

### **Vraag 1: Francesco Battaglia:**

Declaratief geheugen bestaat grofweg uit twee belangrijke subtypen, namelijk episodisch en semantisch geheugen.

A. Leg uit wat episodisch geheugen is, welke belangrijke eigenschappen het heeft en waar dit geheugen is gelokaliseerd in het brein.

B. Beschrijf wat semantisch geheugen is, de belangrijkste eigenschappen en de hersenstructuren die erbij betrokken zijn. Wat is de relatie tot episodisch geheugen?

C. Op welke manier zijn 'replay' en in het algemeen slaap afhankelijke 'off-line' processen betrokken bij de interactie tussen episodisch en semantisch geheugen?

- a) (3p) Episodic memory is the memory for occurrences, situations, in the context where they took place. Episodic memory is responsible for the "vividness" of a memory you may have for a fact of life. A major feature of e.m. is that it is strongly context dependent. For example, episodic memory can be re-enacted by reinstating or recalling a context. E.M. depends on the function of the medial temporal lobe, and in particular the hippocampus.
- b) (3p) Semantic memory is memory for facts of the world, organized in very complex structures, which increase the flexibility by which s.m. can be recalled and can be integrated by new knowledge. Semantic memory is located in the cerebral cortex in general. As a new memory is acquired first an episodic memory for it is formed in the hippocampus, in which the memory item is completely embedded in the context it was acquired in (for example the periodic table of the elements together with the class in which we learned about it, the teacher, the lecture room, and so on). With time, episodic memory is gradually transformed in semantic memory, and it loses its link to context. This has been shown for example in rats with experiments such as context-dependent fear conditioning: when memory is tested by delivering the CS (tone) 1 day later, the tone induces freezing only when delivered in the same context in which fear conditioning was acquired. 1 month later, the tone elicits fear regardless of context.
- c) The hippocampus is the locus of episodic memory and is also a faster learner than the cortex. As a memory is formed, its first trace is located in the hippocampus. Replay slowly propagates the information to the neocortex where it finds a more permanent storage. In this memory consolidation process, memory is reorganized, and takes the form of decontextualized semantic memory

### **Vraag 2: Lucia Talamini**

Studies op basis van neuraal netwerk simulaties van de mediotemporale lob, suggereren dat de hippocampus proper en de parahippocampale regio (inclusief de entorhinale, perirhinale en parahippocampale cortex) differentiële bijdragen leveren aangeheugen functie.

a. Beschrijf in globale termen de deelbijdrage van de parahippocampale regio.

b. Beschrijf de anatomische verbindingen tussen de entorhinale, perirhinale en parahippocampale cortex en hoe in dit deel-netwerkje de in abeschreven functie tot stand komt.

c. Wat zou er gebeuren met het in a en b beschreven proces, indien het aantal connecties van de perirhinale en parahippocampale cortex naar de entorhinale cortex sterk vermindert, terwijl de grote van representaties in elk van de drie gebieden gelijk blijft?

*Antwoord model:*

- a. De regio zorgt voor gebalanceerde integratie van de inputs uit onder meer objectverwerkende gebieden (input vanuit perirhinale cortex, PER, naar entorhinale cortex, EC) en gebieden die (visuo)spatiele informatieve verwerken (input vanuit parahippocampale cortex, PAR, naar EC). Hierbij wordt een evenwichtige bijdrage van de (beide) inputs in de episodische representatie tot stand gebracht. (2 punten als integratie genoemd; nog 1.5 als ook gebalanceerde bijdrage van inputs genoemd wordt)
- b. PER en PAR hebben beide dichte (sterke) en sterk divergerende projectie op EC. Deze projecties hebben sterke mate van convergentie (overlap) op EC neuronen. De EC heeft ook projecties terug op PAR en PER. (1.5 punten). Ivm onderstaan plaatje in college worden misschien nog projecties tussen PER en PAR genoemd, hier kan je wat extra credits voor geven, maar deze info is niet vereist om tot de volle score te komen.

Vervolg antwoord b. Representations in the two input layers stimulate a set of neurons in the entorhinal layer. Out of this set, the neurons with the largest input become active, forming the entorhinal representation of the object-visuospatial context co-occurrence. The activated neurons should mostly be neurons that receive input from both input regions, since only these neurons 'bind', or cross-associate, the two input patterns. (1.5 punten) After all, if at recall cueing occurs with information from only one input layer, this cue will not be able to reach EC representational neurons that only represent input from the other input layer (1.5 punten; studenten kunnen deze info ook pas bij punt c geven).

Student may also mention the network criteria upon which this process relies. They are:

- high convergence of obj & ctxt stream
  - large patterns □ increases representational capacity
  - homogeneous matrix of input weights (low variance of synaptic weights)
  - low plasticity (easier to maintain homogeneous weight matrix)
  - adequate level of inhibition
  - density of input connections inversely proportional to rate of change of the input patterns
- These could get some extra credits.

- c. Voor binding van input vanuit PER en PAR moet de EC representatie vooral neuronenv bevatten die vanuit beide bronnen input krijgen. Bij reductie van het aantal connecties vanuit PER en PAR naar de EC, zullen er (statistisch gezien) minder neuronenv zijn die vanuit beide regio's connecties krijgen. Daarom zullen er ook, bij activatie vanuit een specifieke set PAR en PER neuronenv, minder EC neuronenv zijn die vanuit beide bronnen input krijgen. Indien k (de representatie grote) in EC onveranderd is, zullen er dus meer neuronenv in k (de representatie) zitten, die vanuit maar 1 bron input krijgen. Zoals uitgelegd bij b, bindende EC neuronenv de input informatie niet. Dit zal specifiek problemen geven bij recall (dwz., het ophalen van herinneringen) adhv cues vanuit slechts 1 input bron, dwz, PAR of PER. (Recognitie zal daarentegen grotendeels gespaard blijven. (2 punten)

### **Vraag 3: Paul Lucassen**

Bij het ontwikkelen van een mogelijke vaccinatie strategie tegen dementie deden zich verschillende biologische en praktische problemen voor.

A. beschrijf de problemen die ontstonden na aanvang van de eerste trials. Wat was daarvan het gevolg ?

B. noem de belangrijkste redenen/oorzaken waarom deze problemen ontstonden en geef de conclusies van de latere postmortem uitslagen.

C. ontwerp op grond hiervan een nieuwe vaccinatie strategie tegen dementie en geef aan waar aan moet zijn voldaan wil die wel succesvol worden.

A) een deel van de patiënten ontwikkelde hersenvliesontsteking (1 pnt) en de trial werd gestaakt (1 pnt) en er ontstond veel twijfel over de juistheid van de amyloid hypothese (1 pnt) ,

B) zeer heterogene populatie patiënten (2 pnt), onbekendheid met het werkingsmechanisme (van amyloid klaringe) (T-helper) (2 pnt), geringe relevantie van diermodellen voor de humane situatie (2 pnt).

De latere postmortems lieten een afname zien van de amyloid pathologie maar niet van de tangles, verder was geen enkele patient verbeterd in cognitieve tests => 'too little, too late' en herwaardering van de rol van tangles (3 pnt).

C) focus op vroege interventie; dus voordat initiële Abeta of tau pathologie ontstaat (2 pnt), vaccinatie tegen tau maar dan vooral het gehyperfosforyleerd tau (2 pnt), voorwaarde;

### **Vraag 4: Carien Lansink**

A. Beschrijf wat de CR, US, CS en UR zijn in een typisch eye-blink conditionerings experiment en beschrijf of teken de tijdsrelatie tussen deze elementen zoals ze voorkomen in een experiment.

B. Je traint konijnen gedurende een week met de eye-blink taak. Hoe kun je aan het gedrag/ de gedragsresultaten van het konijn zien of het geconditioneerd raakt?

C. Hoe kun je afleiden uit de neurale activiteit die je tegelijkertijd meet met elektroden in het brein dat de nucleus interpositus belangrijk is voor eye-blink conditionering?

D. Nu wil je het experiment uitbreiden met extinctie, hoe doe je dat en hoe beïnvloedt extinctie het gedrag van het konijn?

a) (2p) In eye-blink conditioning:

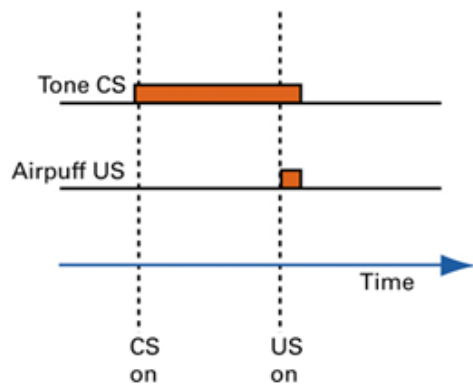
CR (conditioned response) = knipperen met het ooglid

US (unconditioned stimulus) = pufje lucht op het ooglid (van het test subject)

CS (conditioned stimulus) = auditieve of visuele stimulus ( lamp of toon).

Een neutrale stimulus voor het organisme

UR (unconditioned response) = knipperen met de ogen



(2p) Na de US volgt de UR. De CR kan voorkomen na het aanbieden van de CS maar niet ervoor

- b) (2p) Als het konijn geconditioneerd is zal het knipperen van de ogen ook plaatsvinden na aanbieding van de CS , waar het naive dier alleen zal knipperen na aanbieding van de US en geen reactie zal laten zien als de CS wordt aangeboden.
- c) (2p)

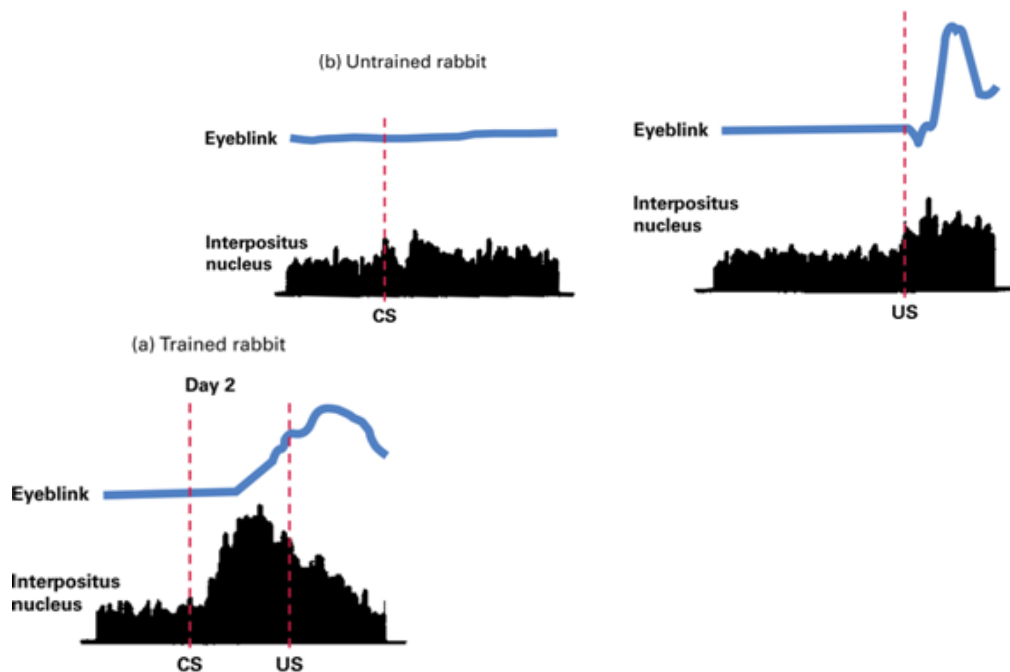
*Voor conditioneren:*

Neurale activiteit reageert niet op de aanbieding van CS of US

*Na conditioneren:*

Aanbieding van de CS leidt tot een toename in neurale activiteit die weer afneemt nadat response heeft plaatsgevonden

Dus pas als de associatie tussen CS en US (lampje / toon en pufje lucht) is gevormd wordt deze gerepresenteerd in de neurale activiteit van de n. interpositus.



- d) (2p) In de extinctiefase biedt je de CS aan maar laat je de US achterwege. In eerste instantie zal het konijn nog gewoon knipperen met de ogen na aanbieding van de CS maar als het merkt dat die niet meer gevolgd wordt door de US (lucht pufje) zal het knipperen geleidelijk minder worden en daarna ophouden.

### Vraag 5: Cyriel Pennartz

- a. De patiënt H.M. leed aan ernstige geheugenstoornissen nadat zijn hippocampale formatie bilateraal was verwijderd. Welke type geheugen was aangetast? Geef een definitie van dit type geheugen. Noem een ander type geheugen dat niet was aangetast en de manier waarop dit getest werd.

Antwoordsleutel: het goede antwoord moet iig omvatten:

(1p) declaratief geheugen. Dit type omvat

Zowel semantisch als episodisch geheugen (dus deze twee vormen zijn ook goed).

*Een van beide vormen is slechts half goed.*

(1p) Definitie: het geheugen waarover mensen bij retrieval (of recall) een verklaring (declaratie) over kunnen afleggen, maw men is zich van de herinnerde informatie bewust. (episodisch geheugen: = autobiografisch geheugen; semantisch geheugen = geheugen voor feiten, oftewel gedecontextualiseerd geheugen).

Noem een ander type geheugen dat niet was aangetast en de manier waarop dit getest werd:

- (1p) het gaat hier om procedureel geheugen. Ook goed is: geheugen voor Motor skills & habits .

- (1p) Manier van testen: mirror-drawing taak en andere tests om motorische vaardigheden aan te leren. De patient kon deze motor skills aanleren, maar wist zich tijdens de latere tests niet te herinneren dat hij deze tests eerder ook al gedaan had.

**b. De hippocampus kan op verschillende manieren bijdragen aan het type geheugen dat bij H.M. was aangetast. Aanvankelijk dacht men dat met name een bepaald type informatie in de hippocampus wordt gecodeerd. Om welke type informatie gaat het, en hoe bleek dit uit experimenten bij de rat?**

- (1p) het gaat hier om spatiele (ruimtelijk) informatie.
- (2p) Bij de rat experimenten werden spikes afgeleid van cellen in de hippocampus. Als de rat door een ruimtelijk veld loopt, blijkt dat een bepaalde cel slechts op 1 bepaalde locatie in deze omgeving vuurt (aktief is). Deze locatie heet het Plaatsveld (place field) en een cel met dit soort gedrag heet een Place Cell. Verschillende cellen in de hippocampus hebben plaatsvelden verspreid over de gehele omgeving, vandaar het idee dat de hippocampus een Cognitive (of spatiele) kaart vormt van de omgeving.

**c. Moderne inzichten suggereren dat de hippocampus een bredere, algemenere rol in geheugenvorming heeft dan aanvankelijk gedacht. Omschrijf om welke rol het gaat, welke typen informatie hierbij een rol spelen, en wat het experimentele bewijsmateriaal voor deze rol is.**

- (1p) Het gaat hier om de codering van meer informatie dan alleen ruimtelijke informatie. Ook gebeurtenissen (events) worden gecodeerd, als ook objectinformatie, en daarnaast informatie over tijd (ie, het moment in een reeks waarop een event zich voordeed). Deze codering van "What – Where- When" informatie past bij het episodische karakter van het geheugen waarvoor de hippocampus belangrijk is.
- (2p) Experimenteel bewijs: hippocampus cellen blijken anders te reageren als een saillant object (cue) in de omgeving verandert. Ook zijn er proeven gedaan waarbij hippocampus cellen coderen voor niet-spatiele informatie (bv geur of taak-regel). Tenslotte wijzen proeven met ratten op een maze en in een loopwiel op de codering van dit type cellen van tijdsinformatie (sequenties).
- *Bij dit laatste onderdeel hoeven de studenten niet alle proeven op te noemen, maar voor 100% correct zijn 2 van de 3 proeven nodig.*

## **Oefenvragen Leren en Geheugen Deeltoets 2 2012**

### **Francesco Battaglia:**

Declaratief geheugen bestaat grofweg uit twee belangrijke subtypen, namelijk episodisch en semantisch geheugen.

- A. Leg uit wat episodisch geheugen is, welke belangrijke eigenschappen het heeft en waar dit geheugen is gelokaliseerd in het brein.
- B. Beschrijf wat semantisch geheugen is, de belangrijkste eigenschappen en de hersenstructuren die erbij betrokken zijn. Wat is de relatie tot episodisch geheugen?
- C. Op welke manier zijn 'replay' en in het algemeen slaap afhankelijke 'off-line' processen betrokken bij de interactie tussen episodisch en semantisch geheugen?

### **Lucia Talamini:**

Studies op basis van neurale netwerk simulaties van de mediotemporale lob, suggereren dat de hippocampus proper en de parahippocampale regio (inclusief de entorhinale, perirhinale en parahippocampale cortex) differentiële bijdragen leveren aan geheugen functie.

- A. Beschrijf in globale termen de deelbijdrage van de parahippocampale regio.
- B. Beschrijf de anatomische verbindingen tussen de entorhinale, perirhinale en parahippocampale cortex en hoe in dit deel-netwerkje de in a beschreven functie tot stand komt.
- C. Wat zou er gebeuren met het in a en b beschreven proces, indien het aantal connecties van de perirhinale en parahippocampale cortex naar de entorhinale cortex sterk vermindert, terwijl de grote van representaties in elk van de drie gebieden gelijk blijft?

### **Paul Lucassen:**

Bij het ontwikkelen van een mogelijke vaccinatie strategie tegen dementie deden zich verschillende biologische en praktische problemen voor.

- A. beschrijf de problemen die ontstonden na aanvang van de eerste trials. Wat was daarvan het gevolg?
- B. noem de belangrijkste redenen/oorzaken waarom deze problemen ontstonden en geef de conclusies van de latere postmortem uitslagen.
- C. ontwerp op grond hiervan een nieuwe vaccinatie strategie tegen dementie en geef aan waar aan moet zijn voldaan wil die wel succesvol worden.

**Carien Lansink:**

- A. Beschrijf wat de CR, US, CS en UR zijn in een typisch eye-blink conditionerings experiment en beschrijf of teken de tijdsrelatie tussen deze elementen zoals ze voorkomen in een experiment.
- B. Je traint konijnen gedurende een week met de eye-blink taak. Hoe kun je aan het gedrag/ de gedragsresultaten van het konijn zien of het geconditioneerd raakt?
- C. Hoe kun je afleiden uit de neurale activiteit die je tegelijkertijd meet met elektroden in het brein dat de nucleus interpositus belangrijk is voor eye-blink conditionering?
- D. Nu wil je het experiment uitbreiden met extinctie, hoe doe je dat en hoe beïnvloedt extinctie het gedrag van het konijn?

**Cyriel Pennartz:**

- A. De patiënt H.M. leed aan ernstige geheugenstoornissen nadat zijn hippocampale formatie bilateraal was verwijderd. Welke type geheugen was aangetast? Geef een definitie van dit type geheugen. Noem een ander type geheugen dat niet was aangetast en de manier waarop dit getest werd.
- B. De hippocampus kan op verschillende manieren bijdragen aan het type geheugen dat bij H.M. was aangetast. Aanvankelijk dacht men dat met name een bepaald type informatie in de hippocampus wordt gecodeerd. Om welke type informatie gaat het, en hoe bleek dit uit experimenten bij de rat?
- C. Moderne inzichten suggereren dat de hippocampus een bredere, algemenere rol in geheugenvorming heeft dan aanvankelijk gedacht. Omschrijf om welke rol het gaat, welke typen informatie hierbij een rol spelen, en wat het experimentele bewijsmateriaal voor deze rol is.