

Neuronale Aktivität in primären sensorischen Arealen des Cortex ist geprägt durch raumzeitliche Muster, welche vor allem als Resultat der Repräsentation physikalischer Stimulusparameter (Bottom-up) in sogenannten topographischen Karten verstanden werden. Auf der Ebene des primären sensorischen Cortex konvergieren afferente thalamocorticale Feedforward-Projektionen mit lokalen, wie weitreichenden intracorticalen Schaltkreisen sowie rekurrenten cortico-fugalen Feedback-Schaltkreisen. Des Weiteren weisen experimentelle Befunde darauf hin, dass die topographisch geprägten Muster in spezifische Kontext-abhängige, verhaltensadaptierte oder lerninduzierte corticale Prozessierungen (Top-down) eingebunden sind. Dabei konnte die funktionelle Rolle dieser Subsysteme zur Integration der Bottom-up- und Top-down-Prozessierungen bislang nur schwer auf die Funktionsweise der Mikroarchitektur corticaler Netzwerke abgebildet werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde durch Kombination verschiedener Methoden, wie Elektrophysiologie, Pharmakologie, Elektrostimulation und Verhaltensanalysen, die Konvergenz und Integration dieser Prozesse auf der Ebene thalamocorticaler und intracorticaler funktioneller Mikroschaltkreise untersucht. Die Arbeit gliedert sich dazu in drei Hauptteile. Die Experimente wurden alle am primären auditorischen Cortex von Mongolischen Wüstenrennmäusen (*Meriones unguiculatus*) durchgeführt. Im ersten Teil wurde die corticale Verarbeitung physikalischer Reizparameter auf der Ebene der funktionellen Mikroarchitektur thalamocorticaler und intracorticaler Projektionssysteme untersucht. Dazu wurde die Ableitung hoch aufgelöster laminarer Strom-Quellen-Dichte-Verteilungen (CSD) nach Stimulation mit Reintönen variierender spektraler Distanz zur Bestfrequenz (BF) des Ableitortes kombiniert mit einer reversiblen pharmakologischen corticalen Deaktivierung sowie einer neuartigen Form der Residualanalyse. Dabei wurden die unterschiedlichen Beiträge der thalamocorticalen Bottom-up-Projektionen sowie der intracorticalen Eingänge zur spektralen Integration beschrieben. So konnte ein Mechanismus aufgedeckt werden, welcher eine raumzeitlich hoch präzise Integration thalamocorticaler und horizontaler, interkolumnärer Eingänge nach Stimulation mit Frequenzen nahe der BF erlaubt, wo die Überlappung spektraler Eingang aus beiden Systeme am stärksten ist. Die Vorteile der CSD-Analyse neuronale Aktivität auf der Ebene der funktionell-anatomischen Organisation corticaler Mikroschaltkreise abzubilden, erlaubte die Ergebnisse dieser Arbeit und bisherige widersprüchliche Befunde zu einem konzeptuellen Modell der spektralen Integration im primären auditorischen Cortex zu vereinen. Im zweiten Teil wurden die verschiedenen Subsysteme der corticalen Schaltkreise durch schichtspezifische intracorticale Mikrostimulation (ICMS) selektiv aktiviert. Durch die gleichen methodischen Ansätze konnte gezeigt werden, dass, entgegen kürzlich publizierter Befunde, elektrische Stimulation die cortico-corticale Signalweiterleitung nicht per se durch Blockieren der lokalen Prozessierung unterbricht. Während dies nach Stimulation in den supragranulären Schichten tatsächlich der Fall war, erlaubte die ICMS in granulären und infragranulären Schichten eine polysynaptische intracorticale Weiterleitung. Des Weiteren konnte durch selektive Aktivierung der infragranulären Ausgangs-Schichten im Cortex und der dort entspringenden corticothalamischen Feedback-Projektionen ein direkter exzitatorischer und lokaler rekurrenter corticothalamischer Schaltkreise nachgewiesen werden. Die Existenz eines solchen lokalen rekurrenten überschweligen Schaltkreises zwischen Cortex und Thalamus wurde seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Zuletzt wurden die zuvor entwickelten Stimulationsstrategien zur differenziellen Rekrutierung der unterschiedlichen Projektionssysteme in einem Verhaltensexperiment als konditionierte Stimuli genutzt. Eine psychometrische Analyse der Detektionsleistung zeigte, dass die Generierung elektrisch evozierter Perzepte maßgeblich einer Rekrutierung der zuvor beschriebenen lokalen rekurrenten corticothalamischen Schaltkreise zu Grunde lag. Damit konnte nachgewiesen werden, dass ein neuer, bislang nicht vorgeschlagener Schaltkreis an der Vermittlung perzeptueller Effekte nach intracorticaler Mikrostimulation beteiligt ist, was Implikationen für alle vorherigen und zukünftigen Studien hat, welche durch ICMS evozierte Verhaltens Effekte untersuchen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit betonen, dass neuronale Dynamiken eine präzise raumzeitliche Integration afferenter Bottom-up-Information und intracorticaler Prozessierungen erlauben, welche die Generierung von perzeptuell bedeutungsrelevanten raumzeitlichen Mustern in corticalen Netzwerken bilden. Hierbei spielt die lokale Wiedereinführung („re-entrance“) neuronaler Informationen in die intrakolumnäre Prozessierung über rekurrente corticothalamische Schleifen eine wichtige Rolle für die Bereitstellung neuronale Signale, welche die Auslese durch globalere horizontale intraareale sowie interareale Prozessierungssysteme begünstigt. Eine solche funktionale „orthogonale“ Trennung der vertikalen, lokalen Prozessierung und nachgeschalteter weitreichender lateraler Feedforward-Aktivierungen verhindert möglicherweise eine Interferenz der corticalen Eingangs-Informationen und der folgenden Integrations- und Auslese-Mechanismen. Eine solche Form der topologischen Organisation corticaler Schaltkreise, welche sich von klassischen topographischen Bottom-up-Repräsentationen unterscheidet, ermöglicht es, die kognitiven Grundlagen der Perzeption auf der Ebene primärer corticaler Mikroschaltkreise besser zu verstehen.

Neuronal activity in primary sensory cortex is manifested in spatiotemporal patterns, which predominantly reflect map representations of physical stimulus properties (bottom-up) in so-called topographic maps. On a primary cortical level, afferent thalamocortical projections converge with local and long-distant intracortical microcircuits, as well as recurrent corticofugal feedback circuits. Further, recent research suggests that these spatiotemporal map-based patterns also reflect specific context-dependent, adaptable or learning-induced cortical demands (top-down). The functional role of the aforementioned subsystems for bottom-up- and top-down-processing has been hardly related to the underlying architecture of the cortical microcircuits.

In this work, a combination of methods, including electrophysiology, pharmacology, microstimulation and behavioural analysis, was used to investigate the convergence and integration of both processes of the involved thalamocortical and intracortical microcircuits. For this purpose, the work consists of three major parts. All experiments were conducted in the primary auditory cortex of Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). The first investigated the contributions of sensory information from afferent feedforward thalamocortical projection systems and convergent intracortical microcircuits. To this aim, high-density recordings of laminar current-source-density (CSD) distributions after stimulation with pure tones of systematically varied spectral distance to the best frequency (BF) represented at the measurement site, have been combined with pharmacological silencing of cortical activity and analysis of the relative residual of the CSD waveform. This approach has allowed identification of different feedforward thalamocortical or intracortical contributions to spectral integration. The quantitative analysis of the interaction of both input systems at various spectral distances from the BF uncovered a mechanism of temporally highly precise integration of both inputs in the close spectral neighbourhood of the BF, where the spectral overlap between thalamocortical and intracortical input is maximal. Combined with the advantage of CSD analysis to relate neuronal activity to the laminar organization of the cortical microcircuitry, this allowed the development of a conceptual framework for spectral integration in primary auditory cortex that can unify previously conflicting models of spectral integration. In a second part, the different subsystems were selectively activated by using layer-specific intracortical microstimulation (ICMS). Using the same methods, it could be demonstrated, in contrast to recent studies, that electrical stimulation does not disrupt cortico-cortical signal propagation by silencing the output of the cortical microcircuits per se. While activation of supragranular cortical layers by ICMS did indeed lead to suppression of cortical processing, stimulation of granular and infragranular cortical layers did not lead to a disruption of subsequent cortico-cortical signal propagation. Furthermore, the selective activation of the infragranular output layers evoked a re-entrant activation of cortex via thalamus. The existence of such local driving loops between sensory cortex and thalamus has been debated controversially on theoretical grounds for more than a decade. At last, the layer-specific stimulation protocols, activating different intracortical or subcortical projection systems, served as conditioned stimuli in a behavioural detection task. By analysis of detection performance it could be shown that recruitment of recurrent corticothalamic feedback loops most effectively contributed to signal detection demonstrating their functional relevance in perception. Hence, it could be demonstrated that a new pathway, not previously proposed, mediates the perceptual effects of intracortical microstimulation, which is critical for all previous and future studies employing ICMS for evoking behavioural effects.

These results emphasize the precise spatiotemporal integration of bottom-up information and intracortical processing and highlight the importance of their dynamic interaction for the generation of perceptually relevant spatiotemporal activity patterns in cortical microcircuits. In this framework, local re-entry of information into intracolumnar processing by recurrent corticothalamic feedback loops provided neural signals suitable for a read-out by more global intra-regional and cross-regional cortical feedforward processing systems. Such an "orthogonal" separation of local vertical processing and subsequent large scale lateral interactions might prevent interference between cortical input and subsequent read-out- and integration-mechanisms. Hence, such a topological organization of cortical networks, which though differ from classical topographical map-based representations, allows us to get a better understanding of the cognitive fundamentals of perception on the basis of the cortical microcircuitry.