

4 Diskussion

4.1 Einschränkungen

4.1.1 Wahl der Konditionierungsfrequenz

In den meisten Experimenten wurde die OSZ-Konditionierung mit einer Oszillations- und einer EPSP-Frequenz von 20 Hz durchgeführt, obwohl *in vivo* oszillatorische Aktivität in einem höheren Frequenzbereich liegt (*gamma*-Oszillationen um 40 Hz). Die Wahl der Konditionierungsfrequenz wurde aus folgenden Gründen getroffen: Erstens ist aus Ableitungen und Modellen schneller Oszillationen bekannt, daß an γ -Oszillationen partizipierende Pyramidenzellen nicht in jedem Oszillationszyklus feuern, sondern subharmonisch zu Netzwerkoszillationen beitragen (Schillen et al., 1992), (Kopell, LeMasson, 1994), (Azouz, Gray, 2000). Zweitens bedingt die Eigenschaft von Dendriten als Tiefpaßfilter eine stärkere Filterung der oszillatorischen V_m Modulation bei höheren als bei niedrigeren Frequenzen am Ort der synaptischen Eingänge. Drittens war die Wahl der Konditionierungsfrequenz dadurch limitiert, daß corticale Synapsen eine mit steigender Frequenz zunehmende Depression zeigen (Markram, Tsodyks, 1996), (Thomson, Deuchars, 1994) und die EPSPs am Ende eines zehner Blocks sehr klein werden.

Ebenso mit 20 Hz OSZ-Konditionierung zeigen die Experimente mit 40 Hz OSZ-Konditionierung in CCH eine ähnliche Phasenabhängigkeit synaptischer Modifikationen. Diese ist jedoch milder ausgeprägt, wahrscheinlich aufgrund der stärkeren dendritischen Filterung von 40 Hz Strömen und der stärkeren Überlappung des EPSP-Zeitfensters mit einer Oszillationsperiode. Dennoch ist es wahrscheinlich, daß *in vivo* durch die schnelle Abfolge von EPSPs und IPSPs während *gamma*-Oszillationen die Zeitkonstanten für synaptische Integration verkürzt werden. Dadurch könnte die Phasensensitivität synaptischer Modifikationen auch bei höheren Frequenzen *in vivo* deutlicher ausgeprägt sein.

4.1.2 Keine synaptische Änderung?

In vielen Fällen wurde nach Konditionierung keine signifikante EPSP-Veränderung beobachtet. Jedoch kann aufgrund der verwendeten Methode nicht unterschieden

werden, ob Plastizität nicht induziert wurde oder ob sie nicht erfaßbar war. Durch die extrazelluläre Stimulation werden zahlreiche Afferenzen depolarisiert. Damit wird eine Population von Synapsen aktiviert. Das in der postsynaptischen Zelle gemessene EPSP entspricht der durchschnittlichen Antwort dieser Synapsenpopulation.

Daß keine synaptische Änderung vorliegt, kann zwei verschiedene Ursachen haben:

i) Die Synapsen wurden nach der Konditionierung tatsächlich nicht verändert. Dies kann daran liegen, daß sie entweder grundsätzlich nicht plastisch waren oder daß sie schon gesättigt waren. Möglich ist aber auch, daß sie unter ihrer Modifikationsschwelle aktiviert wurden.

ii) Synaptische Modifikationen wurden induziert. Einige Synapsen wurden potenziert, andere abgeschwächt (Volgushev et al., 1994), und im Durchschnitt wurde keine Änderung gemessen.

Aus diesen Gründen muß eine hohe Inzidenz „fehlender synaptischer Änderungen“ nicht zwingend auf eine geringe Bereitschaft für synaptische Modifikationen zurückgehen, sondern könnte durch heterogene Modifikationen bedingt sein.

4.1.3 Reversibilität synaptischer Modifikationen

Die Möglichkeit der kontextuellen Reorganisation corticaler Ensembles setzt voraus, daß Synapsenstärken in reversibler Weise reguliert werden können. Es ist in einem exemplarischen Fall gelungen, die phasenabhängige Reversibilität von LTP zu demonstrieren (Abb. 3-5, Seite 49). Doch die Studie reversibler synaptischer Modifikationen mithilfe von *patch-clamp* Ableitungen ist methodisch stark eingeschränkt. Während der Ableitung kommt es zu einer graduellen Diffusion von wichtigen Komponenten intrazellulärer Kaskaden aus dem Zellzytoplasma in die Ableitelektrode. Dadurch werden Induktion und Erhaltung von Plastizität beeinträchtigt. Aus diesem Grund wurde darauf geachtet, daß die Konditionierung spätestens 30 Minuten nach dem Durchbrechen in die Ganzzell-Konfiguration einsetzte.

4.1.4 Spezifität der Ergebnisse

Der Einfluß oszillatorischer Aktivität auf Hebb'sche synaptische Modifikationen wurde an Synapsen zwischen corticalen horizontalen Afferenzen und Schicht II/III Pyramidenzellen untersucht. Bei den Afferenzen handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um Axone benachbarter Schicht II/III Pyramidenzellen, aber auch um ascendierende Axonkollaterale von Schicht V Pyramidenzellen (Deuchars et al., 1994). Es ist zur Zeit noch unerforscht, ob sich die beobachteten Ergebnisse auf diese spezifischen synaptischen Verbindungen beschränken oder ob sie auch für andere corticale Verbindungen gelten. Im visuellen Cortex der Katze zeigen vertikale und horizontale synaptische Verbindungen zu Schicht II/III Pyramidenzellen unterschiedliche Übertragungseigenschaften (Yoshimura et al., 2000). Diese Differenzierung synaptischer Eigenschaften korreliert vermutlich mit den Funktionen vertikaler und horizontaler Verschaltungen und könnte mit unterschiedlichen Modifikationsmechanismen einhergehen.

Auch das Alter der Versuchstiere mag die Ergebnisse beeinflusst haben. Die Wahl des Alters (dritte bis vierte postnatale Woche) ist darin begründet, daß nicht die Entwicklungsplastizität sondern die synaptischen Veränderungen im adulten Tier untersucht werden sollten. Mit zunehmendem Alter läßt sich das Hirnschnittgewebe wegen erhöhter Dichte von Neuropil und Glia schlechter mit Nährlösung und Sauerstoff versorgen, und *patch-clamp* Ableitungen werden schwieriger.

Schließlich bleibt die Frage der Arealpezifität. Die Untersuchungen wurden im visuellen Cortex der Ratte durchgeführt. Kann die beobachtete Phasenabhängigkeit synaptischer Modifikationen während Oszillationen auch in anderen corticalen und subcorticalen Arealen erwartet werden? Hinweise, die dafür sprechen, kommen von Studien im Hippocampus der Ratte [*in vitro* (Huerta, Lisman, 1993), (Huerta, Lisman, 1995), *in vivo* (Hölscher et al., 1997)]. Die Plastizität von evozierten Feldpotentialen in CA1 wurde während cholinergen θ -Oszillationen (um 7 Hz) untersucht. Auch im Hippocampus der Ratte war die Polarität synaptischer Modifikationen abhängig von der Konditionierungsphase (LTP nach *Peak*-Konditionierung, Depotenzierung von zuvor potenzierten Feldpotentialen nach *Trough*-Konditionierung). Hinweise, die dagegen sprechen könnten, sind Ergebnisse von Doppelableitungen in Schicht II/III und Schicht V im somatosensorischen Cortex, die im Widerspruch zu den hier beschriebenen AP-Konditionierungsbefunden zu stehen scheinen. Dort wurde die

EPSP-AP Sequenzsensitivität synaptischer Plastizität in zwei synaptisch verbundenen Zellen untersucht. Ging die präsynaptische Aktivität (EPSP) der postsynaptischen (AP) voran, wurde LTP induziert (Egger et al., 1999), (Markram et al., 1997). Folgte die präsynaptische Aktivität (EPSP) der postsynaptischen (AP) wurde LTD induziert [(Markram et al., 1997) Abb. 1-5, Seite 15]. Da diese Untersuchungen jedoch in jüngeren, sich noch in der Entwicklung befindenden Tieren durchgeführt wurden, bleibt die Vergleichsmöglichkeit mit den hier vorliegenden Ergebnissen fraglich. Vor allem die Tatsache, daß die Sequenzsensitivität und nicht die Phasensensitivität während schnellen oszillatorischen Aktivitäten untersucht wurde, erschwert den Vergleich mit der vorliegenden Studie. Eine andere Studie ist besser zum Vergleich geeignet, da sie in älteren Tieren durchgeführt worden ist. Sie untersucht die EPSP-AP Sequenzsensitivität synaptischer Modifikationen in vertikalen corticalen Verbindungen zu Schicht II/III Pyramidenzellen im somatosensorischen Cortex. Die EPSP-AP Sequenz führte zu LTP, die AP-EPSP Sequenz zu LTD. Ein auffälliges Ergebnis der Studie waren die asymmetrischen Zeitfenster für die Induktion von LTP (um 10 ms) und LTD (um 200 ms), die eine deutliche Abschwächung von Synapsen mit unkorrelierten Aktivitäten zur Folge haben (Feldman, 2000). Diese Studie könnte einen Hinweis darauf liefern, daß vertikale und horizontale corticale Verbindungen unterschiedliche Mechanismen zur Evaluierung prä- und postsynaptischer Kohärenzen aufweisen. Aber auch in Feldmans Experimenten wurde die Sequenzsensitivität in einem langsamen Aktivitätsregime untersucht, ohne auf die zyklische Ambiguität während schneller Oszillationen einzugehen.

4.1.5 *Fehlende experimentelle Konfigurationen*

Einige experimentelle Konfigurationen wurden nicht untersucht, weil sie redundant waren oder keinen weiteren Informationsgewinn versprachen:

Experimente mit *Trough*-Konditionierung in APV und CCH wurden nicht durchgeführt, weil *Peak*-Konditionierungsexperimente in Anwesenheit von APV und CCH nie zur LTP sondern nur zur LTD Induktion führten (Abb. 3-15, Seite 62). Auch während der Applikation von Isoproterenol wurde die *Trough*-Konditionierungs-Konfiguration ausgespart, da die *Peak*-Konditionierung ausschließlich LTD induzierte (Abb. 3-13, Seite 60) und eine phasenabhängige Umkehrung der Plastizitätspolarität unwahrscheinlich erschien. Demnach wurde der Schwerpunkt auf aufschlußreichere

Experimente mit cholinergem Pharmakologie verlagert. Schließlich konnte aufgrund der nur partiellen LTP-Blokade nach *Peak*-Konditionierung in SCO und CCH nicht eindeutig erklärt werden, welche cholinergen Rezeptoren zusätzlich zu den muskarinischen Rezeptoren für die Phasensensitivität verantwortlich waren, sodaß die *Trough*-Konditionierung nicht weiter untersucht wurde.

4.2 NMDA-Rezeptoren und LTP

Ob NMDA-Rezeptoren eine Rolle bei der Induktion von LTP und LTD spielen, hängt von der untersuchten synaptischen Verbindung und vom Konditionierungsprotokoll ab (Artola, Singer, 1987), (Dudek, Bear, 1993), (Kirkwood et al., 1993), (Chistiakova et al., 1999), (Feldman, 2000). Durch Experimente mit NMDA-Rezeptor Blockade (APV) konnte die Beteiligung von NMDA-Rezeptoren an oszillatorisch induzierter Plastizität verdeutlicht werden. LTD war trotz NMDA-Rezeptor Blockade noch zu induzieren und scheint folglich von anderen Ca^{2+} -Quellen abzuhängen, z.B. von spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanälen (Castro-Alamancos et al., 1995) oder von metabotropen Glutamaterezeptoren (Oliet et al., 1997), (Huber et al., 1998). LTP hingegen konnte ohne NMDA-Rezeptor Aktivierung nicht induziert werden, unabhängig davon, in welchem Phasenwinkel konditioniert wurde und auch nicht, wenn CCH hinzugefügt wurde. Die Notwendigkeit der NMDA-Rezeptoren Aktivierung für LTP Induktion kann eine Erklärung dafür sein, warum LTP ausschließlich nach *Peak*-Konditionierung beobachtet wurde. Aufgrund der Depolarisation durch die positive Phase der Oszillation und durch die Koinzidenz von EPSP und zurücklaufendem AP ist es wahrscheinlich, daß eine effektivere und stärkere NMDA-Rezeptor Aktivierung in der *Peak*- als in der *Trough*-Konfiguration erzielt wird (Magee, Johnston, 1997), (Stuart, Häusser, 2001). Somit könnte die phasenabhängige Stärke der NMDA-Rezeptor Aktivierung während der OSZ-Konditionierung die phasenabhängige Polarität synaptischer Modifikationen bedingt haben.

4.3 Hebb'sche synaptische Modifikationen

Synaptische Modifikationen können auch unter Ausschluß präsynaptischer Aktivität durch starke postsynaptische Depolarisation induziert werden. Diese Nicht-Hebb'schen Modifikationen, die ohne die Assoziativität prä- und postsynaptischer Aktivitäten entstehen, können auf verschiedene Weisen erzielt

werden. Durch intrazelluläre Strominjektion wurden LTP im entorhinalen Cortex (postsynaptische rhythmische V_m Modulation, (Alonso et al., 1990) bzw. LTP und LTD im visuellen Cortex induziert [intrazellulärer Tetanus, (Volgushev et al., 1994), (Volgushev et al., 1997)]. In CA1-Hippocampus Zellen wurde durch antidrome axonale Stimulation LTD ausgelöst (Christofi et al., 1993), (Pockett et al., 1990). Schließlich konnten in CA1 durch gezielte Erhöhung des postsynaptischen Ca^{2+} LTP und LTD beobachtet werden [photolytische Ca^{2+} -Freisetzung, *Ca²⁺-uncaging*, (Neveu, Zucker, 1996)]. Im Gegensatz zu diesen ausschließlich postsynaptisch induzierten Modifikationen, haben die Experimente mit Kontroll-Oszillationen gezeigt, daß eine rein postsynaptische oszillatorische V_m Modulation in Schicht II/III Pyramidenzellen keine Plastizität zur Folge hat, wenn die präsynaptische Aktivität unterbunden ist. Somit sind die nach OSZ-Konditionierung resultierenden synaptischen Modifikationen assoziativ und entsprechen der Definition Hebb'scher Modifikationen.

4.4 Lokale Spezifität der synaptischen Modifikationen

Die synaptischen Modifikationen nach OSZ- und AP-Konditionierung waren häufig spezifisch und lokal auf die konditionierten Synapsen beschränkt. In 25 Fällen wurde keine heterosynaptische Veränderung beobachtet. Heterosynaptisches LTD trat in 24 Fällen auf. Nur einmal wurde heterosynaptisches LTP gemessen. Obwohl die Präsenz eines unkonditionierten Inputs im experimentellen Design einen weiteren Informationsgewinn darstellt, sollten die heterosynaptischen Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da die dendritische Topographie der synaptischen Eingänge in den untersuchten Schicht II/III Pyramidenzellen nicht bekannt ist. Darüberhinaus können akzidentelle Überlappungen der konditionierten und der unkonditionierten Synapsenpopulationen nicht ausgeschlossen werden. Das häufige Auftreten von heterosynaptischer LTD relativ zu LTP ist ein Indiz dafür, daß die Depolarisation und das intrazelluläre Ca^{2+} -Signal, welche zur LTD Induktion führen, leichter auf benachbarte unkonditionierte Synapsen einwirken können als die für LTP erforderlichen Signale. Diese LTD induzierenden Signale wurden im Hippocampus mit der Aktivierung von Inositol-Trisphosphat-(IP₃-)Rezeptoren in Verbindung gebracht, welche dendritische Ca^{2+} -Wellen durch die Freisetzung von Ca^{2+} aus dem Endoplasmatischen Reticulum generieren (Nakamura et al., 2000), (Nishiyama et al., 2000).

4.5 Neuromodulation synaptischer Modifikationen

4.5.1 Cholinerge Neuromodulation

Eine signifikante Phasenabhängigkeit oszillatorisch induzierter synaptischer Modifikationen konnte nur im geeigneten neuromodulatorischen Zustand, d.h. nur während cholinergischer Rezeptor-Aktivierung gemessen werden. Es ist bekannt, daß sich die Aktivierung cholinergischer Rezeptoren begünstigend auf die synaptische Plastizität auswirkt. Cholinerge Agonisten erhöhen die LTP Wahrscheinlichkeit in Schicht II/III Pyramidenzellen des visuellen Cortex der Ratte nach Stimulation vertikaler Afferenzen (Bröcher et al., 1992). In Hirnschnitten vom motorischen Cortex der Ratte wurde die Co-Aktivierung cholinergischer Afferenzen in Schicht I ausgenutzt, um die LTP Induktion in tangentialen Fasern der Schicht II/III Verbindungen zu erleichtern (Hess, Donoghue, 1999). Auch Untersuchungen im somatosensorischen Cortex der Ratte *in vivo* haben gezeigt, daß die Induktion und der Wiederabruf von synaptischen Modifikationen durch Acetylcholin moduliert werden (Shulz et al., 2000). Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde die OSZ-Konditionierung, die in Standard Ringer nur bedingt phasenabhängige Modifikationen auslöste, während cholinergischer Rezeptor-Aktivierung wiederholt. Durch die CCH Applikation erhöhte sich die Phasensensitivität oszillatorisch induzierter synaptischer Modifikationen: *Peak*-Konditionierung induzierte LTP und *Trough*-Konditionierung LTD. Zu klären bleibt die Frage, durch welche Mechanismen CCH diese klare phasenabhängige Trennung von LTP und LTD bewirkte. Da LTD nach *Peak*-Konditionierung nicht mehr auftrat, liegt die Vermutung nahe, daß CCH die LTP Induktion selektiv begünstigt hat, denn:

- CCH depolarisiert das dendritische Vm durch Hemmung spannungs- und Ca^{2+} -abhängiger K^+ -Kanäle (Nicoll et al., 1990). Dadurch kann es das Erreichen der LTP Schwelle erleichtern (Artola et al., 1990).
- CCH verbessert das Zurücklaufen somatischer APs in die Dendriten, indem es dem graduellen Amplitudenverlust schnell aufeinanderfolgender APs entgegenwirkt (Tsubokawa, Ross, 1997). Daraus resultieren eine effektivere dendritische Depolarisation und größere dendritische Ca^{2+} -Signale, die sich positiv auf die LTP Induktion auswirken.

- CCH aktiviert intrazelluläre IP₃-Rezeptoren, welche die Ca²⁺-Permeabilität des NMDA-Rezeptors hochregulieren (Markram, Segal, 1992) und die endogene Ca²⁺-Freisetzung erhöhen (Nakamura et al., 2000).

Die Synergie von dendritischer Depolarisation, effektiverem Zurücklaufen somatischer APs und erhöhtem intrazellulären Ca²⁺-Spiegel führt zur vermehrten Aktivierung von NMDA-Rezeptoren. Diese haben sich zwar für die Induktion von LTP, aber nicht von LTD als notwendig herausgestellt (Abb. 3-15, Seite 62). Da eine supralineare Aktivierung von NMDA-Rezeptoren nur in der *Peak*-Konfiguration erwartet wird (siehe Kapitel NMDA-Rezeptoren und LTP), könnte dies die klare phasenabhängige Trennung von LTP und LTD während cholinergischer Modulation erklären.

Die Voraussetzung der cholinergen Rezeptoraktivierung für die Phasenabhängigkeit synaptischer Modifikationen wurde durch die Applikation cholinergischer Rezeptor-Antagonisten, Scopolamin und Hexamethonium, bewiesen. Während der cholinergen Blockade konnte LTD erwartungsgemäß nur noch nach *Peak*- und nach *Trough*-Konditionierung induziert werden. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, daß die cholinerge Rezeptor-Aktivierung selektiv mit der LTP Induktion interferiert hat, ohne die LTD Induktion zu beeinflussen. Daß an anderen Synapsen im visuellen Cortex LTD von CCH verstärkt wird [vertikale Schicht IV Afferenzen auf Schicht II/III Pyramidenzellen, (Kirkwood et al., 1999)] verstärkt die Vermutung, daß die untersuchten Synapsen (horizontale Schicht II/III Afferenzen auf Schicht II/III Pyramidenzellen) einer spezifischen cholinergen Modulation unterliegen. In der Studie von Kirkwood et al. war LTD jedoch nur auszulösen, wenn NMDA-Rezeptoren aktivierbar waren. Vermutlich wegen verstärkter GABAerger Hemmung waren zusätzliche Ca²⁺-Quellen erforderlich. Das erklärt, daß in diesem Fall Carbachol die Induktion von LTD begünstigte. Diese differentielle Kontrolle der Plastizität intracorticaler versus thalamocorticaler synaptischer Eingänge eröffnet interessante funktionelle Aspekte der cholinergen Neuromodulation. In ihnen entscheidet die Aktivierung corticaler cholinergischer Rezeptoren über eine Gewichtung intrinsischer versus afferenter Informationsverarbeitung. Aus den vorliegenden Experimenten mit cholinergischer Pharmakologie geht hervor, daß die Aktivierung cholinergischer Afferenzen die Schwelle für die LTP Induktion bestimmt. Somit reguliert sie die Phasensensitivität

oszillatorisch induzierter synaptischer Modifikationen. An dieser Modulation sind muskarinische Rezeptoren beteiligt. Eine synergistische Beteiligung nikotinischer Rezeptoren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da LTP nach *Peak*-Konditionierung trotz muskarinischer Rezeptorblockade noch auslösbar war. Eine LTP-Fazilitierung durch Aktivierung nikotinischer Rezeptoren wurde vor kurzem im Hippocampus nachgewiesen (Ji et al., 2001).

4.5.2 Noradrenerge Neuromodulation

Im Gegensatz zu den entscheidenden Effekten cholinergischer Modulation auf oszillatorisch induzierte synaptische Plastizität konnte durch noradrenerge Modulation, insbesondere durch die Aktivierung *beta*-adrenerger Rezeptoren, eine verstärkte Phasensensitivität synaptischer Modifikationen nicht beobachtet werden. In Anwesenheit des *beta*-adrenergen Rezeptoragonisten Isoproterenol wurde nach *Peak*-Konditionierung ausschließlich LTD induziert. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu einer vorigen Studie (Bröcher et al., 1992), in der sich die *beta*-adrenerge Rezeptoraktivierung begünstigend auf die LTP Induktion auswirkte. Da es sich jedoch um Veränderungen des vertikalen synaptischen Inputs auf Schicht II/III Pyramidenzellen¹⁶ handelte, können beide Studien nicht unmittelbar gegenübergestellt werden. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, daß die noradrenerge Rezeptor-Aktivierung die LTP Induktion zugunsten der LTD Induktion unterdrückt hat. Der Unterschied zur cholinergen Modulation könnte zum Einen darauf beruhen, daß verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden für die Induktion von LTP bzw. LTD verantwortlich sind. *Beta*-adrenerge Rezeptoren aktivieren die Adenylatzyklase, während der LTP-begünstigende Effekt von Carbachol höchstwahrscheinlich auf der Aktivierung der Phospholipase C- und IP₃-Kaskade beruht. Zum Anderen bewirkte Carbachol und nicht Isoproterenol eine V_m Depolarisation. Daher konnte die für die LTP Induktion erforderliche starke postsynaptische Depolarisation und der damit verbundene Ca²⁺-Einstrom nur während cholinergischer Rezeptoraktivierung erreicht werden.

Wie bereits erwähnt, kann Acetylcholin (Buhl et al., 1998) *gamma*-Oszillationen im Cortex hervorrufen. Es liegen zur Zeit jedoch keine Befunde darüber vor, ob ein noradrenerger Impuls allein ausreicht, um corticale Zellen in schnelle oszillatorische

¹⁶ Stimulation der weißen Substanz

Aktivität zu versetzen. Dieser differenzierte Effekt unterschiedlicher Neuromodulatoren auf Hebb'sche Plastizität in corticalen Horizontalverbindungen eröffnet einen weiteren funktionellen Aspekt der Neuromodulation. Die Aktivierung modulatorischer Rezeptoren kann offenbar die Koinzidenzsensitivität von Neuronen modulieren. Damit entscheidet sie über die Inzidenz und Polarität der resultierenden synaptischen Modifikationen.

4.6 Rolle der oszillatorischen V_m Modulation

Die OSZ-Konditionierungsexperimente während cholinergischer Rezeptoraktivierung haben gezeigt, daß die Polarität synaptischer Modifikationen von der Phasenlage der afferenten Stimulation zur postsynaptischen oszillatorischen V_m Modulation abhängt. Diese Phasensensitivität synaptischer Modifikationen war nur gegeben, wenn das V_m durch Injektion eines sinuswellenförmigen Stroms oszillatorisch moduliert wurde. Sie wurde dagegen nicht beobachtet, wenn die APs durch kurze depolarisierende Strompulse (AP-Konditionierung) evoziert wurden. Dieser Unterschied belegt, daß die unterschwellige postsynaptische V_m Modulation eine entscheidende Rolle für die Koinzidenzevaluation oszillatorischer prä- und postsynaptischer Aktivitäten spielt. Die oszillierenden Ströme müssen eine effektivere dendritische Depolarisation bewirken als die kurzen Strompulse. LTP wurde ausschließlich im ersten Fall induziert. Es ist zu erwarten, daß die niedrigerfrequenten V_m Oszillationen effektiver als die höherfrequenten kurzen Pulse propagieren, weil die dendritische Fortleitung Tiefpaß-Eigenschaften aufweist. Die stärkere dendritische Depolarisation kann das Zurücklaufen somatischer APs in den Dendritenbaum bis zu den relevanten postsynaptischen Stellen verbessern. Das fördert wiederum den dendritischen Ca^{2+} -Einstrom durch NMDA-Rezeptoren und spannungsabhängige Rezeptoren (Larkum et al., 1999), (Stuart, Häusser, 2001).

Vermutlich heben die rhythmischen V_m Hyperpolarisationen während der OSZ-Konditionierung die Inaktivierung spannungsabhängiger Na^+ - und Ca^{2+} -Kanälen auf. Somit können sie sowohl das Zurücklaufen somatischer APs als auch den Ca^{2+} -Einstrom erleichtern.

Aus den unterschiedlichen Ergebnissen nach OSZ- und nach AP-Konditionierungen kann geschlossen werden, daß das Muster unterschwelliger postsynaptischer Aktivität einen entscheidenden Einfluß auf die Evaluierung und die Regulierung synaptischer Gewichte ausübt.

Somit darf angenommen werden, daß phasenabhängige synaptische Modifikationen corticaler Verbindungen auch im Regime schneller oszillatorischer Aktivität im *gamma*-Frequenzbereich möglich sind. Solche Aktivitätsphasen treten vorwiegend im wachen, aufmerksamen und lernbereiten Gehirn auf. Dies legt die Annahme nahe, daß den beobachteten synaptischen Modifikationen eine physiologische Rolle bei Lernprozessen zukommt. Eine zeitliche Verschiebung der afferenten Eingänge gegenüber der postsynaptischen Oszillationen um weniger als das durchschnittliche Entladungsintervall führt im geeigneten neuromodulatorischen Zustand zu einem Polaritätswechsel der synaptischen Modifikationen. Der Phasenwinkel der afferenten Aktivität zur Oszillation entscheidet demnach, welche präsynaptischen Zellen funktionell an das postsynaptische Neuron gebunden und welche Zellen abgekoppelt werden. Maßgeblich an dieser Phasensensitivität beteiligt sind NMDA-Rezeptoren, die als Synergie- oder Koinzidenzdetektoren fungieren können. Sie zu aktivieren, war entscheidend für die Induktion synaptischer Potenzierung. Denn nur die NMDA-Rezeptoren können die Relationen zwischen oszillatorischer V_m Modulation und zeitlicher Koinzidenz von EPSP und postsynaptischer Depolarisation auswerten. Die beobachtete Phasensensitivität synaptischer Modifikationen in schnell oszillierenden Zellen läßt den Schluß zu, daß sich neuronale Ensembles als Funktion der Phasenlage von oszillatorischen Erregungsmustern bilden, verfeinern oder auflösen. Wie schnell diese Prozesse *in vivo* ablaufen und ob sie reversibel sind, wäre in weiterführenden Experimenten *in vitro* und *in vivo* zu klären.