhomeostase.

Hos rotter akkurat som hos andre pattedyr bygges søvnbehov opp under våkenhet og er høyest i starten av søvnperiode. Ved de fleste studier på gnagere som undersøker endringer i søvn-arkitektur etter kognitive tester blir dyrene testet i de første timene av inaktivfase (Oyanedel et al., 2014). I denne studien, på grunn av flerfaktorial design og stort antall dyr ble det umulig å gjennomføre hukommelse test i starten av inaktivfase for alle dyr. Dermed kan vi ikke utelukke mulig effekt av søvndeprivasjon på atferd og kognisjon og at den faktisk kan ha hatt en ulik effekt hos avkom fra forskjellige tidlig livsbetingelser. Tidligere resultater publisert av Mrdalj og kolleger viste at rotter utsatt for LMS hadde endringer i søvnhomeostase (lengre tid til å redusere søvntryk under SWS i løpet av 12 timer inaktivfase, sammenlignet med BMS dyr) (Mrdalj et al., 2013). Dette tyder også på at tidlig livsstress kan påvirke søvnregulering og dermed ha en viss effekt på kognisjon, og fremstår for videre forskning.

Konklusjon

Resultater fra denne studien viste at både langvarig maternal separasjon (LMS) og morens konstante tilstedeværelse (NH) tidlig i livet kan redusere utforsknings-aktivitet sammenlignet med kortvarig separasjon (BMS), men at eksponering for kronisk mildt stress (CMS) senere i livet kan modulere denne atferden ulikt hos dyr fra ulike tidlig livsbetingelser.

Denne studien støtter tidligere funn og bidrar med nye resultater som viser at NH betingelse kan ha en langvarig negativ effekt på utforsknings-aktivitet, noe som kan tyde på at NH-betingelse er svært unaturlige forhold forskjellige fra både LMS og BMS betingelse. LMS avkom demonstrerte lavere utforsknings-aktivitet ved tilegningsfase, mens BMS avkom viste generelt aktiv utforskning av objekter og lengre distanse i bevegelse på tvers av testfaser. Ingen effekt av postnatal stress ble oppdaget på verken korttids- eller langtidshukommelse, men det var en høy effektstørrelse for høyere diskriminerings indeks ved korttidshukommelse test hos NH, sammenlignet med LMS og BMS avkom.

Eksponering for CMS viste seg å ha en aktiverende effekt på utforsknings-aktivitet hos både BMS og NH avkom, mens LMS avkom viste like lav interesse for utforskning av objekter som sin egen kontrollgruppe. Det ble ikke oppdaget en interaksjonseffekt av postnatal stress og CMS i voksen alder på korttids- eller langtidshukommelse, men dyr fra både BMS og NH betingelse viste høyere preferanse for nytt objekt ved langtidshukommelse test sammenlignet med LMS. I tillegg viste eksponering for CMS en positiv effekt på langtidshukommelse hos

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

BMS dyr og en negativ effekt på korttidshukommelse hos NH dyr sammenlignet med deres kontrollgrupper.

Det ble ikke funnet sammenheng mellom søvn (tid eller kvalitet) og kognitiv atferd, men det viste seg at kvaliteten på våkenhet kan forbindes med både langtidshukommelse og utforsknings-aktivitet. Det var en positiv korrelasjon mellom høy-gamma EEG-aktivitet under våkenhet og langtidshukommelse hos BMS avkom, samt mellom og både lav- og høy gamma EEG-aktivitet under våkenhet og utforsknings-aktivitet ved langtidshukommelse test hos LMS avkom.

Til sammen tyder våre funn på at postnatal stress påvirker kognitiv atferd i voksen alder og at eksponering for kronisk midt stress senere i livet kan ha en modulerende effekt på denne atferden ulikt hos dyr fra ulike tidlig livsbetingelser. Endringer i hjerneaktivitet under våkenhet forårsaket av tidlig og senere livsstress kan være en prediktor for både konsolidering av episodisk-lignende hukommelse og utforsknings-aktivitet.

Referanseliste

- Aisa, B., Tordera, R., Lasheras, B., Del Rio, J., & Ramirez, J. (2007). Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. *Psychoneuroendocrinology*, *32*(3), 256-266. doi:10.1016/j.psyneuen.2006.12.013
- Aisa, B., Tordera, R., Lasheras, B., Del Rio, J., & Ramirez, M. J. (2008). Effects of maternal separation on hypothalamic-pituitary-adrenal responses, cognition and vulnerability to stress in adult female rats. *Neuroscience*, *154*(4), 1218-1226. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.05.011
- Akimoto, Y., Nozawa, T., Kanno, A., Kambara, T., Ihara, M., Ogawa, T., . . . Kawashima, R. (2016). High-gamma power changes after cognitive intervention: preliminary results from twenty-one senior adult subjects. *Brain and behavior*, *6*(3), e00427-e00427. doi:10.1002/brb3.427
- Albers, E. M., Marianne Riksen-Walraven, J., Sweep, F. C. G. J., & Weerth, C. d. (2008). Maternal behavior predicts infant cortisol recovery from a mild everyday stressor. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *49*(1), 97-103. doi:doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01818.x
- Antunes, M., & Biala, G. (2012). The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive processing*, *13*(2), 93-110. doi:10.1007/s10339-011-0430-z
- Bader, K., Bauer, C., Christen, R., & Schaefer, V. (2011). Sleep After Stress Induction: The Role of Stressful Memory Reactivation. *Stress and Health*, *27*(3), E143-E151. Retrieved from <Go to ISI>://BIOABS:BACD201100438537
- Bader, K., Schafer, V., Schenkel, M., Nissen, L., & Schwander, J. (2007). Adverse childhood experiences associated with sleep in primary insomnia. *J Sleep Res*, *16*(3), 285-296. doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00608.x
- Berlyne, D. E. (1950). Novelty and curiosity as determinants of exploratory behaviour. *British Journal of Psychology. General Section*, *41*(1-2), 68-80. doi:10.1111/j.2044-8295.1950.tb00262.x
- Binder, S., Baier, P. C., Molle, M., Inostroza, M., Born, J., & Marshall, L. (2012). Sleep enhances memory consolidation in the hippocampus-dependent object-place

- recognition task in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 97(2), 213-219. doi:10.1016/j.nlm.2011.12.004
- Blaser, R., & Heyser, C. (2015). Spontaneous object recognition: a promising approach to the comparative study of memory. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 9, 183-183. doi:10.3389/fnbeh.2015.00183
- Bondar, N. P., Lepeshko, A. A., & Reshetnikov, V. V. (2018). Effects of Early-Life Stress on Social and Anxiety-Like Behaviors in Adult Mice: Sex-Specific Effects. *Behavioural Neurology*, 2018. doi:10.1155/2018/1538931
- Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of Sleep Research*, 25(2), 131-143. doi:10.1111/jsr.12371
- Borbely, A. A., Tobler, I., & Hanagasioglu, M. (1984). Effect of sleep deprivation on sleep and EEG power spectra in the rat. *Behav Brain Res*, 14(3), 171-182. doi:10.1016/0166-4328(84)90186-4
- Bowlby, J. (1975). *Attachment and loss : 2 : Separation : anxiety and anger* (Vol. 2). Harmondsworth: Penguin.
- Boyce, R., Glasgow, S. D., Williams, S., & Adamantidis, A. (2016). Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science*, 352(6287), 812-816. doi:10.1126/science.aad5252
- Brady, K. T., & Back, S. E. (2012). Childhood trauma, posttraumatic stress disorder, and alcohol dependence. *Alcohol Res*, 34(4), 408-413.
- Brunson, K. L., Kramar, E., Lin, B., Chen, Y., Colgin, L. L., Yanagihara, T. K., . . . Baram, T. Z. (2005). Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress. *J Neurosci*, 25(41), 9328-9338. doi:10.1523/jneurosci.2281-05.2005
- Buchmann, A., Ringli, M., Kurth, S., Schaerer, M., Geiger, A., Jenni, O. G., & Huber, R. (2010). EEG Sleep Slow-Wave Activity as a Mirror of Cortical Maturation. *Cerebral Cortex*, 21(3), 607-615. doi:10.1093/cercor/bhq129
- Caldji, C., Francis, D., Sharma, S., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (2000). The Effects of Early Rearing Environment on the Development of GABAA and Central Benzodiazepine Receptor Levels and Novelty-Induced Fearfulness in the Rat. *Neuropsychopharmacology*, 22(3), 219-229. doi:10.1016/S0893-133X(99)00110-4
- Callaghan, B. L., & Richardson, R. (2011). Maternal separation results in early emergence of adult-like fear and extinction learning in infant rats. *Behav Neurosci*, 125(1), 20-28. doi:10.1037/a0022008

- Cao, B., Wang, J., Zhang, X., Yang, X., Poon, D. C.-H., Jelfs, B., . . . Li, Y. (2016). Impairment of decision making and disruption of synchrony between basolateral amygdala and anterior cingulate cortex in the maternally separated rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, *136*, 74-85. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.09.015>
- Chapman, D. P., Wheaton, A. G., Anda, R. F., Croft, J. B., Edwards, V. J., Liu, Y., . . . Perry, G. S. (2011). Adverse childhood experiences and sleep disturbances in adults. *Sleep Medicine*, *12*(8), 773-779. doi:<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.03.013>
- Chauvette, S., Seigneur, J., & Timofeev, I. (2012). Sleep Oscillations in the Thalamocortical System Induce Long-Term Neuronal Plasticity. *Neuron*, *75*(6), 1105-1113. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.034>
- Choy, K. H., de Visser, Y., Nichols, N. R., & van den Buuse, M. (2008). Combined neonatal stress and young-adult glucocorticoid stimulation in rats reduce BDNF expression in hippocampus: effects on learning and memory. *Hippocampus*, *18*(7), 655-667. doi:10.1002/hipo.20425
- Chugani, H. T., Behen, M. E., Muzik, O., Juhasz, C., Nagy, F., & Chugani, D. C. (2001). Local brain functional activity following early deprivation: a study of postinstitutionalized Romanian orphans. *NeuroImage*, *14*(6), 1290-1301. doi:10.1006/nimg.2001.0917
- Ciaramelli, E., Grady, C. L., & Moscovitch, M. (2008). Top-down and bottom-up attention to memory: a hypothesis (AtoM) on the role of the posterior parietal cortex in memory retrieval. *Neuropsychologia*, *46*(7), 1828-1851. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.022
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychol Bull*, *112*(1), 155-159. doi:10.1037//0033-2909.112.1.155
- Colten, H. R., Altevogt, B. M., & Ichni, Y. (2006). *Sleep disorders and sleep deprivation : an unmet public health problem*.
- Costa, R., & Figueiredo, B. (2012). Infants' behavioral and physiological profile and mother–infant interaction. *International Journal of Behavioral Development*, *36*(3), 205-214. doi:10.1177/0165025411428248
- Crystal, J. D. (2009). Elements of episodic-like memory in animal models. *Behav Processes*, *80*(3), 269-277. doi:10.1016/j.beproc.2008.09.009
- Csoka, S., Simor, P., Szabo, G., Kopp, M. S., & Bodizs, R. (2011). Early maternal separation, nightmares, and bad dreams: results from the Hungarostudy Epidemiological Panel. *Attach Hum Dev*, *13*(2), 125-140. doi:10.1080/14616734.2011.553991

- Curley, J. P., & Champagne, F. A. (2016). Influence of maternal care on the developing brain: Mechanisms, temporal dynamics and sensitive periods. *Frontiers in neuroendocrinology*, *40*, 52-66. doi:10.1016/j.yfrne.2015.11.001
- Daniels, W. M., Fairbairn, L. R., van Tilburg, G., McEvoy, C. R. E., Zigmond, M. J., Russell, V. A., & Stein, D. J. (2009). Maternal separation alters nerve growth factor and corticosterone levels but not the DNA methylation status of the exon 17 glucocorticoid receptor promoter region. *Metab Brain Dis*, *24*(4), 615. doi:10.1007/s11011-009-9163-4
- Daniels, W. M., Pietersen, C. Y., Carstens, M. E., & Stein, D. J. (2004). Maternal separation in rats leads to anxiety-like behavior and a blunted ACTH response and altered neurotransmitter levels in response to a subsequent stressor. *Metab Brain Dis*, *19*(1-2), 3-14.
- De Bellis, M. D., Hooper, S. R., Spratt, E. G., & Woolley, D. P. (2009). Neuropsychological findings in childhood neglect and their relationships to pediatric PTSD. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *15*(6), 868-878. doi:10.1017/S1355617709990464
- Demers, L. A., McKenzie, K. J., Hunt, R. H., Cicchetti, D., Cowell, R. A., Rogosch, F. A., . . . Thomas, K. M. (2018). Separable Effects of Childhood Maltreatment and Adult Adaptive Functioning on Amygdala Connectivity During Emotion Processing. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, *3*(2), 116-124. doi:10.1016/j.bpsc.2017.08.010
- Deoni, S. C. L., Dean, D. C., Piryatinsky, I., O'Muircheartaigh, J., Waskiewicz, N., Lehman, K., . . . Dirks, H. (2013). Breastfeeding and early white matter development: A cross-sectional study. *NeuroImage*, *82*, 77-86. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.090>
- Doncaster, C. P. (2007). *Analysis of variance and covariance : how to choose and construct models for the life sciences*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Duval, M., McDuff, P., & Zadra, A. (2013). Nightmare frequency, nightmare distress, and psychopathology in female victims of childhood maltreatment. *J Nerv Ment Dis*, *201*(9), 767-772. doi:10.1097/NMD.0b013e3182a214a1
- Dyregrov, A., & Dyregrov, K. (2016). *Barn som mister foreldre [Children who lose parents]* (Vol. 3).

- Ellis, J., Dowrick, C., & Lloyd-Williams, M. (2013). The long-term impact of early parental death: lessons from a narrative study. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *106*(2), 57-67. doi:10.1177/0141076812472623
- Feng, P., Hu, Y., Vurbic, D., & Guo, Y. (2012). Maternal stress induces adult reduced REM sleep and melatonin level. *Dev Neurobiol*, *72*(5), 677-687. doi:10.1002/dneu.20961
- Frank, M. G., & Heller, H. C. (1997a). Development of diurnal organization of EEG slow-wave activity and slow-wave sleep in the rat. *Am J Physiol*, *273*(2 Pt 2), R472-478. doi:10.1152/ajpregu.1997.273.2.R472
- Frank, M. G., & Heller, H. C. (1997b). Development of REM and slow wave sleep in the rat. *Am J Physiol*, *272*(6 Pt 2), R1792-1799. doi:10.1152/ajpregu.1997.272.6.R1792
- Franklin, Tamara B., Saab, Bechara J., & Mansuy, Isabelle M. (2012). Neural Mechanisms of Stress Resilience and Vulnerability. *Neuron*, *75*(5), 747-761. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.016>
- Frankola, K. A., Flora, A. L., Torres, A. K., Grissom, E. M., Overstreet, S., & Dohanich, G. P. (2010). Effects of early rearing conditions on cognitive performance in prepubescent male and female rats. *Neurobiol Learn Mem*, *94*(1), 91-99. doi:10.1016/j.nlm.2010.04.005
- Garcia, V. A., Hirotsu, C., Matos, G., Alvarenga, T., Pires, G. N., Kapczinski, F., . . . Andersen, M. L. (2013). Modafinil ameliorates cognitive deficits induced by maternal separation and sleep deprivation. *Behav Brain Res*, *253*, 274-279. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.07.029>
- Glaser, D. (2000). Child Abuse and Neglect and the Brain: A Review. *J. Child Psychol. Psychiat.*, *41*(1), 97-116. doi:10.1017/S0021963099004990
- Glod, C. A., Teicher, M. H., Hartman, C. R., & Harakal, T. (1997). Increased nocturnal activity and impaired sleep maintenance in abused children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *36*(9), 1236-1243. doi:10.1097/00004583-199709000-00016
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., & Spencer, H. G. (2005). Predictive adaptive responses and human evolution. *Trends Ecol Evol*, *20*(10), 527-533. doi:10.1016/j.tree.2005.08.001
- Gronli, J., Murison, R., Bjorvatn, B., Sorensen, E., Portas, C. M., & Ursin, R. (2004). Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats. *Behav Brain Res*, *150*(1-2), 139-147. doi:10.1016/S0166-4328(03)00252-3
- Gronli, J., Rempe, M. J., Clegern, W. C., Schmidt, M., & Wisor, J. P. (2016). Beta EEG reflects sensory processing in active wakefulness and homeostatic sleep drive in quiet wakefulness. *J Sleep Res*, *25*(3), 257-268. doi:10.1111/jsr.12380

- Grota, L. J., & Ader, R. (1969). Continuous recording of maternal behaviour in *Rattus norvegicus*. *Animal Behaviour*, *17*(4), 722-729. doi:[https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(69\)80019-9](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(69)80019-9)
- Grønli, J., & Ursin, R. (2009). Basale søvnmekanismer. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, *129*(17), 1758-1761. doi:10.4045/tidsskr.08.0465
- Gunnar, M. R., & Cheatham, C. L. (2003). Brain and behavior interface: Stress and the developing brain. *Infant Mental Health Journal*, *24*(3), 195-211. doi:10.1002/imhj.10052
- Güler, O. E., Hostinar, C. E., Frenn, K. A., Nelson, C. A., Gunnar, M. R., & Thomas, K. M. (2012). Electrophysiological evidence of altered memory processing in children experiencing early deprivation. *Developmental science*, *15*(3), 345-358. doi:10.1111/j.1467-7687.2011.01131.x
- Hedges, D. W., & Woon, F. L. (2011). Early-life stress and cognitive outcome. *Psychopharmacology*, *214*(1), 121-130. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000287759300009
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*, *49*(12), 1023-1039.
- Heitkemper, M. M., Cain, K. C., Burr, R. L., Jun, S.-E., & Jarrett, M. E. (2011). Is childhood abuse or neglect associated with symptom reports and physiological measures in women with irritable bowel syndrome? *Biological research for nursing*, *13*(4), 399-408. doi:10.1177/1099800410393274
- Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S. M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., . . . Adams Hillard, P. J. (2015). National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*, *1*(1), 40-43. doi:10.1016/j.sleh.2014.12.010
- Hofer, M. A. (1994). Early relationships as regulators of infant physiology and behavior. *Acta Paediatr Suppl*, *397*, 9-18.
- Hoshino, K., Andersen, M. L., Papale, L. A., & Alvarenga, T. A. F. (2016). Sleep Patterns in Rats. In M. L. Andersen & S. Tufik (Eds.), *Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research* (pp. 375-398). Cham: Springer International Publishing.
- Hulshof, H. J., Novati, A., Sgoifo, A., Luiten, P. G., den Boer, J. A., & Meerlo, P. (2011). Maternal separation decreases adult hippocampal cell proliferation and impairs

- cognitive performance but has little effect on stress sensitivity and anxiety in adult Wistar rats. *Behav Brain Res*, 216(2), 552-560. doi:10.1016/j.bbr.2010.08.038
- Isaacs, E. B., Fischl, B. R., Quinn, B. T., Chong, W. K., Gadian, D. G., & Lucas, A. (2010). Impact of Breast Milk on Intelligence Quotient, Brain Size, and White Matter Development. *Pediatric Research*, 67, 357. doi:10.1203/PDR.0b013e3181d026da
- Ivy, A. S., Rex, C. S., Chen, Y., Dube, C., Maras, P. M., Grigoriadis, D. E., . . . Baram, T. Z. (2010). Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors. *J Neurosci*, 30(39), 13005-13015. doi:10.1523/jneurosci.1784-10.2010
- Janetsian-Fritz, S. S., Timme, N. M., Timm, M. M., McCane, A. M., Baucum II, A. J., O'Donnell, B. F., & Lapish, C. C. (2018). Maternal deprivation induces alterations in cognitive and cortical function in adulthood. *Translational Psychiatry*, 8(1), 71. doi:10.1038/s41398-018-0119-5
- Jedd, K., Hunt, R. H., Cicchetti, D., Hunt, E., Cowell, R. A., Rogosch, F. A., . . . Thomas, K. M. (2015). Long-term consequences of childhood maltreatment: Altered amygdala functional connectivity. *Dev Psychopathol*, 27(4 Pt 2), 1577-1589. doi:10.1017/s0954579415000954
- Ji, D., & Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci*, 10(1), 100-107. doi:10.1038/nn1825
- Kavanaugh, B. C., Dupont-Frechette, J. A., Jerskey, B. A., & Holler, K. A. (2017). Neurocognitive deficits in children and adolescents following maltreatment: Neurodevelopmental consequences and neuropsychological implications of traumatic stress. *Applied Neuropsychology: Child*, 6(1), 64-78. doi:10.1080/21622965.2015.1079712
- Kember, R. L., Dempster, E. L., Lee, T. H. A., Schalkwyk, L. C., Mill, J., & Fernandes, C. (2012). Maternal separation is associated with strain-specific responses to stress and epigenetic alterations to Nr3c1, Avp, and Nr4a1 in mouse. *Brain and behavior*, 2(4), 455-467. doi:10.1002/brb3.69
- Kindsvatter, A., & Geroski, A. (2014). The Impact of Early Life Stress on the Neurodevelopment of the Stress Response System. *Journal of Counseling and Development*, 92(4), 472-480. doi:10.1002/j.1556-6676.2014.00173.x
- Klinzing, J. G., Niethard, N., & Born, J. (2019). Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nat Neurosci*. doi:10.1038/s41593-019-0467-3

- Kosten, T. A., Kim, J. J., & Lee, H. J. (2012). Early life manipulations alter learning and memory in rats. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*(9), 1985-2006. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.07.003
- Kuhn, C. M., Evoniuk, G., & Schanberg, S. M. (1979). Loss of tissue sensitivity to growth hormone during maternal deprivation in rats. *Life Sci*, *25*(24-25), 2089-2097.
- Kurth, S., Ringli, M., Lebourgeois, M. K., Geiger, A., Buchmann, A., Jenni, O. G., & Huber, R. (2012). Mapping the electrophysiological marker of sleep depth reveals skill maturation in children and adolescents. *NeuroImage*, *63*(2), 959-965. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.053
- Lawrence, C. R., Carlson, E. A., & Egeland, B. (2006). The impact of foster care on development. *Dev Psychopathol*, *18*(1), 57-76. doi:10.1017/S0954579406060044
- Levine, S., Huchton, D. M., Wiener, S. G., & Rosenfeld, P. (1991). Time course of the effect of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat. *Dev Psychobiol*, *24*(8), 547-558. doi:10.1002/dev.420240803
- Li, W., Ma, L., Yang, G., & Gan, W.-B. (2017). REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat Neurosci*, *20*(3), 427-437. doi:10.1038/nn.4479
- Liu, D., Diorio, J., Day, J. C., Francis, D. D., & Meaney, M. J. (2000). Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci*, *3*(8), 799-806. doi:10.1038/77702
- Llorente, R., Miguel-Blanco, C., Aisa, B., Lachize, S., Borcel, E., Meijer, O. C., . . . Viveros, M. P. (2011). Long term sex-dependent psychoneuroendocrine effects of maternal deprivation and juvenile unpredictable stress in rats. *J Neuroendocrinol*, *23*(4), 329-344. doi:10.1111/j.1365-2826.2011.02109.x
- Loss, C. M., Binder, L. B., Muccini, E., Martins, W. C., de Oliveira, P. A., Vandresen-Filho, S., . . . Viola, G. G. (2015). Influence of environmental enrichment vs. time-of-day on behavioral repertoire of male albino Swiss mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, *125*, 63-72. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.07.016>
- Macr, S., Mason, G. J., & Wrbel, H. (2004). Dissociation in the effects of neonatal maternal separations on maternal care and the offspring's HPA and fear responses in rats. *European Journal of Neuroscience*, *20*(4), 1017-1024. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03541.x
- Maloney, K. J., Cape, E. G., Gotman, J., & Jones, B. E. (1997). High-frequency gamma electroencephalogram activity in association with sleep-wake states and spontaneous

- behaviors in the rat. *Neuroscience*, 76(2), 541-555. doi:10.1016/s0306-4522(96)00298-9
- Marco, E. M., Valero, M., de la Serna, O., Aisa, B., Borcel, E., Ramirez, M. J., & Viveros, M. P. (2013). Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology*, 68, 223-231. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.08.014
- Marshall, L., Helgadottir, H., Molle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444(7119), 610-613. doi:10.1038/nature05278
- McLoyd, V. C. (1998). Socioeconomic disadvantage and child development. *Am Psychol*, 53(2), 185-204. doi:10.1037//0003-066x.53.2.185
- Miragaia, A. S., de Oliveira Wertheimer, G. S., Consoli, A. C., Cabbia, R., Longo, B. M., Girardi, C. E. N., & Suchecki, D. (2018). Maternal Deprivation Increases Anxiety- and Depressive-Like Behaviors in an Age-Dependent Fashion and Reduces Neuropeptide Y Expression in the Amygdala and Hippocampus of Male and Female Young Adult Rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 12(159). doi:10.3389/fnbeh.2018.00159
- Mortensen, E. L., Michaelsen, K. F., Sanders, S. A., & Reinisch, J. M. (2002). The Association Between Duration of Breastfeeding and Adult Intelligence. *JAMA*, 287(18), 2365-2371. doi:10.1001/jama.287.18.2365
- Moser, D., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., Loretz, E., Boeck, M., . . . Dorffner, G. (2009). Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters. *Sleep*, 32(2), 139-149. doi:10.1093/sleep/32.2.139
- Mossige, A., & Stefansen, L. (2016). Vold og overgrep mot barn og unge. *Norsk institutt for forskning om oppvekst, velferd og aldring*. .
- Mourlon, V., Baudin, A., Blanc, O., Lauber, A., Giros, B., Naudon, L., & Dauge, V. (2010). Maternal deprivation induces depressive-like behaviours only in female rats. *Behav Brain Res*, 213(2), 278-287. doi:10.1016/j.bbr.2010.05.017
- Mrdalj, J., Lundegaard Mattson, A., Murison, R., Konow Jellestad, F., Milde, A. M., Pallesen, S., . . . Gronli, J. (2014). Hypothermia after chronic mild stress exposure in rats with a history of postnatal maternal separations. *Chronobiol Int*, 31(2), 252-264. doi:10.3109/07420528.2013.846351
- Mrdalj, J., Murison, R., Soule, J., Kinn Rod, A. M., Milde, A. M., Pallesen, S., & Gronli, J. (2016). Mild daily stressors in adulthood may counteract behavioural effects after

- constant presence of mother during early life. *Physiol Behav*, 165, 313-321. doi:10.1016/j.physbeh.2016.08.018
- Mrdalj, J., Pallesen, S., Milde, A. M., Jellestad, F. K., Murison, R., Ursin, R., . . . Gronli, J. (2013). Early and Later Life Stress Alter Brain Activity and Sleep in Rats. *Plos One*, 8(7). doi:ARTN e69923
10.1371/journal.pone.0069923
- Mumby, D. G. (1999). How do animals solve object-recognition tasks? *Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 461-462. doi:10.1017/S0140525X99382030
- Neckelmann, D., & Ursin, R. (1993). Sleep stages and EEG power spectrum in relation to acoustical stimulus arousal threshold in the rat. *Sleep*, 16(5), 467-477.
- Nederhof, E., & Schmidt, M. V. (2012). Mismatch or cumulative stress: toward an integrated hypothesis of programming effects. *Physiol Behav*, 106(5), 691-700. doi:10.1016/j.physbeh.2011.12.008
- Nelson, C. A., Bos, K., Gunnar, M. R., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2011). V. THE NEUROBIOLOGICAL TOLL OF EARLY HUMAN DEPRIVATION. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 76(4), 127-146. doi:10.1111/j.1540-5834.2011.00630.x
- NOU. (2017). Folketrygdens ytelser til etterlatte — Forslag til reform. Retrieved from <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nou-2017-3/id2537191/sec8>
- Nylander, I., & Roman, E. (2013). Is the rodent maternal separation model a valid and effective model for studies on the early-life impact on ethanol consumption? *Psychopharmacology (Berl)*, 229(4), 555-569. doi:10.1007/s00213-013-3217-3
- Osipova, D., Takashima, A., Oostenveld, R., Fernández, G., Maris, E., & Jensen, O. (2006). Theta and Gamma Oscillations Predict Encoding and Retrieval of Declarative Memory *The Journal of Neuroscience*, 26(28), 7523. doi:10.1523/JNEUROSCI.1948-06.2006
- Oyanedel, C. N., Binder, S., Kelemen, E., Petersen, K., Born, J., & Inostroza, M. (2014). Role of slow oscillatory activity and slow wave sleep in consolidation of episodic-like memory in rats. *Behav Brain Res*, 275, 126-130. doi:10.1016/j.bbr.2014.09.008
- Palagini, L., Drake, C. L., Gehrman, P., Meerlo, P., & Riemann, D. (2015). Early-life origin of adult insomnia: does prenatal–early-life stress play a role? *Sleep Medicine*, 16(4), 446-456. doi:<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.10.013>
- Palchykova, S., Winsky-Sommerer, R., Meerlo, P., Durr, R., & Tobler, I. (2006). Sleep deprivation impairs object recognition in mice. *Neurobiol Learn Mem*, 85(3), 263-271. doi:10.1016/j.nlm.2005.11.005

- Pechtel, P., & Pizzagalli, D. (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology*, *214*(1), 55-70. doi:10.1007/s00213-010-2009-2
- Pollak, S. D., & Sinha, P. (2002). Effects of early experience on children's recognition of facial displays of emotion. *Developmental Psychology*, *38*(5), 784-791. doi:10.1037//0012-1649.38.5.784
- Pryce, C. R., & Feldon, J. (2003). Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: manipulations, effects and mediating mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *27*(1), 57-71. doi:[https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(03\)00009-5](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00009-5)
- Raineki, C., Lucion, A. B., & Weinberg, J. (2014). Neonatal handling: An overview of the positive and negative effects. In (Vol. 56, pp. 1613-1625).
- Reinke, S. A. J., & Hanganu-Opatz, I. L. (2017). Early-life stress impairs recognition memory and perturbs the functional maturation of prefrontal-hippocampal-perirhinal networks. *Scientific Reports*, *7*, 42042. doi:10.1038/srep42042
- Reite, M., & Snyder, D. S. (1982). Physiology of maternal separation in a bonnet macaque infant. *American Journal of Primatology*, *2*(1), 115-120. doi:10.1002/ajp.1350020113
- Renard, G. M., Rivarola, M. A., & Suárez, M. M. (2007). Sexual dimorphism in rats: effects of early maternal separation and variable chronic stress on pituitary-adrenal axis and behavior. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *25*(6), 373-379. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2007.07.001>
- Renard, G. M., Suárez, M. M., Levin, G. M., & Rivarola, M. A. (2005). Sex differences in rats: Effects of chronic stress on sympathetic system and anxiety. *Physiology & Behavior*, *85*(3), 363-369. doi:<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.05.003>
- Reshetnikov, V., Lepeshko, A., Ryabushkina, Y., Studenikina, A., Merkulova, T., & Bondar, N. (2018). The Long-Term Effects of Early Postnatal Stress on Cognitive Abilities and Expression of Genes of the Glutamatergic System in Mice. *Neurochemical Journal*, *12*(2), 142-151. doi:10.1134/S1819712418020095
- Rolls, A., Colas, D., Adamantidis, A., Carter, M., Lanre-Amos, T., Heller, H. C., & de Lecea, L. (2011). Optogenetic disruption of sleep continuity impairs memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *108*(32), 13305-13310. doi:10.1073/pnas.1015633108
- Roque, S., Mesquita, A. R., Palha, J. A., Sousa, N., & Correia-Neves, M. (2014). The behavioral and immunological impact of maternal separation: a matter of timing. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *8*, 192-192. doi:10.3389/fnbeh.2014.00192

- Sadeh, A., McGuire, J. P., Sachs, H., Seifer, R., Tremblay, A., Civita, R., & Hayden, R. M. (1995). Sleep and psychological characteristics of children on a psychiatric inpatient unit. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 34*(6), 813-819. doi:10.1097/00004583-199506000-00023
- Sakhai, S. A., Saxton, K., & Francis, D. D. (2016). The influence of early maternal care on perceptual attentional set shifting and stress reactivity in adult rats. *Dev Psychobiol, 58*(1), 39-51. doi:10.1002/dev.21343
- Sampath, D., Sabitha, K. R., Hegde, P., Jayakrishnan, H. R., Kutty, B. M., Chattarji, S., . . . Laxmi, T. R. (2014). A study on fear memory retrieval and REM sleep in maternal separation and isolation stressed rats. *Behav Brain Res, 273*, 144-154. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.034
- Sarro, E. C., Wilson, D. A., & Sullivan, R. M. (2014). Maternal regulation of infant brain state. *Curr Biol, 24*(14), 1664-1669. doi:10.1016/j.cub.2014.06.017
- Sawangjit, A., Oyanedel, C. N., Niethard, N., Salazar, C., Born, J., & Inostroza, M. (2018). The hippocampus is crucial for forming non-hippocampal long-term memory during sleep. *Nature, 564*(7734), 109-113. doi:10.1038/s41586-018-0716-8
- Scher, M. S., Ludington-Hoe, S., Kaffashi, F., Johnson, M. W., Holditch-Davis, D., & Loparo, K. A. (2009). Neurophysiologic assessment of brain maturation after an 8-week trial of skin-to-skin contact on preterm infants. *Clin Neurophysiol, 120*(10), 1812-1818. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.004
- Sethi, D., Bellis, M., Hughes, K., Gilbert, R., Mitis, F., & Galea, G. (2013). European Report on Preventing Child Maltreatment. *World Health Organization*.
- Shackman, J. E., Shackman, A. J., & Pollak, S. D. (2007). Physical abuse amplifies attention to threat and increases anxiety in children. *Emotion, 7*(4), 838-852. doi:10.1037/1528-3542.7.4.838
- Skaggs, W. E., & McNaughton, B. L. (1996). Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spacial experience. *Science, 271*(5257), 1870. doi:10.1126/science.271.5257.1870
- Spiga, F., Walker, J. J., Terry, J. R., & Lightman, S. L. (2014). HPA axis-rhythms. *Compr Physiol, 4*(3), 1273-1298. doi:10.1002/cphy.c140003
- Starr-Phillips, E. J., & Beery, A. K. (2014). Natural variation in maternal care shapes adult social behavior in rats. *Dev Psychobiol, 56*(5), 1017-1026. doi:10.1002/dev.21182

- Steine, I. M., Harvey, A. G., Krystal, J. H., Milde, A. M., Gronli, J., Bjorvatn, B., . . . Pallesen, S. (2012). Sleep disturbances in sexual abuse victims: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews, 16*(1), 15-25. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000299850900004
- Steine, I. M., Krystal, J. H., Nordhus, I. H., Bjorvatn, B., Harvey, A. G., Eid, J., . . . Pallesen, S. (2011). Insomnia, Nightmare Frequency, and Nightmare Distress in Victims of Sexual Abuse: The Role of Perceived Social Support and Abuse Characteristics. *Journal of Interpersonal Violence, 27*(9), 1827-1843. doi:10.1177/0886260511430385
- Suchecki, D., Rosenfeld, P., & Levine, S. (1993). Maternal regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat: the roles of feeding and stroking. *Brain Res Dev Brain Res, 75*(2), 185-192. doi:10.1016/0165-3806(93)90022-3
- Sutherland, G. R., & McNaughton, B. (2000). Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles. *Current Opinion in Neurobiology, 10*(2), 180-186. doi:[https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00079-9](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00079-9)
- Takashima, A., Petersson, K. M., Rutter, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwarts, M. J., . . . Fernandez, G. (2006). Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A, 103*(3), 756-761. doi:10.1073/pnas.0507774103
- Tarullo, A. R., Obradović, J., Keehn, B., Rasheed, M. A., Siyal, S., Nelson, C. A., & Yousafzai, A. K. (2017). Gamma power in rural Pakistani children: Links to executive function and verbal ability. *Developmental Cognitive Neuroscience, 26*, 1-8. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.03.007>
- Teicher, M. H., Tomoda, A., & Andersen, S. L. (2006). Neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment: Are results from human and animal studies comparable? *Psychobiology of Posttraumatic Stress Disorder: A Decade of Progress, 1071*, 313-323. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000240653600024
- Thompson, R. (2015). Early Attachment and Later Development: Familiar Questions, New Answers. In.
- Tiba, P. A., Tufik, S., & Suchecki, D. (2004). Effects of maternal separation on baseline sleep and cold stress-induced sleep rebound in adult Wistar rats. *Sleep, 27*(6), 1146-1153.
- Tiriac, A., Sokoloff, G., & Blumberg, M. S. (2015). Myoclonic Twitching and Sleep-Dependent Plasticity in the Developing Sensorimotor System. *Current sleep medicine reports, 1*(1), 74-79. doi:10.1007/s40675-015-0009-9
- Tizard, B., & Hodges, J. doi:10.1111/j.1469-7610.1978.tb00453.x

- Tizard, B., & Hodges, J. (1978). THE EFFECT OF EARLY INSTITUTIONAL REARING ON THE DEVELOPMENT OF EIGHT YEAR OLD CHILDREN. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *19*(2), 99-118. doi:doi:10.1111/j.1469-7610.1978.tb00453.x
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, *81*(1), 12-34. doi:10.1016/j.neuron.2013.12.025
- Van Camp, G., Cigalotti, J., Bouwalerh, H., Mairesse, J., Gatta, E., Palanza, P., . . . Morley-Fletcher, S. (2018). Consequences of a double hit of stress during the perinatal period and midlife in female rats: Mismatch or cumulative effect? *Psychoneuroendocrinology*, *93*, 45-55. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.04.004
- van Hasselt, F. N., Tieskens, J. M., Trezza, V., Krugers, H. J., Vanderschuren, L. J. M. J., & Joëls, M. (2012). Within-litter variation in maternal care received by individual pups correlates with adolescent social play behavior in male rats. *Physiology & Behavior*, *106*(5), 701-706. doi:<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.12.007>
- Vivinetto, A. L., Suarez, M. M., & Rivarola, M. A. (2013). Neurobiological effects of neonatal maternal separation and post-weaning environmental enrichment. *Behav Brain Res*, *240*, 110-118. doi:10.1016/j.bbr.2012.11.014
- Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., & Tononi, G. (2011). Electrophysiological correlates of sleep homeostasis in freely behaving rats. *Prog Brain Res*, *193*, 17-38. doi:10.1016/b978-0-444-53839-0.00002-8
- Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Lazimy, Y. M., Faraguna, U., Esser, S. K., Williams, J. C., . . . Tononi, G. (2009). Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron*, *63*(6), 865-878. doi:10.1016/j.neuron.2009.08.024
- Vyazovskiy, V. V., & Tobler, I. (2005). Theta activity in the waking EEG is a marker of sleep propensity in the rat. *Brain Res*, *1050*(1-2), 64-71. doi:10.1016/j.brainres.2005.05.022
- Wagner, U., & Born, J. (2008). Memory consolidation during sleep: interactive effects of sleep stages and HPA regulation. *Stress*, *11*(1), 28-41. doi:10.1080/10253890701408822
- Wagner, U., Gais, S., & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem*, *8*(2), 112-119. doi:10.1101/lm.36801
- Walker, M. P. (2009). The role of sleep in cognition and emotion. *Ann N Y Acad Sci*, *1156*, 168-197. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04416.x

- Wang, A., Nie, W., Li, H., Hou, Y., Yu, Z., Fan, Q., & Sun, R. (2014). Epigenetic upregulation of corticotrophin-releasing hormone mediates postnatal maternal separation-induced memory deficiency. *Plos One*, 9(4), e94394-e94394. doi:10.1371/journal.pone.0094394
- Wearick-Silva, L. E., Marshall, P., Viola, T. W., Centeno-Silva, A., de Azeredo, L. A., Orso, R., . . . Grassi-Oliveira, R. (2017). Running during adolescence rescues a maternal separation-induced memory impairment in female mice: Potential role of differential exon-specific BDNF expression. *Dev Psychobiol*, 59(2), 268-274. doi:10.1002/dev.21487
- Weinstock, M. (2016). Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. *Neurobiology of stress*, 6, 3-13. doi:10.1016/j.ynstr.2016.08.004
- WHO. (2013). *Meeting report : Nurturing human capital along the life course: Investing in early child development World Health Organization, Geneva, Switzerland 10-11 January 2013.*
- Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S., & Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl)*, 93(3), 358-364. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3124165>
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265(5172), 676-679. doi:10.1126/science.8036517
- Winberg, J. (2005). Mother and newborn baby: mutual regulation of physiology and behavior - a selective review. *Dev Psychobiol*, 47(3), 217-229. doi:10.1002/dev.20094
- Xia, Z., & Storm, D. (2017). Role of circadian rhythm and REM sleep for memory consolidation. *Neurosci Res*, 118, 13-20. doi:10.1016/j.neures.2017.04.011
- Xue, X., Shao, S., Wang, W., & Shao, F. (2013). Maternal Separation Induces Alterations in Reversal Learning and Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in Adult Rats. *Neuropsychobiology*, 68(4), 243-249. doi:10.1159/000356188
- Zielinski, M. R., McKenna, J. T., & McCarley, R. W. (2016). Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS Neurosci*, 3(1), 67-104. doi:10.3934/Neuroscience.2016.1.67

Appendiks

Appendiks A. Korrelasjonsanalyser på utforsknings-aktivitet og episodisk-lignende

hukommelse

Tabell 1.

Korrelasjonsanalyse på utforsknings-aktivitet og diskriminerings indeks ved tilegningsfase (object exploration test, OET), korttidshukommelse test (Novel object recognition test, NOR1t) og langtidshukommelse test (NOR24t), hos rotter utsatt for postnatal stress og kronisk mildt stress (CMS) eller uten stress eksponering (CTRL) i voksen alder

<i>Parametere</i>	NOR1t test						
	DI (3min)						
	BMS/CTRL	LMS/CTRL	NH/CTRL	BMS/CMS	LMS/CMS	NH/CMS	Alle grupper
OET test							
Antall kontakter	r=-0,59;n.s.	r=0,23;n.s.	r=-0,41;n.s.	r=0,32;n.s.	r=0,03;n.s.	r=0,24;n.s.	r=-0,04;n.s.
Tid i kontakt (s)	r=-0,45;n.s.	r=0,09;n.s.	r=-0,41;n.s.	r=0,24;n.s.	r=-0,05;n.s.	r=0,06;n.s.	r=-0,10;n.s.
	NOR24t test						
	DI (3min)						
	BMS/CTRL	LMS/CTRL	NH/CTRL	BMS/CMS	LMS/CMS	NH/CMS	Alle grupper
NOR1t test							
Antall kontakter	r=0,50	r=0,54	r=0,32	r=-0,36	r=-0,11	r=0,03	r=0,19
Tid i kontakt (s)	r=0,54	r=0,32	r=-0,03	r=-0,47	r=-0,45	r=-0,16	r=0,06

BMS: kortvarig maternal separasjon; LMS: langvarig maternal separasjon; NH: ingen separasjon eller håndtering; CTRL: ikke eksponering for stress i voksen alder; CMS: eksponering for kronisk mildt stress i voksen alder. r: Pearsons korrelasjonskoeffisient.

Tabell 2.

Korrelasjonsanalyse på utforsknings-aktivitet og diskriminerings indeks (DI) ved korttidshukommelse test (Novel object recognition test, NOR1t) og langtidshukommelse test (NOR24t), for alle dyr samlet.

<i>Parametere</i>	NOR1t test	NOR24t test
	DI (3min)	
NOR1t test		
Latenstid (s)	r=0,09;n.s.	
Antall kontakter	r=-0,01;n.s.	
Tid i kontakt (s)	r=-0,14;n.s.	
NOR24t test		
Latenstid (s)	r=0,35;n.s.	
Antall kontakter	r=0,02;n.s.	
Tid i kontakt (s)	r=-0,01;n.s.	

r: Pearsons korrelasjonskoeffisient.

Appendiks B. Kognitiv adferd hos undergruppen av BMS/CMS og LMS/CMS dyr som har gjennomført telemetrisk registrering av EEG/EMG

Tabell 3

Sammendrag av resultater på utforsknings-aktivitet og diskriminerings indeks ved tilegningsfase (Object exploration test, OET) og korttidshukommelse test (NOR1t: Novel object recognition test) og langtidshukommelse test (NOR24t)

	BMS/CMS	n	LMS/CMS	n			
OET test	Mean±SD		Mean±SD		F-verdi	p-verdi	d
Latenstid (s)	1,4±1,3	4	4,5 ±1,9	3			1,90
Antall kontakter	10,3±1,7	4	2,3±0,7	3			-6,15
Tid i kontakt (s)	41,8±10,1	4	16,9±7,2	3			-2,84
Total distanse i bevegelse (cm)	1334,8±46,5	4	751,4±68,9	3			-9,92
NOR1t test							
Latenstid (s)	2,4±1,2	4	11,8±10,7	3			1,23
Antall kontakter	9,0±1,1	4	7,3±1,2	3			-1,48
Tid i kontakt med objekter (s)	45,0±10,9	4	34,4±10,9	3			-0,97
Total distanse i bevegelse	1142,7±160,1	4	1307,8±28,7	3			1,43
Diskriminerings indeks	0,5±0,1	4	0,6±0,2	3			0,63
NOR24t test							
Latenstid (s)	0,9±0,4	6	0,4±0,1	5	F(1,9)=0,88	0,37	-1,71
Antall kontakter	5,5±1,1	6	6,2±0,7	5	F(1,9)=0,27	0,61	0,76
Tid i kontakt (s)	42,0±6,9	6	44,7±7,6	5	F(1,9)=0,07	0,80	0,37
Total distanse i bevegelse	979,8±84,2	6	1061,8±60,0	5	F(1,9)=0,58	0,47	1,21
Diskriminerings indeks	0,6±0,1	6	0,3±0,1	5	F(1,9)=4,69	0,06	-3,00

Data er vist som gjennomsnitt± standardavvik; BMS: kortvarig maternal separasjon; LMS: langvarig maternal separasjon; CMS: kronisk mildt stress. d –effektstørrelse (Cohen's d), positiv og negativ d betyr henholdsvis økning og reduksjon hos LMS/CMS sammenlignet med BMS/CMS.

Appendiks C. Korrelasjonsanalyser på søvn- og atferdsdata hos undergruppen av BMS/CMS og LMS/CMS dyr som har gjennomført telemetrisk registrering av EEG/EMG

Tabell 4

Tid i ulike søvnstadier og styrke på EEG (elektroencefalogram)-aktivitet under søvn og våkenhet i første 30 minutter etter tilegningsfase (Object exploration test, OET) og første 2 timer etter korttidshukommelse test (Novel object recognition test, NORIt).

	Første 30 min etter tilegningsfase				Første 2 timer etter NORIt				
	BMS/CMS	n	LMS/CMS	n d	BMS/CMS	n	LMS/CMS	n d	
Tid i ulike søvnstadier									
TST (min)	4,71±3,78	4	4,56±5,74	3 -0,03	70,92±11,07	4	74,78±12,20	3 0,33	
SWS (min)	4,71±3,78	4	4,56±5,74	3 -0,04	65,83±8,10	4	68,33±9,85	3 0,28	
REM-søvn (min)	0	4	0	3	5,08±4,36	4	6,44±2,44	3 0,38	
Våkenhet (min)	24,62±3,73	4	25,44±5,74	3 0,17	48,70±11,56	4	45,22±12,20	3 -0,29	
EEG styrke i SWS									
FF delta:1-4Hz (mV2)	228,53±60,60	4	233,47±192,05	3 0,03	557,87±153,95	4	489,79±471,35	3 -0,19	
FP delta:1-4Hz (mV2)	382,09±159,39	4	357,13±139,59	3 -0,17	980,45±394,62	4	680,68±248,01	3 -0,91	
EEG styrke i våkenhet									
FF lav-gamma:35-60Hz (mV2)	61,94±15,57	4	39,53±23,06	3 -1,14	118,19±32,74	4	83,17±55,32	3 -0,77	
FP lav-gamma:35-60Hz (mV2)	72,65±21,05	4	50,96±17,12	3 -1,13	137,76±43,10	4	104,91±48,34	3 -0,72	
FF høy-gamma:60-90Hz (mV2)	44,84±10,84	4	30,39±16,28	3 -1,04	83,95±24,46	4	66,28±45,48	3 -0,48	
FP høy-gamma:60-90Hz (mV2)	50,13±9,32	4	40,63±12,31	3 -0,87	92,27±24,71	4	85,71±45,87	3 -0,18	

Data er vist som gjennomsnitt± standardavvik; TST: total søvntid; SWS: slow-wave søvn; REM: rapid eye movement; EEG: elektroencefalogram; FF: frontal-frontal EEG avledning; FP: frontal-parietal EEG avledning; BMS: kortvarig maternal separasjon; LMS: langvarig maternal separasjon; CMS: eksponering for kronisk mildt stress i voksen alder; n: antall dyr; d: effektstørrelse (Cohen's d), positiv og negativ d betyr henholdsvis økning og reduksjon hos LMS/CMS sammenlignet med BMS/CMS.

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

Tabell 5

Tid i ulike søvnstadier og styrke på EEG (elektroencefalogram)-aktivitet under søvn og våkenhet før langtidshukommelse test (Novel object recognition test, NOR24t).

	Aktiv fase etter NORIt og før NOR24t					Siste 2 timer før NOR24t								
	BMS/CMS	n	LMS/CMS	n	F-verdi	p-verdi	d	BMS/CMS	n	LMS/CMS	n	F-verdi	p-verdi	d
Tid i ulike søvnstadier														
TST (min)	356,31±57,74	6	323,03±25,28	5	F(1,9)=1,41	p=0,26	-0,75	87,39±17,68	6	89,30±13,86	5	F(1,9)=0,03	p=0,84	0,12
SWS (min)	308,64±45,11	6	281,73±26,04	5	#F(2,18)=0,95	p=0,17	-0,73	78,05±15,13	6	77,20±13,81	5	#F(2,18)=0,68	p=0,93	-0,06
REM-søvn (min)	47,67±15,17	6	41,30±4,29	5			-0,57	9,33±3,97	6	12,10±0,96	5			0,96
Våkenhet (min)	324,61±54,62	6	366,53±25,36	5			0,98	32,58±17,62	6	30,70±13,86	5			-0,15
Styrke på EEG-aktivitet under SWS														
FF delta:1-4Hz (mV2)	259,54±96,13	6	258,58±245,87	5	F(1,9)<0,01	p=0,99	-0,005	422,43±197,16	6	434,58±409,06	5	F(1,9)=0,004	p=0,95	-0,02
FP delta:1-4Hz (mV2)	584,05±205,55	6	390,14±151,45	5	F(1,9)=3,05	p=0,11	-1,08	912,93±366,09	6	661,31±248,41	5	F(1,9)=1,70	p=0,23	-0,8
Styrke på EEG-aktivitet under våkenhet														
FF lav-gamma:35-60Hz (mV2)	53,54±23,74	6	38,27±19,23	5	F(1,9)=3,45	p=0,10	-0,71	99,09±40,61	6	56,90±16,41	5	F(1,9)=4,69	p=0,06	-1,36
FP lav-gamma:35-60Hz (mV2)	68,03±22,97	6	43,40±15,70	5	F(1,9)=4,58	p=0,06	-1,25	131,19±39,20	6	67,97±12,74	5	F(1,9)=11,77	p<0,01	-2,17
FF høy-gamma:60-90Hz (mV2)	31,97±12,70	6	22,35±9,82	5	F(1,9)=1,84	p=0,21	-0,85	65,47±25,70	6	37,86±11,88	5	F(1,9)=4,84	p=0,06	-1,38
FP høy-gamma:60-90Hz (mV2)	37,58±11,51	6	23,81±7,96	5	F(1,9)=2,41	p=0,15	-1,39	65,40±27,70	6	45,83±14,98	5	F(1,9)=1,98	p=0,19	-0,57

Data er vist som gjennomsnitt± standardavvik. TST: total søvntid; SWS: slow wave sleep; REM: rapid eye movement; FF: frontal-frontal EEG avledning; FP: frontal-parietal EEG avledning; BMS: kortvarig maternal separasjon; LMS: langvarig maternal separasjon; CMS: eksponering for kronisk mildt stress i voksen alder; n: antall dyr; d: effektstørrelse (Cohen's d); # repeterende Anova (interaksjonseffekt mellom tidlig livsbetingelse× søvnstadie) for tid i SWS, REM-søvn og våkenhet

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

Tabell 6

Sammenheng mellom kvalitet på søvn og våkenhet etter tilegningsfase (Object exploration test, OET test) og kognitiv prestasjon ved korttidshukommelse test (NOR1t). Korrelasjonsanalyse for alle dyr samlet (BMS/CMS og LMS/CMS)

Første 30 min etter tilegningsfase		NOR1t test		
		Antall kontakter	Tid i kontakt	DI
Tid i ulike søvnstadier	n			
SWS (min)	7	r=-0,02; n.s.	r=-0,18; n.s.	r=0,13; n.s.
REM-søvn (min)	7	-	-	-
Våkenhet (min)	7			
EEG delta aktivitet i SWS				
FF delta:1-4Hz (mV ²)	7	r=-0,27; n.s.	r=-0,28; n.s.	r=0,10; n.s.
FP delta:1-4Hz (mV ²)	7	r=-0,10; n.s.	r=-0,07; n.s.	r=-0,24; n.s.
EEG gamma aktivitet i våkenhet				
FF lav gamma:35-60Hz (mV ²)	7	r=0,11; n.s.	r=0,20; n.s.	r=-0,41; n.s.
FP lav gamma:35-60Hz (mV ²)	7	r=0,10; n.s.	r=0,15; n.s.	r=-0,42; n.s.
FF høy gamma:60-90Hz (mV ²)	7	r=0,14; n.s.	r=0,25; n.s.	r=-0,30; n.s.
FP høy gamma:60-90Hz (mV ²)	7	r=0,04; n.s.	r=0,15; n.s.	r=-0,12; n.s.

SWS: slow wave sleep; REM: rapid eye movement sleep; FF: frontal-frontal EEG avledning; FP: frontal-parietal EEG avledning; n: antall dyr samlet; r: Pearsons korrelasjonskoeffisient,

Tabell 7

Sammenheng mellom kvalitet på søvn og våkenhet etter korttidshukommelse test (NOR1t) og kognitiv adferd ved langtidshukommelse test (Novel object recognition test, NOR24t). Korrelasjonsanalyse for alle dyr samlet (BMS/CMS og LMS/CMS)

SØVN	2 timer etter NOR1t	NOR24t test	
	Antall kontakter	Tid i kontakt (s)	DI
SWS (min)	r=-0,93; n.s.	r=0,14; n.s.	r=0,05; n.s.
REM-søvn (min)	r=-0,04; n.s.	r=0,31; n.s.	r=-0,21; n.s.
FF delta:1-4Hz (mV ²)	r=-0,36; n.s.	r=-0,07; n.s.	r=-0,36; n.s.
FP delta:1-4Hz (mV ²)	r=-0,12; n.s.	r=0,04; n.s.	r=-0,35; n.s.
VÅKENHET			
FF lav gamma:35-60Hz (mV ²)	r=0,05; n.s.	r=0,25; n.s.	r=0,45; n.s.
FP lav gamma:35-60Hz (mV ²)	r=-0,01; n.s.	r=0,20; n.s.	r=0,30; n.s.
FF høy gamma:60-90Hz (mV ²)	r=0,005; n.s.	r=0,21; n.s.	r=0,41; n.s.
FP høy gamma:60-90Hz (mV ²)	r=-0,05; n.s.	r=0,20; n.s.	r=0,16; n.s.

SWS: slow wave sleep; REM: rapid eye movement sleep; FF: frontal-frontal EEG avledning; FP: frontal-parietal EEG avledning; r: Pearsons korrelasjonskoeffisient.

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

Tabell 8

Sammenheng mellom kvalitet på søvn og våkenhet etter korttidshukommelse test (Novel object recognition test, NOR1t) og kognitiv prestasjon ved langtidshukommelse test (NOR24t)

Aktivfase (11,5 t) etter NOR1t	NOR24t test			NOR24t test		
	BMS/CMS (n=6)			LMS/CMS (n=5)		
SØVN						
	Antall kontakter	Tid i kontakt (s)	DI	Antall kontakter	Tid i kontakt (s)	DI
SWS (min)	r=0,54; n.s.	r=0,61; n.s.	r=-0,48; n.s.	r=0,61; n.s.	r=0,39; n.s.	r=-0,02; n.s.
REM-søvn (min)	r=0,29; n.s.	r=0,35; n.s.	r=0,11; n.s.	r=-0,68; n.s.	r=-0,36; n.s.	r=-0,91; p<0,05
FF delta:1-4Hz (mV ²)	r=-0,29; n.s.	r=-0,60; n.s.	r=0,49; n.s.	r=-0,34; n.s.	r=-0,15; n.s.	r=-0,10; n.s.
FP delta:1-4Hz (mV ²)	r=-0,27; n.s.	r=0,09; n.s.	r=0,36; n.s.	r=-0,46; n.s.	r=0,20; n.s.	r=-0,29; n.s.
VÅKENHET						
FF lav gamma:35-60Hz (mV ²)	r=-0,06; n.s.	r=-0,14; n.s.	r=0,56; n.s.	r=-0,11; n.s.	r=0,48; n.s.	r=-0,001; n.s.
FP lav gamma:35-60Hz (mV ²)	r=-0,02; n.s.	r=0,32; n.s.	r=0,16; n.s.	r=-0,30; n.s.	r=0,33; n.s.	r=-0,25; n.s.
FF høy gamma:60-90Hz (mV ²)	r=-0,30; n.s.	r=-0,44; n.s.	r=0,81; p<0,05	r=-0,15; n.s.	r=0,47; n.s.	r=-0,05; n.s.
FP høy gamma:60-90Hz (mV ²)	r=-0,04; n.s.	r=0,24; n.s.	r=0,20; n.s.	r=-0,36; n.s.	r=0,23; n.s.	r=-0,28; n.s.

SWS: slow wave sleep; REM: rapid eye movement sleep; DI: diskriminerings indeks; BMS/CMS: dyr utsatt for kortvarig separasjon og kronisk mildt stress i voksen alder; LMS/CMS: dyr utsatt for langvarig separasjon og kronisk mildt stress i voksen alder. FF: frontal-frontal EEG avledning; FP: frontal-parietal EEG avledning; r: Pearsons korrelasjonskoeffisient.

TIDLIG LIVSSTRESS OG KOGNITIV ATFERD I VOKSEN ALDER

Tabell 9

Sammenheng mellom kvalitet på søvn og våkenhet 2 timer før langtidshukommelse test (NOR24t) og kognitiv prestasjon ved samme test

2timer før NOR24t	NOR24t test BMS/CMS (n=6)			NOR24t test LMS/CMS (n=5)		
	Antall kontakter	Tid i kontakt (s)	DI	Antall kontakter	Tid i kontakt (s)	DI
SØVN						
SWS (min)	r=0,24; n.s.	r=-0,07; n.s.	r=-0,39; n.s.	r=-0,14; n.s.	r=-0,20; n.s.	r=0,11; n.s.
REM-søvn (min)	r=-0,52; n.s.	r=-0,65; n.s.	r=0,38; n.s.	r=0,08; n.s.	r=0,50; n.s.	r=-0,28; n.s.
FF delta:1-4Hz (mV ²)	r=-0,43; n.s.	r=-0,69; n.s.	r=-0,50; n.s.	r=-0,33; n.s.	r=0,16; n.s.	r=-0,07; n.s.
FP delta:1-4Hz (mV ²)	r=-0,39; n.s.	r=-0,14; n.s.	r=0,38; n.s.	r=-0,42; n.s.	r=0,23; n.s.	r=-0,20; n.s.
VÅKENHET						
FF lav gamma:35-60Hz (mV ²)	r=0,08; n.s.	r=-0,07; n.s.	r=0,21; n.s.	r=0,45; n.s.	r=0,90; p<0,05	r=0,45; n.s.
FP lav gamma:35-60Hz (mV ²)	r=-0,10; n.s.	r=0,08; n.s.	r=0,31; n.s.	r=0,41; n.s.	r=0,82; n.s.	r=0,05; n.s.
FF høy gamma:60-90Hz (mV ²)	r=0,09; n.s.	r=-0,03; n.s.	r=0,25; n.s.	r=0,45; n.s.	r=0,89; p<0,05	r=0,34; n.s.
FP høy gamma:60-90Hz (mV ²)	r=-0,18; n.s.	r=0,04; n.s.	r=0,25; n.s.	r=-0,23; n.s.	r=0,44; n.s.	r=-0,25; n.s.

SWS: slow wave sleep; REM: rapid eye movement sleep; DI: diskriminerings indeks; BMS/CMS: dyr utsatt for kortvarig separasjon og kronisk mildt stress i voksen alder; LMS/CMS: dyr utsatt for langvarig separasjon og kronisk mildt stress i voksen alder. FF: frontal-frontal EEG avledning; FP: frontal-parietal EEG avledning; r: Pearsons korrelasjonskoeffisient