

Válasz Dr. Gulyás Attila, az MTA doktorának opponensi véleményére

Először is szeretném megköszönni Gulyás Attila Professzor Úrnak, az MTA doktorának, hogy a pályázatom bírálatát elvállalta.

Külön köszönöm támogató, kritikus észrevételeit, amelyekkel jövőbeli kutató tevékenységemet jobbitani fogja.

Feltett kérdéseire az alábbiakat válaszolom:

Gulyás A: A magyar rendszerben egy közlemény csak egy doktori dolgozatban szerepelhet a közlemény alapjául szolgáló irodalomjegyzékben. A jelölt dolgozatában nincsenek szétválasztva ezek a cikkek az egyéb saját cikketől. Kérdésem, hogy itt is hasonló elvek szerint járt-e el a Jelölt, azaz a német kollegák hasonló fokozataiban megjelent vagy megjelenő munkák részét képezik-e a dolgozatnak vagy sem?

Válasz: Valóban a doktori műben nem választottam szét a doktori munka alapjául szolgáló közleményeket az egyéb saját közleményektől. Ez a szétválasztás a Rövid Tézis füzetben megtörtént.

Tisztában vagyok vele, hogy egy publikáció csak egy MTA doktori pályázat alapjául szolgálhat. Ez ügyben egyeztettem a társszerzőkkel és a dolgozatom alapját képező tudományos műveket csak én használom fel erre a célra.

Gulyás A: 1.4, 12.o.: „A dendritfának eme zsugorodása illetve a szinaptikus kapcsolatok csökkenésének feltehető magyarázata az, hogy a neuronok így próbálnak védekezni a magas glutamát szint már toxikus hatásaival szemben.”

A magas glukokortikoid és a magas glutamát szint között mi az összefüggés?

Válasz: Régi megfigyelés, hogy stressz hatására az excitatorikus aktivitás illetve a glutamát kiáramlás jelentősen fokozódik több limbikus areában, így pl a hippokampuszban és a prefrontális kéregben (Moghaddam, 1993). Ezt elektrofiziológiai és mikrodializisen alapuló kísérletek bizonyítják. Úgy tűnik ezt a hatást a mellékvese kéregből felszabaduló hormonok, elsősorban a kortikoszteron mediálja, mivel a stressz eme hatása mellékvese kéreg irtott állatokban jelentősen csökken (Lowy et al., 1993; Moghaddam et al., 1994)

Gulyás A: 3.5.1: „Az alsó és felső fókusz-síkokban előforduló egyedeket nem vettük figyelembe. A sejtszám összegét a BrdU jelölt sejtek számának ötszöröse adja.”

A pontos számolást adó disszektor módszerben csak az egyik felszínről kell elhagyni a vágott elemeket!. A hiba szerencsére csak akkor jelentős, ha abszolút sűrűséget számolnak. Itt csak relatív változást mértek.

Válasz: Én úgy tudom, hogy ha valaki igazán precízen akarja használni a disszektor módszert, akkor a metszet alsó és felső részén is megtart egy úgynevezett „guarding zone”-t (lásd pl. Keuker et al., 2001 és a hozzá tartozó ábrát). Bár valóban a legtöbb esetben erre csak az egyik felszín szolgál.

Gulyás A: 3.5.1: Nem értem miért pont a sejtszám 5xöse az eredmény? Minden 5. metszetet vizsgáltak?

Válasz: Igen, azért szoroztunk 5-tel, mert minden ötödik metszetet számoltuk.

Gulyás A: 3.4 ábraszöveg alján valahonnan odakerült 4 sor található

Válasz: Valóban, ez egy észrevétlenül maradt hiba, elnézést kérek.

Gulyás A: 4.1 „patkányokban a ragadozó (róka) szagának érzékelése már egyetlen alkalom után is képes a szemcsesejtek proliferációját redukálni”. Biológusként kicsit extrém, eltúlzott reakciónak érzem, nem tűnik túl adaptívnak, hiszen egy vadon élő állat naponta találkozhat hasonló esetekkel. Mi erről a véleménye? Lehet egy „sterilen” tartott, rossz stresszszűzővel rendelkező kísérleti állat reakciója? Vagy egy mechanizmus az emléknymok egyfajta megőrzésére? Hiszen ha képződik sejt akkor el is kell tűnnie! Van erre adat?

Válasz: Valóban, számomra is meglepő, milyen érzékenyen reagálnak ezek a sejtek olyan stressz hatásokra, melyekkel napi szinten kell, hogy találkozzanak az állatok természetes környezetükben. Ennek egyik lehetséges oka valóban az, hogy az ingerszegény környezetben élő laboratóriumi állatok sokkal érzékenyebben reagálnak bármilyen ingerre. Ismert, hogy a stressznek ez a negatív hatása a felnőttkori neurogenesisre tranziens és hamar normalizálódik. Nem tisztázott, e gátlás funkcionális szerepe, de igen, egyes elméletek szerint ez egyfajta mechanizmus lenne a negatív emléknymok megőrzésére.

Gulyás A: Már korábban is felmerült bennem a kérdés: BrdU val nézte e valaki, hogy meddig él egy szemcsesejt? Értelmszerűen egy periódusban megjelölt sejtek számának csökkenése (kontroll állatokban) mérhető. Vagy ez a módszer nem alkalmas erre?

Válasz: De igen, a BrdU módszer alkalmas erre. Például Kempermann és mtsai (2003) egerekben vizsgálták így az újszülött neuronokat BrdU jelöléses módszerrel, ők 11 hónappal később is láttak BrdU jelölt sejteket az állatok hippocampusában. Ebből és más korábbi tanulmányokból tudjuk, hogy az újszülött sejtek jelentős része spontán elpusztul, de egy kisebb hányaduk sokáig, akár egy életen át túlél.

Gulyás A: 4.3. 29.o.: „AN csökkenése hozzájárul-e a hippocampusz egészének volumen csökkenéséhez. Meglepetésünkre, a szemcsesejt réteg térfogatát változatlanul találtuk. Ebből arra következtettünk, hogy a csökkent AN a gyrus dentatus-ban nem lehet a hippocampusz volumen csökkenésének közvetlen oka.”

De akkor fel kell tételeznünk, hogy a sejtpusztulásnak is meg kellett álnia!

Válasz: A felnőttkori neurogenesis és a sejtpusztulás nem feltétlenül összefüggő folyamatok. Igaz, az újonnan képződött neuronok nagy része spontán elpusztul, illetve van, aki úgy gondolja az idősebb szemcsesejtek cserélődnek le folyamatosan, de a sejtpusztulás elvileg a piramis sejteket, illetve GABAerg interneuronokat is érintheti. A mi fenti adatunk inkább arra utalt - a mi értelmezésünk szerint -, hogy a stressz okozta változás a felnőttkori neurogenesis előfordulásában nem volt olyan mértékű, hogy ez a szemcsesejt réteg térfogatán is meglátszódjék.

Gulyás A: 4.4.1 31.o.: „váramozásainkkal ellentétben a TMS kezelés - az általunk alkalmazott kísérleti elrendezésben - nem volt képes normalizálni a stressz-indukálta hippocampális AN csökkenést.”.

Mivel a HPA tengelyre hat akkor szükségszerűen nem lehet szifgorú összefüggés a HPA tengely működése és az AN csökkenése között. Párhuzamos következményei a stressznek! Erről mi a véleménye?

Válasz: Irodalomi adatok szerint a HPA-tengely és a felnőttkori neurogenesis szabályozása szorosán összefügg. A HPA-tengely aktivitása befolyásolja a neurogenesis előfordulási gyakoriságát (Schoenfeld and Gould, 2012), sőt friss adatok szerint a neurogenesis normalizálása a HPA-tengely működésének normalizálásához vezethet (Surget et al., 2011). Ugyanakkor léteznek az irodalomban ennek ellentmondó adatok is, így a mienk is, melyek arra utalnak, hogy bizonyos esetekben e két folyamat egymástól függetlenül akár ellenkező irányban is változhat.

Gulyás A: 4.4.2 33.o.: Szükségtelen megint leírni a „stressz onlyt” meg a kontrollt mikor ugyanaz a paradigma

Válasz: Igaz, elnézést kérek.

Gulyás A: 4.5 35.o.: „Meglépetésünkre a hippocampus egészét tekintve az apoptotikus sejtek számának szignifikáns csökkenését találtuk a stresszelt csoportban, miközben az entorhinális kéregben krónikus stressz növelte az apoptotikus sejtszámot”

Nem lehetséges, hogy a változások hatására a sejtek gyorsabban mennek át a jelölést adó apoptotikus állapotba és ezért egy adott pillanatban kevesebb jelölt sejt látható?

Válasz: Igen, ez valóban egy lehetséges variáció, de amikor mi néztük az apoptózis előfordulását, akkor már túl késő volt mert a pusztulásra ítélt sejtek ekkor már mind elpusztultak. Azért az a tény árnyalja ezt a képet, hogy a sztereológiai sejtszámolási adatok sem találnak jelentős neuron pusztulásra utaló jeleket krónikus stressz hatás után (lásd pl. Sousa et al., 1998)

Gulyás A: 36.o.: „Az apoptózis kimutatására ismét a megbízható ISEL technikát használtuk. Ezzel a módszerrel nyert adatok szerint az apoptotikus sejtek száma igen alacsony, metszetenként egy-egy régióban átlagosan 4-6 ISEL-pozitív sejtet láttunk jelentős egyedi szórásokkal”. Sokat nézegettem CA1 metszeteket és egy CA1 metszet radiatumban, patkányban/egérben sok nagyságrenddel több sejt nem is látható, ha a sejtek rövid ideig jelöltek már a kontroll állatban sem maradna sok idegsejt 1-2 hónap után. Tudtommal itt nincs de novo sejtkepződés. Hogyan oldható fel az ellentmondás?

Válasz: Elnézést, ez egy szerencsétlen magyar megfogalmazás, sőt elírás volt, mert valójában metszetenként(!) láttunk 4-6 apoptotikus sejtet (lásd az eredeti szöveget Lucassen et al., 2004, 791 oldal). E cikk 5. Ábrája szerint átlagosan egy kontroll mókuscickányra számítva a teljes Cornu Ammonis-ban (tehát a CA1-2-3 együtt, és minden sejtréteget nézve a piramis sejtréteget is!) találtunk 25 apoptotikus sejtet. Sőt ezek nagy része valószínűleg glia sejt volt. Fluoró Jade festéssel (mely szelektíven jelöli az apoptotikus neuronokat), csak minden 3.-ik metszetben láttunk egy darab Fluoró Jade pozitív sejtet.

Gulyás A: 4.6. „Milyen egyéb sejtszintű mechanizmusok csökkentik a stressz kapcsán a hippocampusz térfogatát? Számolhatunk-e a glia sejtek vagy a kapillarizáció redukciójával?” fejezet cím.

A neuronok nyúlványrendszerének redukciója egy kézenfekvő lehetőség lenne. Ezt miért nem vizsgálták itt? Vagy ezt addigra már leírták (mások)? Itt miért fluoxetint használtak amikor előző tanulmányaikban másik antidepresszánt használtak?

Válasz: A neuronok dendritfáját mi azért nem vizsgáltuk, mert már akkor is igen sok részletes adat létezett erről az irodalomban.

Azért használtunk fluoxetint, mert ez a gyógyszer az antidepresszánsok között a klinikumban is talán a leggyakrabban használt és legismertebb SSRI.

Gulyás A: 40.o.: „A mókuscickányok hippocampuszának anti-GFAP jelölése után az immunjelölődés intenzitásának markáns különbségét figyeltük meg, mégpedig a stresszelt állatokban mutatkozott a jelölődés szemmel láthatóan gyengébbnek”.

Tapasztalataink szerint különböző beavatkozások, pl ha stresszes az állat, jelentősen befolyásolhatja a perfúziós minőségét és jelentős különbségekhez vezethet az immunfestésben! Később a pályázó mutatta is, hogy a vaszkularizáció megváltozik. Ellenőrizték más, várhatóan nem változó, immunfestésekkel hogy nem ebből fakad a festés erősségének megváltozása?

Válasz: Igen, ez egy jó kérdés. Kísérleteink során számos antitestet kipróbáltunk és nem minden esetben kaptunk a stresszelt állatokban gyengébb jelölődést. Például amikor a parvalbumin sejtek stressz indukálta változását néztük (Czeh et al., 2005), akkor a CA1 régióban nem találtunk sejtszám változást, csak a CA3 areában és a gyrus dentatus-ban. A gyengébb GFAP jelölődést mi annak az ismert megfigyelésnek tulajdonítottuk, hogy az emelkedett szérum glukokortikoid szint hatására a stresszelt állatokban csökken GFAP protein expressziója. Ez ismert irodalmi lelet pl. Nichols et al. (1990) és O'Callaghan et al. (1991).

Gulyás A: 41.o.: „Ezzel szemben a kontroll és kontroll + fluoxetinnel kezelt állatok között nem volt eltérés...”

Az előző kísérletben (apoptózis) az antidepresszáns a kontrollban csökkentette a pusztulást. A különbség betudható-e a másik antidepresszáns hatásának, hiszen hasonló sejteken volt valószínűleg a pusztulás!?

Válasz: Igen, előfordulhat, hogy különböző antidepresszánsok hatása eltérő. A tianeptine más laboratóriumokból származó adatok szerint is meglepően kifejezett neuroprotektív hatástű. A két gyógyszer hatásmechanizmusa is eltérő, a fluoxetine a *selective serotonin reuptake inhibitor*-ok (SSRI) családjának jeles képviselője, míg a tianeptine kémiai szerkezetét tekintve egy triciklikus antidepresszáns, kevésbé tisztázott hatásmechanizmussal, de úgy tűnik a szerotonerg rendszeren kívül hat a glutamát transzmisszióra is (lásd pl. McEwen et al., 2010)

Gulyás A: 4.7. 46.o.: „Először azt ellenőriztük, hogy vajon a szelet készítés önmagában nem deformálja-e a neuronok dendritfáját.”

Mi volt a kontroll amivel összehasonlították.

Válasz: Ismert, hogy a stressz indukálta dendritfa reorganizáció szinte kizárólag az apikális dendritfát érinti. Első körben a kontroll és a stresszelt csoportból származó CA3

piramis sejtek bazális dendritfájának méreteit illetve komplexitást vetettük össze. Továbbá olyan irodalmi adatokra is támaszkodhattunk, amelyekben a preparátumokat másként készítették (pl. Magarinos et al., 1996). Ezekből derült ki, hogy a szeletkészítés önmagában nem okoz szignifikáns különbséget a két csoportból származó sejtek között.

Gulyás A: A kortikoszteron szint befolyásolja a CA3 piramissejtek tulajdonságait, többek között dendrit hosszát. Feltételezhető, hogy ennek valamilyen funkcionális szerepe lehet azon a szinten mielőtt még a kóros folyamatok beindulnának. Mi lehet a szerepe ennek a mechanizmusnak?

Válasz: Igen, erről a jelenségről bővebben írok az 1.4. fejezet utolsó paragrafusában (lásd 12. oldal): Idézem: „A dendritfájának eme zsugorodása illetve a szinaptikus kapcsolatok csökkenésének feltehető magyarázata az, hogy a neuronok így próbálnak védekezni a magas glutamát szint már toxikus hatásaival szemben.” Ez a dendritfa zsugorodás leggyakoribb magyarázata.

Gulyás A: 51: „mind az sIPSC 10 frekvencia mind az sIPSC amplitúdó gyors növekedését figyeltük meg.” Nem magyarázható-e ez egyszerűen a sejt input rezisztenciájának növekedésével?

Válasz: Szerintünk ez nem valószínű. Amplitúdó változásnak talán lehetne ez az oka, de a frekvencia változás mindenképp valamilyen pre-szinaptikus jelenségre utal. Továbbá kísérleteinkben a sejt ellenállását szűrőpróba szerűen ellenőriztük és számottevő változása esetén az eredményeket megsemmisítettük.

Gulyás A: 53.o.: „Akut stressz után az sIPSC frekvencia megnőtt a kontroll (nem stresszelt) állatokhoz képest, ugyanakkor az sIPSC amplitúdó változatlan maradt”. Mivel magyarázható, hogy itt nem nőtt az amplitúdó?

Válasz: Sajnos nem tudjuk a választ. Úgy tűnik egy valóságos stressz hatás mechanizmusa bonyolultabb, mint amilyenek a farmakológiai kísérletekben látszik (pl. ha valaki corticosteron-t mos rá a szeletre).

Gulyás A: 55.o.: „tápoldatába kevert 5 mM carbacholt használtunk a ritmikus sIPSC jelek keltésére”

A mi kísérletünkben 2-3 μM CCh elég volt, hogy gamma oszcillációt váltson ki. 10 μM jelentősen csökkentette a szinaptikus átvitel erősségét és erősen depolarizálta a sejteket. A három nagyságrenddel nagyobb CCh milyen hatásokat váthat ki? Miért ebben a koncentrációban használták?

Válasz: Elnézést kell kérnem ez az 5 mM a fordítás során becsúszott elírás. Az eredeti tanulmányban mi is 5 μM-t használtunk (lásd Hu et al., 2010 1702. oldal), tehát valójában ugyanabban a koncentráció tartományban dolgoztunk, mint az opponens (és mások).

Gulyás A: „carbachol adása utáni sIPSC aktivitási szakaszokon végzett power spektrum analízis szerint minden sejtben szignifikánsan nőtt a total power és ezen belül egy éles power csúcs fejlődött ki a 4-14 Hz-es téta frekvencia tartományban”

A szakirodalomban található kísérletek zömében CCh applikáció gammát vált ki, igaz sokkal kisebb koncentrációban. Mi lehet a különbség oka? Mennyiben tekinthető a fenti

4-14Hz-es oszcilláció hasonlónak az *in vivo* theta-hoz? Lehetett-e a különböző rétegekben az *in vivo*-hoz hasonló polaritásfordulást és fáziseltolódást látni (hasonló áramok generálják-e)? A finomszerkezete milyen volt, tartalmazott-e theta-fázis-modulált gammát?

Válasz: A koncentráció-tartományról fentebb szóltam.

Nekünk kevés tapasztalatunk van a carbachol által kiváltott neuron-hálózati aktivitásról, de úgy tudjuk, hogy carbachol 20 μM -os koncentrációban *in vivo* kelt gamma-oszcillációt, de túlélő szeletben theta-oszcillációt is okoz (Tiesinga et al., 2001). Mi a kísérletünkben a magasabb frekvencia-tartományokat nem analizáltuk.

Mivel *in vivo* intracelluláris méréseket nem végeztünk, így mi sem tudjuk, hogy az *in vitro* preparátumok mennyiben, milyen határig modellezik az *in vivo* észlelt jelenségeket. Polaritásfordulást és fáziseltolódást nem láttunk. Tudomásunk szerint ilyen csak extracelluláris elvezetésben látni, mi viszont intracelluláris voltage patch clamp technikával dolgoztunk.

Sajnos nem elemeztük a hullámok finom szerkezetét. Tapasztalanok lévén, Karson et al., 2008-as munkája alapján csak 50 Hz-ig analizáltuk az oszcillációkat. Ma már másképp csinálnánk.

4 **Gulyás A:** 1.8 ábra: Hogyan magyarázza, hogy csak frekvencia változott, de az amplitúdó nem nőtt?

Válasz: Ahogy azt fent említettem, erre sajnos nem tudjuk a választ.

Gulyás A: 4.8 54.o.: „Krónikus stressz hatására csökken a PV-immunoreaktív neuronok száma, miközben a CCK-pozitív sejteké változatlan marad”

Nem diszkutálta, hogy a PV+ sejt-szám csökkenése a PV-eltűnésének vagy a sejtek pusztulásának eredménye. Ha sejtpusztulásról van szó, miért nem vált ki epilepsziát a stressz indukált PV-sejtpusztulás?

Válasz: Egyelőre nem tudjuk, hogy a PV-immunoreaktív neuron-szám csökkenésének háttere valódi sejtpusztulás vagy csak a PV-expresszió redukálódik. Ezt jelenleg is kutatjuk. Feltételezzük, hogy itt csupán a PV-expresszió csökkenéséről van szó. Más adatok szerint tartós stressz következtében gyakoribb az epilepsziás aktivitás (lásd pl. Pavlides et al., 2002 állatkísérletes adatait), de ismert klinikai megfigyelés az is, hogy depressziós betegekben gyakoribb és az epilepszia, illetve hogy sok epilepsziás egyben depressziós is (Kanner et al., 2003).

Ismételten megköszönöm Professzor Úrnak jobbító szándékú kritikai észrevételeit és tisztelettel kérem, hogy válaszaimat elfogadni szíveskedjen.

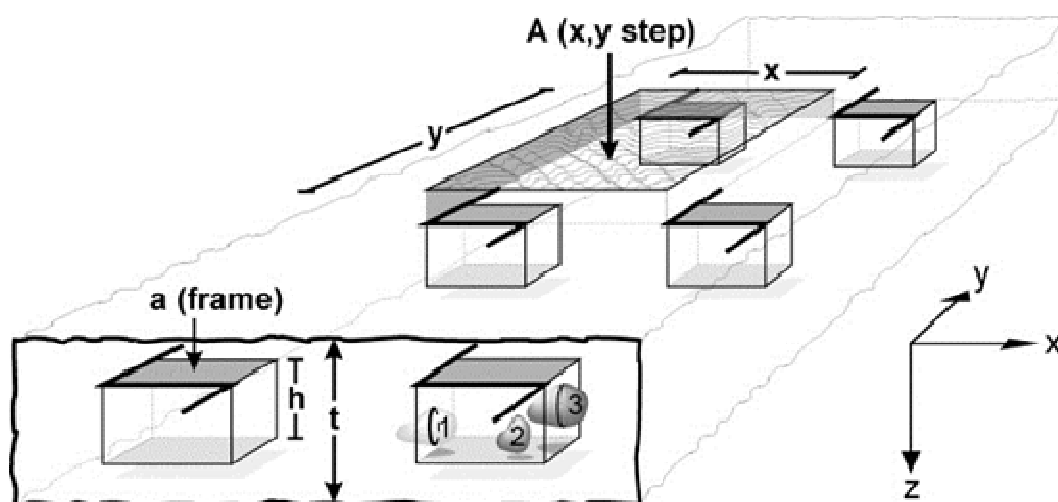
Őszinte nagyrabecsüléssel,

Dr. Czéh Boldizsár

Pécs, 2012. október 5.

A válaszok során idézett referenciák jegyzéke:

- Czeh B, Simon M, van der Hart MG, Schmelting B, Hesselink MB, Fuchs E (2005) Chronic stress decreases the number of parvalbumin-immunoreactive interneurons in the hippocampus: prevention by treatment with a substance P receptor (NK1) antagonist. *Neuropsychopharmacology* 30: 67-79.
- Hu W, Zhang M, Czéh B, Flügge G, Zhang W (2010) Stress impairs GABAergic network function in the hippocampus by activating nongenomic glucocorticoid receptors and affecting the integrity of the parvalbumin-expressing neuronal network. *Neuropsychopharmacology* 35: 1693-707.
- Kempermann G, Gast D, Kronenberg G, Yamaguchi M, Gage FH. 2003. Early determination and longterm persistence of adult-generated new neurons in the hippocampus of mice. *Development* 130: 391-9.
- Kanner AM (2003) Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 54: 388-98.
- Karson MA, Whittington KC, Alger BE (2008). Cholecystokinin inhibits endocannabinoid-sensitive hippocampal IPSPs and stimulates others. *Neuropharmacology* 54: 117-128.
- Keuer JI, Vollmann-Honsdorf GK, Fuchs E (2001) How to use the optical fractionator: an example based on the estimation of neurons in the hippocampal CA1 and CA3 regions of tree shrews. *Brain Res Brain Res Protoc* 7: 211-21.



- Lowy MT, Gault L, Yamamoto BK (1993) Adrenalectomy attenuates stress-induced elevations in extracellular glutamate concentrations in the hippocampus. *J Neurochem* 61: 1957-60.
- Lucassen PJ, Fuchs E, Czéh B (2004) Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry* 55: 789-96.
- Magariños AM, McEwen BS, Flügge G, Fuchs E (1996) Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci* 16: 3534-40.
- McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, Jay TM, Reagan LP, Svenningsson P, Fuchs E (2010) The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry* 15: 237-49. .

- Moghaddam B (1993) Stress preferentially increases extraneuronal levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex: comparison to hippocampus and basal ganglia. *J Neurochem* 60: 1650-7.
- Moghaddam B, Bolinao ML, Stein-Behrens B, Sapolsky R (1994) Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res* 655: 251-4.
- Nichols NR, Osterburg HH, Masters JN, Millar SL, Finch CE (1990) Messenger RNA for glial fibrillary acidic protein is decreased in rat brain following acute and chronic corticosterone treatment. *Brain Res Mol Brain Res* 7: 1-7.
- O'Callaghan JP, Brinton RE, McEwen BS (1991) Glucocorticoids regulate the synthesis of glial fibrillary acidic protein in intact and adrenalectomized rats but do not affect its expression following brain injury. *J Neurochem* 57: 860-9.
- Pavlidis C, Nivon LG, McEwen BS (2002) Effects of chronic stress on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus* 12: 245-257.
- Schoenfeld TJ, Gould E (2012) Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Exp Neurol* 233: 12-21.
- Sousa N, Almeida OF, Holsboer F, Paula-Barbosa MM, Madeira MD (1998) Maintenance of hippocampal cell numbers in young and aged rats submitted to chronic unpredictable stress. Comparison with the effects of corticosterone treatment. *Stress* 2: 237-249.
- Surget A, Tanti A, Leonardo ED, Laugeray A, Rainer Q, Touma C, Palme R, Griebel G, Ibarguen-Vargas Y, Hen R, Belzung C (2011) Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation. *Mol Psychiatry* 16: 1177-88.
- Tiesinga PH, Fellous JM, José JV, Sejnowski TJ (2001) Computational model of carbachol-induced delta, theta, and gamma oscillations in the hippocampus. *Hippocampus* 11: 251-74.