

Université de Montréal

Évaluation aux potentiels évoqués visuels
des voies magnocellulaire et parvocellulaire
au cours du développement

par
Benoît Hammarrenger

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Ph.D.
en psychologie recherche et intervention
option neuropsychologie clinique

mai 2003

© Benoît Hammarrenger, 2003



BF

22

U54

2003

v.023

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Évaluation aux potentiels évoqués visuels
des voies magnocellulaire et parvocellulaire
au cours du développement

présentée par :

Benoît Hammarrenger

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Jean-Paul Guillemot, Ph.D.
Président-rapporteur

Franco Lepore, Ph.D.
Directeur de recherche

Marie-Sylvie Roy, Ph.D.
Codirectrice de recherche

Hugo Théorêt, Ph.D.
Membre du jury

Louis Richer, Ph.D.
Examineur externe

Tony Leroux, Ph.D.
Représentant du doyen de la FES

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Le système visuel humain, dans sa portion rétino-corticale, est divisé en au moins deux voies anatomiquement et fonctionnellement distinctes : les voies magnocellulaire (M) et parvocellulaire (P). L'objectif de cette thèse était d'évaluer le développement fonctionnel dissocié des voies M et P au cours de la première année de vie. Pour ce faire, nous avons d'abord élaboré un protocole d'investigation qui a fait ressortir chez l'adulte (n=8), l'activité dissociée des voies M et P aux potentiels évoqués visuels (PEV). Nous avons ensuite appliqué ce même protocole à des nouveaux-nés normaux (n=52) afin d'évaluer le développement normal de ces voies après la naissance. Enfin, nous avons évalué de la même façon le développement des voies visuelles M et P chez de grands prématurés (n=55, gestation ≤ 30 semaines, poids ≤ 1500 g), au cours de la première année post-terme. Tous les sujets étaient normaux et exempts de toute pathologie oculaire ou visuelle, et de tout trouble neurologique connu. Des réseaux sinusoïdaux achromatiques leurs étaient présentés en renversement de phase et selon plusieurs conditions, définies par le niveau de contraste et la fréquence spatiale. Les PEV étaient enregistrés en Oz.

Chez l'adulte, l'analyse des PEV a démontré que les composantes N1 et P1 réagissent différemment au contraste et à la fréquence spatiale. Cette analyse nous a permis de lier la composante N1 à l'activité sous-jacente de la voie neuronale P, alors que la composante P1 fut liée à l'activité de la voie M. Chez l'enfant né à terme, la composante P1 apparaît plus rapidement après la naissance

et atteint maturité plus rapidement en amplitude au cours de la première année de vie que la composante N1. Ces résultats furent interprétés comme le reflet d'une maturation rapide de la voie M après la naissance, contrairement à une maturation plus tardive et prolongée de la voie P au cours de cette période. Les enfants prématurés quant à eux accusaient un retard de maturation principalement au niveau de l'amplitude de la composante P1. Il semblerait donc qu'une grande prématurité affecte de façon aversive le développement du système visuel, mais que cet effet est limité à la voie M.

MOTS CLÉS :

PEV, maturation visuelle, développement visuel, voie M, voie P, vision, prématurité, nouveaux-nés, corps genouillé latéral.

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

The visual system, in its retino-cortical portion, is divided in at least two functionally and anatomically distinct pathways : the magnocellular (M) and parvocellular (P) pathways. The aim of this thesis was to assess the dissociated functional development of those M and P pathways during the first year of life. For doing so, we first elaborated an assessment protocol which allowed us to point out the dissociated activity of the two pathways on the visual evoked potentials (VEPs) among adults (n=8). We then used this same protocol with a population of normal newborn infants (n=52), in order to evaluate the normal development of M and P pathways during the first year of life. Finally, we were able to evaluate the M and P development among preterm infants (n=55, gestation ≤ 30 weeks, birth weight ≤ 1500 g) during their first post-term year. All subjects were normal and free of any known ocular, visual or neurological pathology. Achromatic sine-wave gratings were presented to the subjects in phase-reversal. Those gratings were varied in contrast and spatial frequency. VEPs were recorded at Oz.

Among adults, the VEP analysis revealed that the N1 and P1 component had different dependence to contrast and spatial frequency. This analysis led us to the conclusion that the N1 component is the manifestation of the underlying P pathway activity, while the P1 component carries the signature of the M pathway. Fullterm infants showed that after birth, the P1 component appears sooner and follows a faster maturation course than the N1 component. Those results were

interpreted as reflecting a faster maturation of the M pathway after birth, as opposed to a late and prolonged maturation of the P pathway during this period. As for preterm infants, it was found that the P1 amplitude (principally) accrued a developmental lag throughout the first post-term year. We conclude that an important prematurity acts as an adverse effect on the developing visual system, but it also appears that this effect is limited to the M pathway.

KEY WORDS :

Magnocellular pathway, parvocellular pathway, visual streams, visual evoked potentials, VEPs, very low birth weight, infants, visual development, visual maturation, preterm.

TABLE DES MATIÈRES

Identification du jury	ii
Résumé en français	iii
Résumé en anglais	v
Table des matières	vii
Liste des tableaux	xi
Liste des figures	xii
Liste des abréviations	xiv
Dédicace	xv
Remerciements	xvi

INTRODUCTION GÉNÉRALE 1

1. LE SYSTÈME VISUEL	4
1.1. <i>Macroanatomie</i>	4
1.2. <i>Microanatomie</i>	7
1.3. <i>Deux voies distinctes</i>	11
2. DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME VISUEL	14
3. PRÉMATURITÉ ET SYSTÈME VISUEL	17
4. MÉTHODE DES POTENTIELS ÉVOQUÉS VISUELS (PEV)	19
4.1. <i>Description</i>	19
4.2. <i>Stimulation</i>	19
4.3. <i>Avantages de la méthode</i>	21
4.4. <i>Analyse</i>	22
5. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	24
5.1. <i>Première étude</i>	24
5.2. <i>Deuxième étude</i>	26
5.3. <i>Troisième étude</i>	27
RÉFÉRENCES	29

CHAPITRE PREMIER :	
CONTRAST DEPENDENCY OF VEPs AS A FUNCTION OF SPATIAL	
FREQUENCY: THE PARVOCELLULAR AND MAGNOCELLULAR	
CONTRIBUTIONS TO HUMAN VEPs	36

ABSTRACT	38
KEY WORDS	38
1. INTRODUCTION	39
2. METHOD	43
2.1. <i>Observers</i>	43
2.2. <i>Apparatus</i>	43
2.3. <i>Stimuli</i>	43
2.4. <i>Procedure</i>	44
2.5. <i>Recording</i>	44
2.6. <i>Data analysis</i>	45
3. RESULTS	46
4. DISCUSSION	48
4.1. <i>Relationship across spatial frequencies</i>	51
ACKNOWLEDGMENTS	54
REFERENCES	55
FIGURE CAPTIONS	63

CHAPITRE SECOND :	
MAGNOCELLULAR AND PARVOCELLULAR DEVELOPMENTAL	
COURSE IN INFANTS DURING THE FIRST YEAR OF LIFE	67

ABSTRACT	69
KEY WORDS	69
1. INTRODUCTION	70
2. METHODS	74
2.1. <i>Subjects</i>	74
2.2. <i>Apparatus and stimuli</i>	74

2.3. <i>Procedure</i>	75
2.4. <i>Data analysis</i>	76
3. RESULTS	76
4. DISCUSSION	79
ACKNOWLEDGMENTS	83
REFERENCES	84
FIGURE CAPTIONS	91
TABLE CAPTION	95

CHAPITRE TROISIÈME :
DEVELOPMENTAL DELAY AFFECTING THE MAGNOCELLULAR
PATHWAY IN VERY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM INFANTS **96**

ABSTRACT	98
KEY WORDS	99
1. INTRODUCTION	100
2. METHODS	103
2.1. <i>Subjects</i>	103
2.2. <i>Stimulation and recordings</i>	105
2.3. <i>Data analysis</i>	105
3. RESULTS	106
4. DISCUSSION	109
ACKNOWLEDGMENTS	116
REFERENCES	117
FIGURE CAPTIONS	131
TABLES	137

1. RETOUR SUR LES RÉSULTATS	141
2. DISCUSSION	143
2.1. <i>Importance de l'évaluation dissociée des voies M et P</i>	143
2.2. <i>Les fonctions holistiques d'abord</i>	144
2.3. <i>Une maturation adaptée</i>	145
2.4. <i>Périodes critiques du système visuel</i>	147
2.5. <i>L'inné vs l'acquis</i>	149
2.6. <i>L'amplitude, la mal-aimée...</i>	151
3. LIMITATIONS	152
3.1. <i>Temps de conduction des neurones M et P</i>	152
3.2. <i>Immaturité optique</i>	153
3.3. <i>Données normatives d'amplitude</i>	155
3.4. <i>Deux voies, trois sommets?</i>	156
4. UNE TROISIÈME VOIE RÉTINO-CORTICALE	156
5. VOIES À VENIR	159
5.1. <i>Ésotropie infantile, amblyopie et thérapie par occlusion</i>	159
5.2. <i>Vieillesse des voies visuelles M et P</i>	163
5.3. <i>Où? Quoi? Comment?</i>	165
5.4. <i>Prématurité, la suite</i>	169
6. CONCLUSION	169
RÉFÉRENCES	171

LISTE DES TABLEAUX**CHAPITRE SECOND**

Table I

Mean values for N1 and P1 latencies measured in 8 normal adults. 95

CHAPITRE TROISIEME

Table I

Details of the age groups composition. 137

Table II

Results of the ANOVA for the principal effect of status at birth
(preterm or fullterm). 138

Table III

Results of the log-linear analysis for the principal effect of status at
birth (preterm or fullterm). 139

LISTE DES FIGURES

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Figure 1 : Macroanatomie du système visuel.	5
Figure 2 : Illustration du traitement controlatéral des champs visuels.	6
Figure 3 : Corps genouillé latéral (singe).	13
Figure 4 : Calcul de l'amplitude de P1 par la méthode « sommet-à-sommet ».	23
Figure 5 : Calcul de l'amplitude de N1 et P1 par la méthode « sommet à la base ».	24

CHAPITRE PREMIER

Figure 1 : Phase-reversal VEPs for one subject at a low (0.8 c deg^{-1}) and a high (8 c deg^{-1}) spatial frequency, over the range of contrasts tested.	64
Figure 2 : Mean amplitudes ($\pm 1 \text{ S.E.}$) of P1 (solid circles) and N1 (open circles), for the eight subjects, as a function of contrast for each of the six spatial frequencies tested.	65
Figure 3 : Mean amplitudes ($\pm 1 \text{ S.E.}$) of P1 (solid circles) and N1 (open circles), for the eight subjects, as a function of spatial frequency for six of the contrasts tested.	66

CHAPITRE SECOND

Figure 1 : Examples of PVEPs waveforms recorded at different post-natal ages.	92
Figure 2 : Amplitude of the P1 (filled dots) and N1 (open dots) components of the PVEPs as a function of the post-natal age for the 4 contrasts tested at both spatial frequencies.	93

Figure 3 : Latency of the P1 (filled dots) and N1 (open dots) components of the PVEPs as a function of the post-natal age for the 4 contrasts tested at both spatial frequencies.	94
---	----

CHAPITRE TROISIÈME

Figure 1 : Mean amplitudes (± 1 S.D.) of the N1 component as a function of age for preterm and fullterm infants.	133
Figure 2 : Mean amplitudes (± 1 S.D.) of the P1 component as a function of age for preterm and fullterm infants.	134
Figure 3 : Mean latencies (± 1 S.D.) of the N1 component as a function of age for preterm and fullterm infants.	135
Figure 4 : Mean latencies (± 1 S.D.) of the P1 component as a function of age for preterm and fullterm infants.	136

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABRÉVIATIONS FRANÇAISES

IT :	Aire inféro-temporale
M :	Magnocellulaire
MT :	Aire temporale médiane
P :	Parvocellulaire
PO :	Aire pariéto-occipitale
PEV :	Potentiels évoqués visuels
V1 :	Aire visuelle primaire
V2 :	Aire visuelle 2

ABRÉVIATIONS ANGLAISES

LGN :	Lateral geniculate nucleus
M :	Magnocellular
OKN :	Optokinetic nystagmus
P :	Parvocellular
PVEPs :	Patterned visual evoked potentials
VEPs :	Visual evoked potentials
VLBW:	Very low birth weight

Je dédie cette thèse à ceux qui n'auront pas eu
la chance que j'ai eue de réaliser leur rêve professionnel

À tous ceux qui grandissent dans la guerre ou la misère

À tous ceux qui sont nés au mauvais moment,
dans le mauvais pays, le mauvais quartier,
ou la mauvaise famille

À tous ceux dont le talent restera muet...

REMERCIEMENTS

Je dois tout d'abord remercier tous les parents qui ont bien voulu participer à nos études à l'Hôpital Sainte-Justine. Merci de m'avoir accordé votre confiance, merci pour votre dévouement.

Merci aussi à Lucie Couturier, infirmière à l'Hôpital Sainte-Justine. Ton aide pour le recrutement et l'évaluation des sujets fut précieuse. Merci pour tant de disponibilité et pour tant de dévouement gratuit à ma cause. Tu en as fait beaucoup plus que ce qui était nécessaire!

Merci à mes collègues Sarah et Mélanie. Vous avez été impliquées dans toutes les parties de la recherche, il y a donc une partie de cette thèse qui vous appartient! Merci aussi pour votre agréable compagnie.

Merci à Sylvie Belleville qui m'a enseigné le cours de Neuropsychologie Humaine. Jusqu'à ma troisième année de baccalauréat, je comptais me diriger en psychodynamique aux études supérieures. Heureusement, j'ai tellement aimé le cours de Madame Belleville que celui-ci m'a convaincu de réorienter ma carrière à ma dernière année de bac!

Je dois beaucoup à Dave Ellemberg, qui a bien voulu m'enseigner les rudiments de la recherche alors que j'étais aux études pré-graduées. Merci Dave pour ton temps, pour tes connaissances, pour les bons moments en Floride et en Turquie, merci pour ton amitié.

Un grand merci à Franco Leporé qui m'a dirigé tout au long de mes travaux. Merci pour ta confiance, merci de m'avoir ouvert toutes les portes (enseignement, congrès, stage à l'étranger) afin d'enrichir au maximum mes années de doctorat. Et au-delà de la science, merci pour ton amitié. Merci aussi à ma co-directrice Marie-Sylvie Roy, merci de m'avoir alloué toutes les ressources nécessaires afin

de mener à bien mes recherches, merci de m'avoir intégré à un grand nombre de conférences qui furent stimulantes et qui ont contribué à me faire connaître.

Merci à d'autres collaborateurs essentiels à cette thèse : Jean-Paul Guillemot, merci pour tes conseils scientifiques, mais surtout merci pour ce mémorable congrès en Floride... Merci aussi à Dr Orquin. Merci pour votre disponibilité et pour votre inlassable travail de recrutement.

Merci à Sébastien, Sébastien, Patrick, Patrick et Marc-André, des amis que j'ai depuis si longtemps et pour encore si longtemps! Quand j'y repense, on en a fait des affaires ensemble!!

Merci à Isabelle, Stéphanie, Annie et Michel. Vous êtes des amis de qualité. Je suis privilégié de vous connaître, je suis riche de votre amitié.

Merci à ceux qui m'ont accompagné à travers les aléas du doctorat. Annie, Annie, Steve, Jean-François, Julie et Armando, merci de m'avoir rendu ces années tellement agréables! Traverser un doctorat est une épreuve, le traverser avec vous fut un plaisir.

Merci à Salima, mon amoureuse. Ton dévouement et ta présence pour moi sont inestimables. Si la bonté, la douceur, la bonne humeur et la candeur avaient un nom, ils porteraient le tien.

Et puisque l'on réserve toujours les plus importants pour la fin, j'aimerais remercier chaleureusement mes parents. Merci Maman pour ta douceur, pour ta tendresse et pour toutes les attentions que toi seule sait offrir. Merci Papa pour ton inébranlable droiture, pour la force de tes convictions, et pour le modèle que tu as été à mes yeux. Merci à vous deux pour votre incalculable et inestimable dévouement depuis plus de 27 années. Merci enfin pour vos si nombreux témoignages de fierté à mon égard.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

« L'œil ne voit que la surface des choses, ne t'y fie pas »

- Obi Wan Kenobi, dans 'La Guerre des Étoiles'

Malgré ces paroles de grande sagesse issues des héros de mon enfance, force est de constater que la vision fut au cours des siècles, l'un des systèmes les plus étudiés de notre anatomie. Les plus grands noms de l'Histoire s'y sont attardés : Aristote (-384 à -322) fit la première expérience rapportée de décomposition de la lumière, en la faisant passer à travers un morceau de verre jaune, puis à travers un morceau de verre bleu. Il observa la résultante de couleur verte, et en tira la conclusion que celle-ci résultait du mélange du bleu et du jaune. Les philosophes Euclide (3^e s. av J.C.) et Platon (-428 à -348) émirent quant à eux la théorie selon laquelle l'œil émettrait un rayon de lumière pour éclairer les objets afin de percevoir ceux-ci. Ce n'est que beaucoup plus tard qu'un autre grand philosophe, Alhazen (965-1040), rejeta définitivement cette théorie, qu'il remplaça par l'idée que la lumière provenait plutôt directement de tous les points de l'objet, en ligne droite, jusqu'à l'œil. En observant le passage de la lumière à travers différents milieux, il fut aussi à même de décrire les lois de la réfraction. Par la suite, au cours de la Renaissance, le très créatif Léonard de Vinci (1452-1519) inventa la première méthode histologique pour l'étude de l'œil :

« Dans l'anatomie de l'oeil pour bien voir à l'intérieur sans reperdre son humeur on doit mettre l'oeil entier dans un blanc d'oeuf et le faire bouillir. Lorsqu'il est devenu ferme, il faut couper l'oeuf et l'oeil de part en part de façon à ce que la moitié inférieure ne se renverse pas. »

Grâce à un esprit de déduction et d'extrapolation hors du commun, il postula ensuite pour la première fois la théorie ondulatoire de la lumière (sans pouvoir néanmoins la démontrer). Comme la pierre lancée dans l'eau émet une série d'ondes concentriques s'éloignant du centre, De Vinci postule que chaque objet diffuse lui-même sa propre lumière, en cercles d'ondes concentriques, et qu'il remplit ainsi l'air environnant d'une multitude de ses images. René Descartes (1596 - 1650) dans *La Dioptrique*, fut le premier à suggérer la correspondance point-à-point des projections de la rétine au cerveau (selon lui sur la paroi des ventricules). Finalement, le grand physicien Isaac Newton (1642-1727) s'intéressa à son tour à l'optique : il démontra notamment que la lumière blanche est composée de plusieurs ondes de couleurs différentes, invisibles lorsqu'elles sont mélangées.

Ce bref et certes incomplet aperçu historique¹ démontre l'importance qu'a revêtu la vision au yeux des grands penseurs de l'Histoire. D'énormes progrès technologiques au cours du dernier siècle ont permis une compréhension beaucoup plus approfondie du système visuel, notamment au niveau cellulaire et au niveau neurofonctionnel. Ainsi, ce système demeure aujourd'hui à la fois l'un des mieux compris et l'un des plus étudié du système nerveux.

¹ Cet aperçu historique fut inspiré des sites internet suivants :

- Site du School of Social Sciences, University of California Irvine : http://aris.ss.uci.edu/cogsci/vision/yellott_dates.html
- Site du Trinity college: www.trincoll.edu/depts/phil/philo/philosophers.html
- Site du Syndicat National des Ophtalmologistes de France. Histoire de l'ophtalmologie: www.snof.org/histoire/histoire.html

1. LE SYSTÈME VISUEL

Une revue des principales structures impliquées dans le traitement de l'information visuelle est d'abord nécessaire afin d'éclaircir les processus sous-jacents au sujet d'étude de cette thèse.

1.1. Macroanatomie :

L'information visuelle afférente au système nerveux doit traverser une série de relais neurologiques avant d'accéder aux aires supérieures de traitement où elle sera analysée, interprétée et mise en relation avec les informations contenues en mémoire (Pour une revue, voir Livingstone & Hubel, 1988) (figure 1). En premier lieu la rétine, la partie excitable de l'œil, reçoit la stimulation lumineuse et la transforme en impulsions électriques afin de la transmettre via son nerf optique jusqu'au premier relais, une structure du thalamus spécialisée dans le traitement visuel, le corps genouillé latéral. En fait, le corps genouillé latéral est cette structure du thalamus où environ 90% des fibres nerveuses optiques font synapse, lors de leur trajet menant de la rétine au cortex visuel (Hubel & Wiesel, 1972). L'information parcourt ensuite les radiations optiques afin d'atteindre l'aire visuelle primaire (V1, ou cortex strié), un premier relais cortical, distribué autour de la fissure calcarine au pôle occipital du cerveau. L'information est ensuite véhiculée à travers différentes couches de V1, puis de V2, avant d'entreprendre un trajet soit vers l'aire temporale médiane (MT) puis vers les aires pariétales, soit vers les aires inféro-temporales (IT).

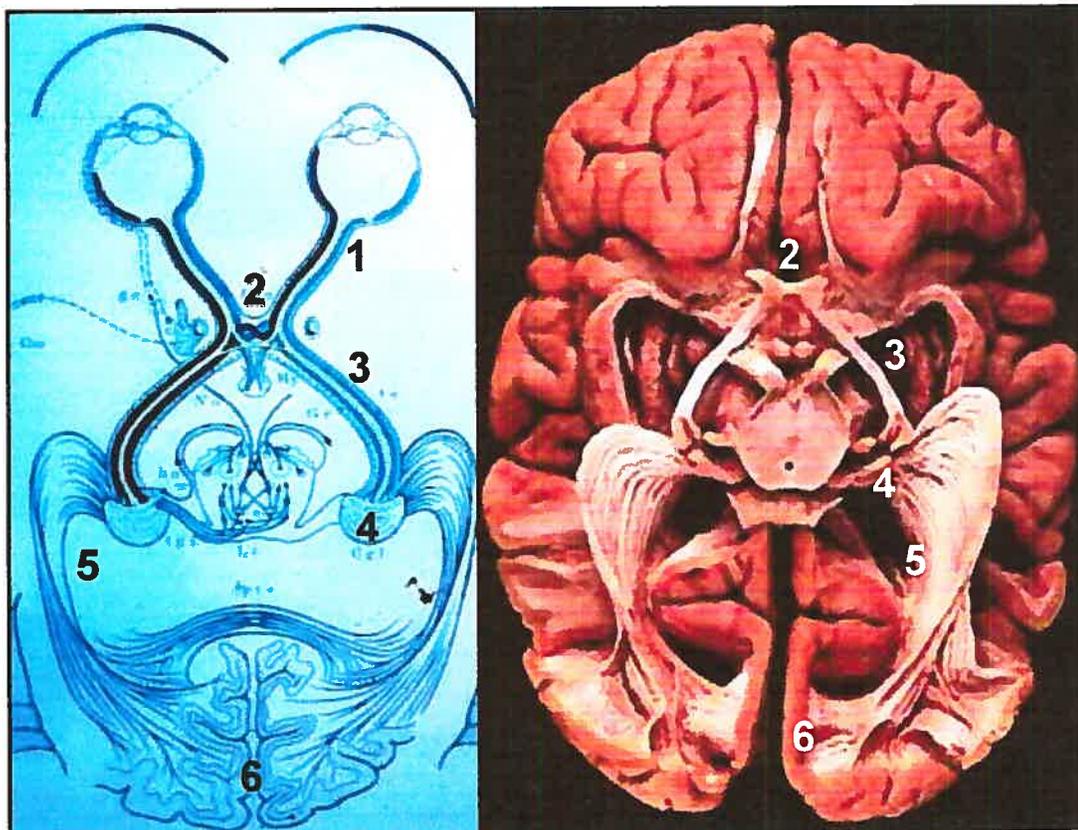


Figure 1 : Macroanatomie du système visuel

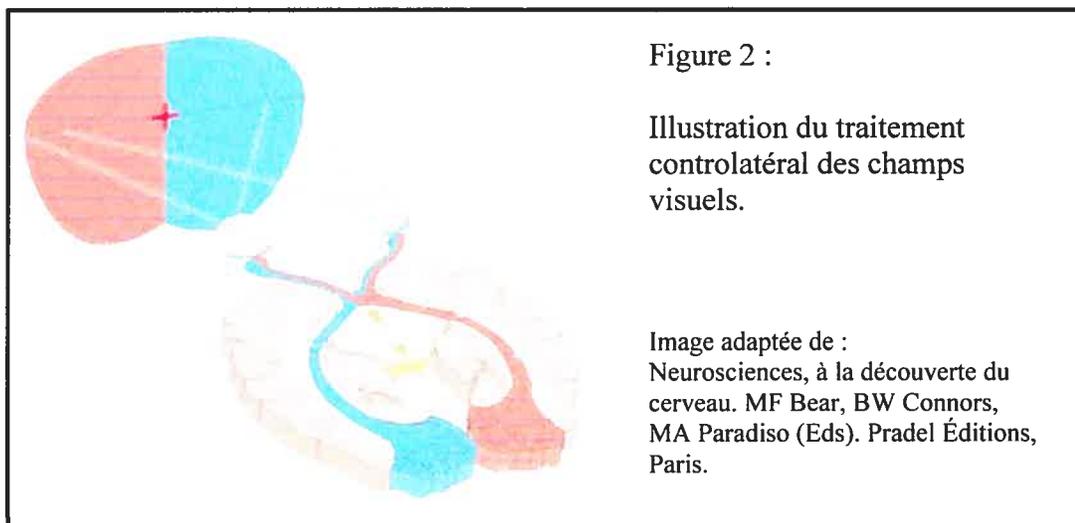
- 1- Nerf optique
- 2- Chiasma optique
- 3- Voie optique
- 4- Corps genouillé latéral
- 5- Radiations optiques
- 6- Aire visuelle primaire (V1)

Images adaptées du site :

<http://www.vh.org/adult/provider/anatomy/BrainAnatomy/BrainAnatomy.html>

Lors de son trajet menant de la rétine au cortex, l'information visuelle conserve son organisation rétinotopique. Ainsi, des cellules ganglionnaires voisines sur la rétine iront stimuler des neurones voisins au sein du corps genouillé latéral, qui eux-mêmes iront stimuler des neurones voisins au sein de V1. Dû aux

propriétés optiques de l'œil, l'image en provenance de l'extérieur est doublement renversée avant d'atteindre la rétine. Ainsi le haut et le bas ainsi que la gauche et la droite sont permutés sur la rétine par rapport au stimulus original. La partie nasale de la rétine reçoit ainsi l'information du champ visuel périphérique ipsilatéral alors que les hémirétines temporales reçoivent l'information centrée autour du point de fixation ainsi qu'une partie de l'information en provenance du champ périphérique controlatéral. Les fibres nerveuses issues de la rétine nasale sont les seules à décussar en empruntant le chiasma optique avant d'atteindre les corps genouillés latéraux. Les axones en provenance des rétines temporales se dirigent donc directement vers les corps genouillés ipsilatéraux. Au niveau de l'aire visuelle primaire, chaque hémisphère traite donc l'information en provenance de son hémichamp controlatéral (figure 2).



1.2. Microanatomie :

À travers les étapes énumérées ci-haut, l'information visuelle se voit tout d'abord complètement décomposée jusqu'en unités fondamentales de traitement. Puis, grâce à une convergence cellulaire subséquente, le stimulus original est entièrement reconstitué au sein du système nerveux. Ce phénomène est dû aux propriétés spécifiques des cellules aux différentes étapes du trajet parcouru. Le neurophysiologiste canado-américain David Hubel et son collègue suédois Torsten Wiesel furent pionniers en ce domaine, étant les premiers à enregistrer l'activité bio-électrique de neurones individuels du cortex visuel primaire (chez le chat) (Hubel & Wiesel, 1959). Ils ont ainsi découvert que ces cellules répondent tout simplement à des barres d'orientation spécifiques. Certaines possèdent des champs récepteurs n'étant sélectifs qu'à l'orientation de ces barres (cellules simples), d'autres exigent que ces barres soient en mouvement, avec sélectivité occasionnelle pour la direction du mouvement (cellules complexes), tandis que d'autres enfin possèdent des champs récepteurs activés par des lignes de longueur spécifique ou par des coins, qui doivent être en mouvement dans une direction spécifique (cellules hyper-complexes). Ces cellules sont organisées en ce que les chercheurs ont appelé des hypercolonnes, au sein du cortex visuel primaire. Au sein d'une colonne, toutes les cellules répondent à des lignes d'une même orientation. Une hypercolonne comprend des colonnes adjacentes de neurones répondant à toutes les orientations possibles, et recevant de l'information en provenance d'une même localisation rétinienne sur les deux yeux (Hubel & Wiesel, 1977; Hubel, Wiesel & Stryker, 1978). Toute la richesse de notre

expérience visuelle est donc complètement décomposée en simples lignes qui seront graduellement recombinaées dans les étapes subséquentes de traitement.

Au cours de ces étapes subséquentes, l'information peut emprunter d'une part la voie ventrale occipito-temporale et d'autre part, la voie dorsale occipito-pariétale. En ce qui concerne le premier trajet, les études neuroanatomiques ont démontré que la partie antérieure du cortex inféro-temporal (IT) contient plusieurs circuits neuronaux nécessaires à la reconnaissance d'objets. Les enregistrements unicellulaires dans cette région ont fait ressortir des neurones qui répondent à des caractéristiques précises des objets pouvant aller de simples (un cylindre par exemple), à très complexes (un visage par exemple) (Tanaka, 1996). De plus, à l'instar des neurones du cortex strié organisés en hypercolonnes, les neurones du cortex inféro-temporal sont organisés en colonnes dans lesquelles un même objet est représenté sous différentes orientations. Une colonne dédiée à un même objet présente un diamètre d'environ 500 μm et pénètre en profondeur dans le cortex (Fujita, Tanaka, Ito & Cheng, 1992; Tanaka, 1996). Les colonnes voisines n'ont toutefois aucun rapport entre elles. La perception des objets et des visages impliquerait donc une activation hiérarchique de cellules répondant à des caractéristiques de plus en plus complexes, jusqu'aux neurones qui répondent spécifiquement à cet objet. Ainsi certains neurones ne répondent qu'à une partie spécifique du visage (ex : les yeux) et cessent de décharger si cette partie est masquée (Perrett, 1996). À un niveau supérieur, certains neurones ne sont activés que par un visage entier, et certains mêmes répondent de façon préférentielle à des

visages en particulier (Perrett et al., 1989)! La hiérarchisation se poursuit et certains neurones étant dépendants de l'orientation de l'objet (ne répondent qu'à un profil droit par exemple) combinent leurs projections de façon à ce que toutes les orientations possibles d'un objet soient combinées. Ainsi, au sein d'un niveau supérieur de traitement les cellules deviennent indépendantes de l'orientation du stimulus auquel elles répondent (Logothetis, Paul & Poggio, 1995; Perrett, Hietanen, Oram & Benson, 1992; Perrett et al., 1989). Les cellules des aires IT permettent donc la reconnaissance visuelle d'objets et de visages et ce, indépendamment des coordonnées spatiales. La voie ventrale occipito-temporale fut donc nommée voie du « Quoi ».

D'autre part, l'information émanant de l'aire visuelle primaire peut aussi être acheminée vers les aires pariétales, par le biais de la voie dorsale occipito-pariétale. Les neurones de cette voie présentent des caractéristiques différentes des neurones de la voie ventrale. Certaines régions de la voie dorsale, telles que l'aire pariéto-occipitale (PO), ont cette particularité de ne présenter aucune magnification de la vision centrale (Galletti, Fattori, Battaglini, Shipp, Zeki, 1996). De plus, 60% des champs récepteurs des neurones en pariétal postérieur n'incluent pas la fovéa (Robinson, Boldberg & Stanton, 1978). Ces propriétés laissent croire que contrairement à la voie ventrale, la voie dorsale s'intéresse davantage à mettre en relation les éléments de l'ensemble du champ visuel, à définir l'objet de façon globale, selon ses contours et sa forme, sans pour autant tenir compte des détails internes le caractérisant. Ainsi, la plupart des neurones de PO ont de larges champs

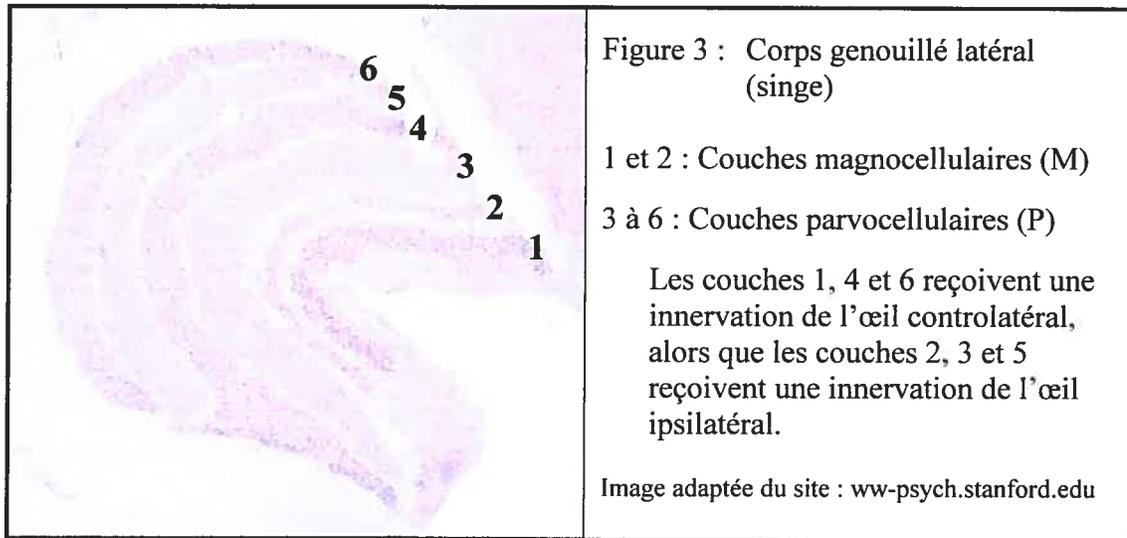
récepteurs, dont l'activité est modulée par l'angle de fixation (Colby, Gattass, Olson & Gross 1988). L'enregistrement unicellulaire révèle aussi un ensemble de propriétés permettant l'acte de préhension avec support visuel. Le lobule pariétal supérieur pourrait être responsable de la représentation égocentrique de l'objet (l'objet par rapport à soi) en vue de la préhension puisque plusieurs de ses neurones répondent spécifiquement soit à l'élévation (déplacement vertical), soit à l'angle d'azimut (déplacement horizontal) de l'objet ou de la main en fonction du corps (Lac quanti, Guigon, Bianchi, Ferraina & Caminiti, 1995). Une autre aire pariétale (Brodmann 7m) contiendrait quant à elle des neurones responsables d'intégrer le signal rétinien concernant la position perçue de la main en rapport avec la position perçue de l'objet en vue de guider et de rectifier au besoin le mouvement de préhension (Caminiti, 1996). L'aire intra-pariétale médiane pourrait quant à elle jouer un rôle crucial dans le contrôle visuo-moteur du mouvement. Les neurones de cette région peuvent combiner les signaux visuels aux signaux proprioceptifs concernant la position et la direction de la main pendant la préhension (Johnson Ferraina, Bianchi & Caminiti 1996; Johnson, Ferraina & Caminiti, 1993). Toutes ces aires sont en étroite interaction afin d'engendrer une préhension harmonieuse. Dans un tel réseau neuronal, le passage de la vision au mouvement devrait être perçu comme une intégration progressive de différents domaines d'information (vision de la cible, vision de la main, proprioception de la main, etc...). À mesure que les informations s'assemblent, l'acte moteur de préhension émerge et se raffine (Caminiti, 1996). Ainsi, la voie dorsale permet d'agir sur les objets et de les atteindre dans l'espace, c'est pourquoi

elle fut aussi baptisée voie du « où » (Ungerleider & Mishkin, 1982) et plus récemment, voie du « comment » (Goodale & Humphrey, 1998). Ce traitement dissocié de l'information visuelle avait déjà été proposé par Schneider en 1969, selon qui le rôle principal du cortex visuel primaire était celui d'identifier le stimulus visuel alors qu'une structure sous-corticale plus ancienne, le tectum (ou collicules supérieurs), était responsable de la localisation dans l'espace de ce même stimulus.

1.3. Deux voies distinctes :

Les voies corticales de traitement de l'information visuelle paraissent donc dissociées quant à leur façon de traiter le stimulus. Cette dichotomie pourrait néanmoins trouver ses origines au sein d'étapes plus précoces de traitement. En fait, il est aujourd'hui assez bien accepté que notre système visuel, dans sa partie rétino-géniculo-corticale, est aussi divisé en au moins deux voies morphologiquement et fonctionnellement distinctes : les voies magnocellulaire et parvocellulaire (pour une revue sur le sujet, voir Livingstone & Hubel, 1988). De fait, nombre d'études anatomiques, de lésion et électrophysiologiques chez le singe ont démontré cette dichotomie de façon assez convaincante. Chez le singe macaque comme chez l'humain, le corps genouillé latéral est une structure hautement organisée en six couches de cellules : deux couches ventrales dites magnocellulaires (M) et quatre couches dorsales dites parvocellulaires (P) (figure 3) (Schiller & Malpeli, 1978; Shapley, Kaplan & Soodak, 1981). Les cellules des couches M et P de cette structure diffèrent à certains égards sur le plan anatomique

et physiologique. Il est généralement dit que les cellules des couches M ont un corps cellulaire plus gros ainsi qu'un centre de champ récepteur plus large et reçoivent leur information de cellules ganglionnaires plus grosses (cellules α) bénéficiant d'une plus grande convergence des cônes et des bâtonnets de la rétine (Conley, Birecree & Casagrande, 1985; Hubel & Wiesel, 1972; Irvin, Casagrande & Norton, 1993). Aussi, elles profitent d'axones afférents et efférents plus larges, avec arborisations terminales plus étendues, à transmission rapide de l'information visuelle (Conley et al, 1985; Conley & Fitzpatrick, 1989; Hubel & Wiesel, 1972; Schiller & Malpeli, 1978). À l'opposé, les cellules des couches P ont un corps cellulaire et un centre de champ récepteur de deux à trois fois plus petit que celui des cellules des couches M. Elles transmettent l'information par des axones plus petits à conduction lente, ayant de plus petites arborisations terminales. Elles reçoivent aussi leurs informations par de tels axones, en provenance de cellules ganglionnaires plus petites (cellules β), et présentant beaucoup moins de convergence de la part des cônes et des bâtonnets (Conley et al, 1985; Conley & Fitzpatrick, 1989; Hubel & Wiesel, 1972; Irvin et al, 1993; Schiller & Malpeli, 1978).



L'enregistrement unicellulaire a permis de démontrer que les caractéristiques anatomo-physiologiques spécifiques de ces cellules leur permettent de répondre à des stimulations tout aussi spécifiques (Hicks, Lee & Vidyasagar, 1983 ; Hubel & Livingstone, 1990 ; Kaplan & Shapley, 1982; Schiller & Malpeli, 1978 ; Sclar, Maunsell & Lennie, 1990 ; Shapley, 1981 ; Wiesel & Hubel, 1966). Ainsi, les études rapportent généralement que les cellules M présentent une réponse préférentielle aux basses fréquences spatiales et aux hautes fréquences temporelles, qu'elles ne sont pas sélectives à la longueur d'onde et qu'elles peuvent percevoir de faibles contrastes. Elles présentent aussi une augmentation rapide du taux de décharge avec l'augmentation du contraste, jusqu'à atteindre un plateau de saturation autour de 15% de contraste. Inversement, les cellules P présenteraient une réponse préférentielle aux hautes fréquences spatiales et basses fréquences temporelles, elles sont chromatiques antagonistes et moins sensibles aux contrastes. Elles présentent une réponse de

nulle à faible sous 10% de contraste, et augmentent leur taux de décharge avec l'augmentation du contraste, sans atteinte d'un plateau de saturation ou avec saturation tardive.

La première étude de cette thèse se base donc sur ces connaissances concernant les systèmes M et P. L'objectif était d'élaborer un outil d'investigation qui pourrait ensuite être utilisé en clinique et en recherche afin d'évaluer l'intégrité de ces voies chez des patients atteints de pathologies affectant le système visuel. Cet outil allait aussi permettre d'évaluer le développement de ces voies au sein du système visuel, après la naissance. Sur un plan plus théorique, cette première étude cherche à confronter la croyance selon laquelle les réponses des cellules M et P sont à ce point dissociées. Il fallait donc démontrer que ces cellules répondent plutôt au contraste et à la fréquence spatiale selon un continuum fonctionnel. Dans un tel cas, les extrémités d'un tel continuum pourraient être des conditions favorables à un seul système neuronal, mais des stimulations intermédiaires sur ce continuum pourraient provoquer l'activation des deux systèmes neuronaux simultanément, et ce à divers degrés.

2. DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME VISUEL

Au cours des mois et années qui suivront la naissance, le système nerveux poursuivra son développement et subira un remodelage complet en fonction des stimulations environnementales et de l'expérience de l'enfant. La vision est l'un

des systèmes qui se développent les plus rapidement immédiatement après la naissance. Les six à douze premiers mois de vie représentent une période critique de développement. Une condition pathologique affectant le système au cours de cette période, telle que le glaucome, la cataracte congénitale, l'anisométrie ou le strabisme par exemple, peut entraîner des déficits visuels permanents (pour une revue, voir Campos, 1995).

Ainsi, au cours des six premiers mois de vie, il y a réorganisation complète du réseau de contacts synaptiques tout au long de la voie rétino-géniculo-corticale. Au niveau de la rétine, les cônes de la fovéa devront s'allonger et migrer légèrement en périphérie afin de créer la dépression fovéale caractéristique de l'œil mature, dépression qui est essentielle à l'acuité. La densité des cônes devra, dans cette région de la rétine, augmenter pour atteindre plus de quatre fois la densité à la naissance (Abramov et al., 1982; Hendrickson & Yuodelis, 1984 ; Yuodelis & Hendrickson, 1986). Les neurones du corps genouillé latéral augmentent rapidement en volume au cours des 6 à 12 premiers mois (De Courten & Garey, 1982; Hickey, 1977). Leur arborisation dendritique fera plus que doubler en diamètre au cours des premiers quatre mois, avant de rediminuer drastiquement jusqu'au septième mois (De Courten & Garey, 1982). Le volume du cortex strié augmente aussi rapidement après la naissance, pour atteindre un niveau adulte dès l'âge de quatre mois, ce qui est beaucoup plus tôt que pour l'ensemble du cerveau (Huttenlocher & de Courten, 1987; Huttenlocher, de Courten, Garey & Van der Loos, 1982; Sauer et al., 1983). Enfin, suite à une période de synaptogénèse accrue

entre 2 et 8 mois, la densité synaptique et le nombre total de synapses au niveau de l'aire visuelle primaire atteint un sommet vers l'âge de 8 à 12 mois à environ 1,6 fois le niveau adulte, ce qui précède une perte extensive mais lente de synapses dans cette région afin d'atteindre le niveau adulte entre 2 (Michel & Garey, 1984) et 11 ans (Huttenlocher, 1990; Huttenlocher et al., 1982).

Sachant que ces neurones qui relient la rétine à V1 sont anatomiquement et fonctionnellement divisibles en deux voies (M et P), et sachant que la vision du nouveau-né repose principalement sur des systèmes neuronaux sous-corticaux (Atkinson, 1984; 1992; Dubowitz, Mushin, De Vries & Arden, 1986), la question se pose à savoir si les voies M et P présentent un même rythme de maturation au cours de la première année de vie, ou si elles se développent de façon indépendante. Cette dernière hypothèse impliquerait donc des capacités visuelles spécifiques mais incomplètes pour le nouveau-né à différents moments au cours de la première année de vie. Ceci impliquerait aussi des périodes critiques de développement différentes pour différentes fonctions de la vision. Ainsi, la présence de troubles visuels dans cette première année de vie affecterait des fonctions perceptuelles différentes dépendant de la voie en développement au moment de l'affection pathologique. Si une telle dissociation entre les voies M et P existe à travers le développement, il serait important d'en connaître la nature et de posséder les connaissances et les méthodes nécessaires à son évaluation. Ces connaissances pourraient favoriser une évaluation clinique plus précise des

différents troubles visuels congénitaux, et éventuellement favoriser la réadaptation visuelle.

3. PRÉMATURITÉ ET SYSTÈME VISUEL

La prématurité est une condition médicale qui pourrait venir perturber le cours normal du développement des voies visuelles chez le nouveau-né. En effet, le système visuel possède cette particularité d'être totalement inactif au sein de l'utérus, ce qui n'est pas le cas pour le système auditif ou le système moteur par exemple. Le développement intra-utérin de ce système dépend donc uniquement d'une pré-programmation génétique, alors que l'expérience ne viendra modeler ce système qu'après la naissance. Alors que ce passe-t-il lorsque, chez l'enfant né avant terme, le système visuel se voit exposé à une stimulation externe, au cours de cette période où seules les composantes génétiques devraient façonner les patrons de connexions neuronales? Deux hypothèses sont possibles. D'une part, il serait permis de croire qu'une telle expérience visuelle précoce puisse accélérer le développement des voies visuelles. Ainsi, à un âge corrigé² d'un mois par exemple, un enfant né prématurément à 30 semaines de gestation possède déjà plus de 3 mois (14 semaines) d'expérience visuelle, comparativement à un enfant né à terme (40 semaines de gestation) qui lui n'en est qu'à sa quatrième semaine d'expérience visuelle. Puisqu'il est connu que pour l'ensemble des neurones du système nerveux, la stimulation après la naissance entraîne un raffinement et une

² L'âge est corrigé à 40 semaines de gestation, ce qui correspond à une période de gestation complète chez l'humain.

sélectivité des contacts synaptiques (pour une revue : Zhang & Poo, 2001), il serait possible que les semaines supplémentaires de stimulation que possède l'enfant prématuré lui octroient une avance sur la maturation des contacts synaptiques au sein de son système visuel. Par contre, l'enfant prématuré présente de hauts risques de complications après la naissance, et plusieurs de ces complications possibles semblent justement cibler le système visuel. Tant au niveau central que périphérique, des pathologies peuvent affecter ce système en développement et entraîner des séquelles permanentes. L'enfant prématuré est sujet entre autres à développer la rétinopathie du prématuré (Fielder & Reynolds, 2001; Wheatley, Diskinson, Mackey, Craig & Sale, 2002), des hémorragies intra et péri-ventriculaires (Shalak & Perlman, 2002), la leukomalacie péri-ventriculaire (Rezaie & Dean, 2002; Volpe, 2001) et l'hypoplasie du nerf optique (Hellström, Hard, Svensson & Nicklasson, 2000), autant de pathologies affectant le système visuel dans sa portion rétino-corticale. De surcroît, le perfectionnement et l'évolution de la médecine au cours des dernières décennies a entraîné la survie de nombreux enfants prématurés nés à un très bas âge gestationnel, et avec un très petit poids. Aussi ces grands prématurés ce sont-ils avérés encore plus fragiles à l'hostilité du milieu extra-utérin et présentent une plus haute incidence de complications post-partum.

La troisième étude de cette thèse s'intéresse à l'étude du développement des voies visuelles chez ces grands prématurés à risque, mais par ailleurs sans pathologie dévoilée au cours de la première année de vie.

4. MÉTHODE DES POTENTIELS ÉVOQUÉS VISUELS

4.1. Description :

Afin de mener à bien les trois études de cette thèse, les potentiels évoqués visuels (PEV) furent privilégiés en tant qu'outil d'investigation (pour une revue sur la méthode, voir : Brigell & Celesia, 1999; Nuwer, 1998). Les PEV représentent un moyennage de l'activité électrique corticale en réponse à des stimuli sensoriels visuels répétés. Ce sont des potentiels de champ qui sont enregistrés par des électrodes de surface posées en des endroits précis sur le crâne (couvrant l'aire occipitale). Ces potentiels de champ, qui engendrent une déflexion (sommet ou creux) dans la courbe de PEV, sont créés par les décharges simultanées d'un ensemble homogène de neurones projetant leurs efférences dans la région où est posée l'électrode de surface. L'activité enregistrée représente davantage l'activité en vision centrale puisque les projections de la rétine centrale parviennent à la surface du lobe occipital, alors que les projections périphériques se terminent plus profondément dans le cerveau, à l'intérieur de la fissure calcarine (Sokol, 1990). De plus, la région fovéale de la rétine profite du principe de magnification au cortex, c'est-à-dire que cette région centrale couvre une aire corticale beaucoup plus importante que la région périphérique (Daniel & Whitteridge, 1961; Rovamo & Virsu, 1979).

4.2. Stimulation :

Trois types de stimuli sont typiquement utilisés afin d'évoquer une réponse du système visuel : le flash, le damier, et les réseaux sinusoïdaux (« *sine-wave gratings* »). Les réseaux sinusoïdaux représentent la stimulation idéale afin d'activer

les neurones du corps genouillé latéral et de V1. Ce genre de modulation permet de contrôler très précisément la fréquence spatiale, ce qui n'est pas le cas pour la stimulation en flash ou en damier³ (Bodis-Wollner, Ghilardi & Mylin, 1986). Cette stimulation permet aussi un contrôle précis des niveaux de contraste. Tel que décrit plus haut, le contraste et la fréquence spatiale sont deux éléments qui provoquent des réponses distinctes des cellules M et P du corps genouillé latéral. Puisque ce sont précisément les cellules ciblées par cette thèse, ce type de stimulation était tout désigné pour l'ensemble des expériences. Ces réseaux seront présentés en renversement de phase (1 Hz). Ce mode de présentation permet une activation équitable des voies M et P, contrairement aux autres modes de présentation classiques qui présentent une stimulation biaisée soit en faveur des neurones de la voie P (apparition de réseau ou « *pattern onset* ») ou en faveur des neurones de la voie M (réseau en mouvement ou « *motion onset* »). Typiquement un enregistrement de PEV en réponse à une telle stimulation produit en Oz une onde définie par 3 composantes majeures :

- Une première déflexion négative, survenant chez l'adulte entre 75 et 90 ms après la stimulation. La terminologie « N1 » sera utilisée ici pour référer à cette composante.
- Une seconde déflexion, cette fois positive et suivant immédiatement la N1. Celle-ci survient entre 90 et 120 ms chez l'adulte, et sera nommée « P1 ».

³ Les composantes Fourier du damier ne sont pas parallèles aux côtés des damiers. Il en résulte qu'une stimulation en damier est contaminée par un ensemble de fréquences spatiales dans l'ensemble du champ visuel.

- Finalement une troisième composante est parfois présente après la P1 et consiste en une seconde déflexion négative. Cette composante « N2 » ne sera pas analysée à travers les différentes études de cette thèse puisque notre première étude a révélé qu'elle était inconsistante et qu'elle ne présentait aucune corrélation par rapport aux modulations de contraste ou de fréquence spatiale.

4.3. Avantages de la méthode :

En somme, il a été choisi d'utiliser la méthode d'enregistrement des PEV pour mener à bien les trois études présentées dans cette thèse. Ce choix fut guidé par les avantages suivants que présente cette méthode :

- Les PEV offrent une mesure fonctionnelle du système visuel en temps réel. Ils permettent d'examiner l'intégrité de la voie visuelle sensorielle chez l'humain. Des déviations par rapport à la norme au niveau des amplitudes et des latences des sommets des PEV peuvent refléter des atteintes ou dysfonctions au long de la voie rétino-géniculo-occipitale.
- Les PEV représentent une méthode non invasive d'investigation. Elle est sans danger, sans douleur, et peut être administrée à répétition à un même participant, sans conséquence.
- Il s'agit d'une méthode peu coûteuse et facilement accessible.
- Une séance expérimentale avec cet instrument peut être de courte durée si on limite le nombre de stimulations présentées. Cet aspect revêt une

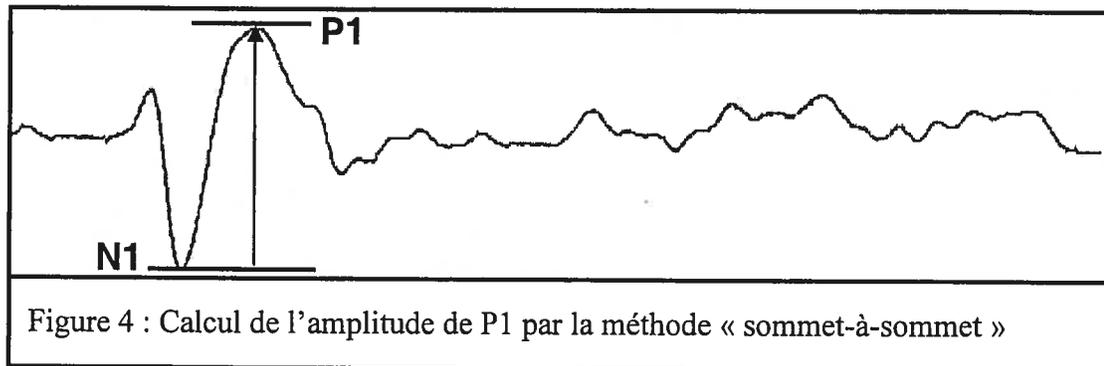
importance majeure lorsque l'on travaille avec des nouveaux-nés qui présentent un empan attentionnel très limité.

4.4. Analyse :

Deux variables peuvent être analysées afin de rendre cet instrument de mesure opérationnel. Premièrement, pour chacun des sommets, il est possible de déterminer un temps de culmination. Il s'agit du temps, en millisecondes (ms) qui sépare le moment où la stimulation fut présentée, du moment où l'information visuelle atteint le cortex visuel primaire. Cette variable mesure donc le temps de transport de l'information entre la rétine et le cortex. Le temps de culmination est calculé pour chacun des sommets principaux de l'onde des PEV. Le temps de culmination d'une composante est le moment où cette composante atteint son amplitude la plus élevée.

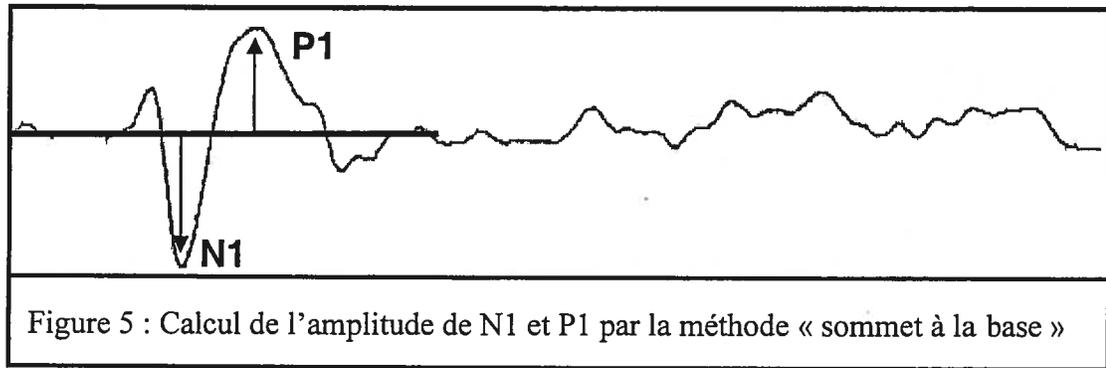
De fait, la deuxième variable analysée sur le tracé des PEV est l'amplitude. L'amplitude se calcule en microvolts (μV) et représente l'activité électrique enregistrée par l'électrode. L'amplitude peut être influencée par des facteurs externes tels que l'intensité lumineuse du stimulus, l'épaisseur du crâne, ou la résistance au passage du champ électrique créée par l'interface entre la peau et l'électrode. Néanmoins, lorsque ces facteurs sont contrôlés, l'amplitude représente la force de la réponse du système visuel à la stimulation présentée. Cette force témoigne de la quantité de neurones qui répondent à la stimulation ainsi que de leur taux de décharge. Il existe deux méthodes afin de mesurer l'amplitude d'une composante donnée. La première méthode (et la plus utilisée) consiste à soustraire du voltage au sommet

d'une composante le voltage au point précédent le plus bas (dans le cas d'une composante positive) ou le voltage au point précédent le plus haut (dans le cas d'une composante négative). Cette méthode est appelée « sommet-à-sommet » :



L'utilisation de cette méthode d'analyse entraîne une interdépendance de l'activité des sommets. Dans l'exemple illustré ci-haut, si la composante N1 diminue en amplitude, l'amplitude de la composante P1 s'en voit nécessairement affectée.

En ce qui concerne la présente thèse, puisqu'il est postulé que chaque sommet reflète l'activité de systèmes neuronaux sous-jacents distincts, l'amplitude de chacun des sommets doit être calculée de façon indépendante. C'est pourquoi la seconde méthode d'analyse appelée « sommet à la base » fut privilégiée. Un niveau d'activité de base doit d'abord être déterminé sur l'onde des PEV. Par la suite, le voltage de ce niveau de base est soustrait du voltage au sommet de la composante à analyser. De cette façon, l'amplitude calculée de chacun des sommets est indépendante de l'amplitude des autres sommets.



5. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

5.1 Première étude :

- *Objectif :*

L'objectif de la première étude était d'élaborer un outil d'investigation des voies visuelles M et P chez l'humain. Cet outil devait ensuite permettre l'évaluation du développement de ces voies chez l'enfant né à terme (étude 2) et l'enfant né prématurément (étude 3). Considérant les sommets des PEV à temps de culmination inférieur à 200 ms, soit le complexe N1-P1-N2, l'objectif était de faire ressortir l'activité dissociée des systèmes M et P. À cet effet, un ensemble de stimulations sinusoïdales en renversement de phase furent utilisées, celles-ci couvrant l'ensemble des continuums logarithmiques de contrastes et de fréquences spatiales.

- *Hypothèses :*

- Hypothèse 1 : Au sein du complexe N1-P1-N2, au moins deux sommets devaient se différencier par rapport à leur dépendance au contraste. Selon les

connaissances acquises en enregistrement unicellulaire chez le singe, l'activité électrophysiologique tributaire de la voie M, devait être présente dès les plus bas contrastes, présenter un gain rapide en amplitude avec l'augmentation du contraste, avant d'atteindre un plateau de saturation quant à son évolution en amplitude aux contrastes moyens. L'activité électrophysiologique, témoignant de l'activité P, devait quant à elle être absente aux faibles contrastes, apparaître en réponse à des contrastes moyens et présenter un gain linéaire en amplitude jusqu'aux plus hauts contrastes, sans plateau de saturation (voir Livingstone & Hubel, 1988). Compte tenu de la controverse existant dans la littérature, il était à prime abord impossible de spécifier quel(s) sommet(s) sera(seront) associé(s) à chacune des voies.

- Hypothèse 2 : Toujours selon les connaissances acquises en enregistrement unicellulaire chez le singe (voir Livingstone & Hubel, 1988), la composante qui aura reproduit l'activité M en réponse aux contrastes devrait être présente dès les plus basses fréquences spatiales. Elle présentera une réponse similaire à travers toutes les fréquences spatiales, avec une diminution en amplitude aux plus hautes fréquences spatiales (modèle passe-bas). D'autre part, la composante reproduisant l'activité P en réponse aux contrastes sera absente aux basses fréquences spatiales. Elle apparaîtra ensuite graduellement avec l'augmentation de la fréquence spatiale jusqu'à l'atteinte d'un niveau optimal de réponse, avant de présenter une atténuation aux plus hautes fréquences spatiales (modèle passe-bande).

5.2. Deuxième étude :

- *Objectif :*

La première étude aux PEV chez l'adulte aura permis de dissocier l'activité des différents sommets du complexe N1-P1-N2 en fonction des systèmes neuronaux sous-jacents (voies M et P). À l'aide de ces résultats l'objectif était maintenant d'évaluer le développement de ces mêmes systèmes neuronaux, au cours de la première année de vie, chez des enfants normaux nés à terme.

- *Hypothèses :*

Considérant les connaissances quant au développement des voies visuelles chez le singe et chez l'humain (voir introduction de l'étude 2), il était attendu que la composante des PEV reflétant l'activité M (telle que démontrée par la première étude) soit présente plus tôt suivant la naissance et qu'elle suive un décours temporel de maturation plus rapide que la composante reflétant l'activité P. Ainsi :

- Hypothèse 1 : Le (ou les) sommet(s) reproduisant l'activité M chez l'adulte devrai(en)t être présent(s) dès le premier mois suivant la naissance, et ce en réponse à des stimulations de basses fréquences spatiales et de contrastes allant de faibles à élevés. Ce(s) sommet(s) devrai(en)t présenter une morphologie, une amplitude et un temps de culmination similaires à l'adulte à l'intérieur des premiers mois de vie.

- Hypothèse 2 : Le (ou les) sommet(s) reproduisant l'activité P chez l'adulte devrai(en)t être absent(s) à la naissance et n'apparaître que plus tard (2 à 4 mois). Ce(s) sommet(s) pourra(pourront) ensuite être obtenu(s) en réponse à une plus haute fréquence spatiale et à des contrastes allant de moyens à élevés. La morphologie, l'amplitude et le temps de culmination de ce(s) sommet(s) n'atteindront leur niveau adulte que vers la fin de la première année de vie, et possiblement plus tard.

5.3. Troisième étude :

- *Objectif :*

Après avoir obtenu un patron du décours temporel de développement normal des voies M et P (deuxième étude), l'objectif de la troisième étude était de comparer celui-ci au développement des voies visuelles de l'enfant prématuré. En d'autres termes, l'objectif était d'évaluer l'impact d'une grande prématurité (gestation ≤ 30 semaines) et d'un petit poids à la naissance (≤ 1500 g) sur le développement du système visuel chez des nouveaux-nés sans autre particularité médicale.

- *Hypothèses :*

Ces enfants semblent plus à risque de développer des problèmes visuels, alors un délai ou un retard de maturation des voies visuelles est possible. Aussi, il y a lieu de poser comme hypothèse que ce sera la voie M qui

sera davantage affectée. En effet, c'est cette voie qui se trouve en période critique de développement au cours des derniers mois de gestation normale ainsi qu'au cours des premiers mois après terme. Si la prématurité est un événement aversif sur le système visuel, ce sera donc cette voie qui en ressentira les effets. Ainsi :

- Hypothèse 1 : Au cours de la première année de vie, considérant les enfants selon leur âge corrigé à 40 semaines de gestation, l'amplitude des composantes des PEV devrait être moindre pour les grands prématurés que pour les enfants nés à terme. Étant donné les périodes critiques de développement des voies M et P, l'amplitude de la (les) composante(s) qui aura (auront) révélé l'activité M (étude 1) devrait être davantage affectée que l'amplitude de la (des) composante(s) qui aura (auront) révélé l'activité P.

- Hypothèse 2 : Au cours de la première année de vie, considérant les enfants selon leur âge corrigé à 40 semaines de gestation, le temps de culmination des composantes des PEV devrait être plus longs pour les enfants prématurés que pour les enfants nés à terme. De nouveau, étant donné les périodes critiques de développement des voies M et P, le temps de culmination de la (les) composante(s) qui aura (auront) révélé l'activité M (étude 1) devrait être davantage allongé que celui de la (des) composante(s) qui aura (auront) révélé l'activité P.

RÉFÉRENCES

- Abramov, I., Gordon, J., Hendrickson, A., Hainline, L., Dobson, V., & LaBossiere, E. (1982). The retina of the newborn human infant. Science, *217*, 265-267.
- Atkinson, J. (1984). Human visual development over the first six months of life :
A review and a hypothesis. Human Neurobiology, *3*, 61-74.
- Atkinson, J. (1992). Early visual development : Differential functioning of
parvocellular and magnocellular pathways. Eye, *6*, 129-135.
- Bodis-Wollner, I., Ghilardi, M. F., & Mylin, L. H. (1986). The Importance of
stimulus selection in VEP practice : The clinical relevance of visual
physiology. In R. Q. Cracco, I. Bodis-Wollner (Eds), Evoked potentials.
New York: AR Liss.
- Brigell, M. G., & Celesia, G. G. (1999). Visual evoked potentials: Advances in
clinical and basic sciences. Electroencephalography and Clinical
Neurophysiology Supplement, *49*, 95-102.
- Caminiti, R. (1996). From vision to movement : Combinatorial computations in
the dorsal stream. In R. Caminiti, K-P. Hoffman, F. Lacquaniti, J. Altman
(Eds), Vision and movement : Mechanisms in the cerebral cortex.
Strasbourg: HFSP.
- Campos, E. (1995). Amblyopia. Survey of Ophthalmology, *40*, 23-39.
- Colby, C.L., Gattass, R., Olson, C. R., & Gross, C. G. (1988). Topographical
organization of cortical afferents to extrastriate visual area PO in the

- macaque : A dual tracer study. Journal of Comparative Neurology, 269, 392-413.
- Conley, M., Birecree, E., & Casagrande, V. R. (1985). Neuronal classes and their relation to functional and laminar organization of the lateral geniculate nucleus: A Golgi study of the prosimian primate, *Galago crassicaudatus*. Journal of Comparative Neurology, 242, 561-583.
- Conley, M., & Fitzpatrick, D. (1989). Morphology of retinogeniculate axons in the macaque. Visual Neuroscience, 2, 287-296.
- Daniel, P.M., & Whitteridge, D. (1961). The representation of the visual field on the cerebral cortex in monkeys. Journal of Physiology, 159, 203-221.
- De Courten, C., & Garey, L. J. (1982). Morphology of the neurons in the human lateral geniculate nucleus and their normal development. Experimental Brain Research, 47, 159-171.
- Dubowitz, L. M. S., Mushin, J., De Vries, L., & Arden, G. B. (1986). Visual function in the newborn infant: Is it cortically mediated ? The Lancet, I, 1139-1144.
- Fielder, A. R., & Reynolds, J. D. (2001). Retinopathy of prematurity: Clinical aspects. Seminars in Neonatology, 6, 461-475.
- Fujita, I., Tanaka, K., Ito, M., & Cheng, K. (1992). Columns for visual features of objects in monkey inferotemporal cortex. Nature, 360, 343-346.
- Galletti, C., Fattori, P., Battaglini, P. P., Shipp, S., & Zeki, S. (1996). Functional demarcation of a border between areas V6 and V6A in the superior parietal gyrus of the macaque monkey. European Journal of Neuroscience, 8, 30-

32.

Goodale, M. A., & Humphrey, G. K. (1998). The objects of action and perception.

Cognition, 67, 181-207.

Hellström, A., Hard, A. L., Svensson, E., Niklasson, A. (2000). Ocular Fundus abnormalities in children born before 29 weeks of gestation: A population-based study. Eye, 14, 324-329.

Hendrickson, A., & Yuodelis, C. (1984). The morphological development of the human fovea. Ophthalmology, 91, 603-612.

Hickey, T. L. (1977). Postnatal development of the human lateral geniculate nucleus: Relationship to a critical period for the visual system. Science, 198, 836-838.

Hicks, T. P., Lee, B. B., & Vidyasagar, T. R. (1983). The response of cells in macaque lateral geniculate nucleus to sinusoidal gratings. Journal of Physiology, 337, 183-200.

Hubel, D. H., & Livingstone, M. S. (1990). Color and contrast sensitivity in the lateral geniculate body and primary visual cortex of the macaque monkey. Journal of Neuroscience, 10, 2223-2237.

Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1959). Receptive fields of single neurons in the cat's striate cortex. Journal of Physiology, 148, 574-591.

Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1972). Laminar and columnar distribution of geniculo-cortical fibers in the macaque monkey. Journal of Comparative Neurology, 146, 421-450.

Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1977). Functional architecture of macaque monkey cortex. Proceedings of the Royal Society of London, 198, 1-59.

- Hubel, D. H., Wiesel, T. N., & Stryker, M. P. (1978). Anatomical demonstration of orientation columns in the macaque monkey. Journal of Comparative Neurology, *177*, 361-379.
- Huttenlocher, P. R. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. Neuropsychologia, *28*, 517-527.
- Huttenlocher, P. R., & de Courten, C. (1987). The development of synapses in striate cortex of man. Human Neurobiology, *6*, 1-9.
- Huttenlocher, P. R., de Courten, C., Garey, L. J., & Van Der Loos, H. (1982). Synaptogenesis in human visual cortex : Evidence for synapse elimination during normal development. Neuroscience Letters, *33*, 247-252.
- Irvin, G. E., Casagrande, V. R., & Norton, T. T. (1993). Center/surround relationships of magnocellular, parvocellular, and koniocellular relay cells in primate lateral geniculate nucleus. Visual Neuroscience, *10*, 363-373.
- Johnson, P. B., Ferraina, S., & Caminiti, R. (1993). Cortical networks for visual reaching. Experimental Brain Research, *97*, 361-365.
- Johnson, P. B., Ferraina, S., Bianchi, L., & Caminiti, R. (1996). Cortical networks for visual reaching: Physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. Cerebral Cortex, *6*, 102-119.
- Kaplan, E., & Shapley, R. M. (1982). X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys. Journal of Physiology, *330*, 125-143.
- Lacquaniti, F., Guigon, E., Bianchi, L., Ferraina, S., & Caminiti, R. (1995). < Representing spatial information for limb movement: Role of area 5 in the monkey. Cerebral Cortex, *5*, 391-409.

- Livingstone, M., & Hubel, D. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: Anatomy, physiology, and perception. Science, 240, 740-749.
- Logothetis, N. K., Pauls, U., & Poggio, T. (1995). Shape representation in the inferior temporal cortex of monkeys. Current Biology, 5, 552-563.
- Michel, A. E., & Garey, L. J. (1984). The development of dendritic spines in the human visual cortex. Human Neurobiology, 3, 223-227.
- Nuwer, M. R. (1998). Fundamentals of evoked potentials and common clinical applications today. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 106, 142-148.
- Perrett, D. (1996). View-dependent coding in the ventral stream and its consequences for recognition. In R. Caminiti, K-P. Hoffman, F. Lacquaniti, J. Altman (Eds), Vision and movement : Mechanisms in the cerebral cortex. Strasbourg: HFSP.
- Perrett, D. I., Harries, M. W., Bevan, R., Thomas, S., Benson, P. I., Mistlin, A. J., Chitty, A. J., Hietanen, J. K., & Ortega, J. E. (1989). Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and actions. Journal of Experimental Biology, 146, 87-113.
- Perrett, D. I., Hietanen, J. K., Oram, M. W., & Benson, P. J. (1992). Organization and functions of cells responsive to faces in the temporal cortex. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 335, 23-30.
- Rezaie, P., & Dean, A. (2002). Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. Neuropathology, 22, 106-132.

- Robinson, S. L., Boldberg, M. E., & Stanton, G. B. (1978). Parietal association cortex in the primate : Sensory mechanisms and behavioral modulations. Journal of Neurophysiology, 41, 910-932.
- Rovamo, J., & Virsu, V. (1979). An estimation and application of the human cortical magnification factor. Experimental Brain Research, 37, 495-510.
- Sauer, N., Kammaradt, G., Krauthausen, I., Kretschmann, H. T., Lange, H. W., & Wingert, F. (1983). Qualitative and quantitative development of the visual cortex in man. Journal of Comparative Neurology, 214, 441-450.
- Schiller, P. H., & Malpeli, J. G. (1978). Functional specificity of lateral geniculate nucleus laminae of the rhesus monkey. Journal of Neurophysiology, 41, 788-797.
- Schneider, G.E. (1969). Two visual systems. Brain mechanisms for localization and discrimination are dissociated by tectal and cortical lesions. Science, 163, 895-902 .
- Sclar, G., Maunsell, J. H. R., & Lennie, P. (1990). Coding of image contrast in central visual pathways of the macaque monkey. Vision Research, 30, 1-10.
- Shalak, L., & Perlman, J. M. (2002). Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: Current concepts. Clinical Perinatology, 29, 745-763.
- Shapley, R., Kaplan, E., & Soodak, R. (1981). Spatial summation and contrast sensitivity of X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of the macaque. Nature, 292, 543-545.
- Sokol, S. (1990). The visually evoked cortical potentials in optic nerve and visual pathway disorders. In G. Allen, S. Sokol (Eds), Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway. New York:

Pergamon Press.

- Tanaka, K. (1996). Inferotemporal cortex and object vision. Annual Review in Neurosciences, 19, 109-139.
- Ungerleider, L. G. & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. In D. J. Ingle, M. A. Goodale, R. J. W. Mansfield (Eds), Analysis of visual behavior. Cambridge: MIT Press.
- Volpe, J. J. (2001). Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. Pediatric Research, 50, 553-562.
- Wheatley, C. M., Dickinson, J. L., Mackey, D. A., Craig, J. E., & Sale, M. M. (2002). Retinopathy of prematurity: Recent advances in our understanding. Archive of Diseases in Childhood, Fetal and Neonatology Edition, 87, F78-82.
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1966). Spatial and chromatic interactions in the lateral geniculate body of the rhesus monkey. Journal of Neurophysiology, 29, 1115-1156.
- Yuodelis, C., & Hendrickson, A. (1986). A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. Vision Research, 26, 847-855.
- Zhang, L. I., & Poo, M. M. (2001). Electrical activity and development of neural circuits. Nature Neuroscience, 4, 1207-1214.

CHAPITRE PREMIER

**CONTRAST DEPENDENCY OF VEPs AS A FUNCTION OF SPATIAL
FREQUENCY: THE PARVOCELLULAR AND MAGNOCELLULAR
CONTRIBUTIONS TO HUMAN VEPs**

Elleberg D, Hammarrenger B, Leporé F, Roy M-S, Guillemot J-P

Spatial Vision, 2001, vol. 15, no 1, pp. 99-111

**CONTRAST DEPENDENCY OF VEPs AS A FUNCTION OF SPATIAL
FREQUENCY: THE PARVOCELLULAR AND MAGNOCELLULAR
CONTRIBUTIONS TO HUMAN VEPs**

Dave ELLEMBERG,^{1,2} Benoit HAMMARRENGER,^{1,2} Franco LEPORÉ,¹

Marie-Sylvie ROY^{1,2} and Jean-Paul GUILLEMOT^{1,3}

¹Groupe de Recherche En Neuropsychologie Expérimentale, Université de
Montréal, Montréal, Québec, Canada.

²Hôpital Ste-Justine, Département d'Ophtalmologie, Montréal, Québec, Canada.

³Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Address for correspondence:

Franco Leporé, Ph.D.
Département de Psychologie
Université de Montréal
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville
Montréal, Québec
Canada H3C 3J7

E-Mail: 

ABSTRACT

The present study investigated the contrast dependency of visual evoked potentials (VEPs) elicited by phase reversing sine wave gratings of varying spatial frequency. Sixty-five trials were recorded for each of 54 conditions: 6 spatial frequencies (0.8, 1.7, 2.8, 4.0, 8.0 and 16.0 c deg⁻¹) each presented at 9 contrast levels (2, 4, 8, 11, 16, 23, 32, 64 and 90%). At the lowest spatial frequency, the waveform contained mainly one peak (P1). For spatial frequencies up to 8 c deg⁻¹, P1 had a characteristic magnocellular contrast response: it appeared at low contrasts, increased rapidly in amplitude with increasing contrast, and saturated at medium contrasts. With increasing spatial frequency, an additional peak (N1) gradually became the more dominant component of the waveform. N1 had a characteristic parvocellular contrast response: it appeared at medium to high contrasts, increased linearly in amplitude with increasing contrast, and did not appear to saturate. The data suggest the contribution of both magnocellular and parvocellular responses at intermediate spatial frequencies. Only at the lowest and highest spatial frequencies tested did magnocellular and parvocellular responses, respectively, appear to dominate.

KEY WORDS:

VEPs, phase reversal, amplitude, spatial frequency, contrast, magnocellular system, parvocellular system

1. INTRODUCTION

Subcortically, the primate visual system consists of at least two streams, the parvocellular and magnocellular pathways, named after the lamination in the lateral geniculate nucleus (Maunsell and Merigan, 1993). One long held view is that these two pathways, which are anatomically differentiated, carry different classes of information (see Livingstone and Hubel, 1987, 1988; Shapley, 1990). Studies of human and non-human primates have typically used stimuli thought to differentially favor the activity of the parvocellular versus magnocellular pathways to investigate their unique roles. Stimuli favouring the parvocellular pathway have included those with colour contrast or high spatial and low temporal frequencies, whereas stimuli favouring the magnocellular pathway have included those with low-luminance contrast or those with high temporal and low spatial frequencies (Livingstone and Hubel, 1987; Murray, Parry and Carden, 1987; Lee, Martin and Valberg, 1989; Merigan, 1991; Vassilev, Stomonyakov and Manahilov, 1994; Valberg and Rudvin, 1997). The choice of such dichotomous stimuli has resulted in the postulation that the activity of the two retinocortical pathways is functionally distinct (Livingstone and Hubel, 1987, 1988; Shapley, 1990), with cells in the parvocellular division responding to colour contrast, having a higher spatial resolution, lower sensitivity to luminance contrast, and a slow contrast gain, and cells in the magnocellular division responding faster, having a higher temporal resolution, higher sensitivity to luminance contrast, and a rapid contrast gain.

More recently, because of growing anatomical and functional evidence suggesting a substantial degree of overlap between the two pathways, several researchers have begun to challenge the view of a strict segregation of the two visual pathways (see DeYoe and Van Essen, 1988; Lennie, Trevarthen, Waessle and Van Essen, 1989; Dreher, Wang and Burke, 1996; Schiller, 1996). Physiological and behavioural evidence from non-human primates indicates that there is extensive overlap between the basic low-level functions of the parvocellular and magnocellular pathways. Measures of unicellular activity in the primate lateral geniculate nucleus indicate that both pathways respond optimally to the same range of spatial and temporal frequencies (Hicks, Lee and Vidyasagar, 1983; Derrington and Lennie, 1984), and have similar spatial resolution (Kaplan and Shapley, 1982; Marrocco, McClurkin and Young, 1982; Hicks *et al.*, 1983; Blakemore and Vital-Durand, 1986; Crook, Lange-Makecki, Lee and Valberg, 1988). Further, behavioural measures of visual function following selective lesions of the parvocellular or magnocellular pathways in the monkey indicate a large degree of overlap between the spatial and temporal contrast sensitivity functions of the two pathways (Merigan, 1991).

In humans, the analysis of visual evoked potentials (VEPs) has often been used to assess the response of the parvocellular and magnocellular retinocortical pathways to various types of visual stimuli. For example, it has been shown that conditions favouring parvocellular activity viz., isoluminant colour contrast (Murray *et al.*, 1987; Tobimatsu, Tomoda and Kato, 1995; Valberg and Rudvin,

1997) and higher spatial frequencies (Vassilev *et al.*, 1994), contribute differently to the VEP waveform than conditions favouring magnocellular activity viz., apparent motion (Tobimatsu *et al.*, 1995) and lower spatial frequencies (Vassilev *et al.*, 1994). However, the use of these dichotomous stimuli in VEP studies continues to obscure the apparent functional overlap between the two retinocortical pathways. The spatial contrast sensitivity function provides a detailed characterization about the integrity of the visual system as a whole (Campbell and Maffei, 1970; Allen, Norcia, and Tyler, 1986; Elleberg, Lewis, Liu, and Maurer, 1999). VEPs and psychophysics each provide a reliable measure of spatial contrast thresholds (Campbell and Maffei, 1970; Murray and Kulikowski, 1983; Bobak, Bodis-Wollner, Harnois, and Thornton, 1984; Allen *et al.*, 1986). In addition, VEP studies allow for the suprathreshold characterization of the spatial contrast response and reveal a double slope function (Campbell and Maffei, 1970; Vassilev, Manahilov and Mitov, 1983; Bobak *et al.*, 1984; Musselwhite and Jeffreys, 1985; Reed, Marx, and May, 1984). Further investigations have associated this double slope function with the parvocellular and magnocellular contributions to VEPs by distinguishing the suprathreshold contrast response of the two pathways in the raw VEP waveform (Previc, 1988; Nelson and Seiple, 1992; Vassilev *et al.*, 1994; Kubova, Kuba, Spekrijse and Blakemore, 1995; Bach and Ullrich, 1997). These studies have found a peak appearing at higher contrasts (about 8 to 16 %) that did not saturate, resembling the parvocellular system's lower contrast sensitivity and slow contrast gain, and a peak appearing at low contrasts (about 1 to 4%) that saturated rapidly, resembling

the magnocellular system's higher contrast sensitivity and rapid contrast gain. Because many of these VEP studies have investigated contrast responses either to only a single low spatial frequency pattern (Previc, 1988; Kubova *et al.*, 1995; Klistorner, Crewther and Crewther, 1997; Bach and Ullrich, 1997) or at most three (Baseler and Sutter, 1997), and/or have used square wave or checkerboard patterns that contain a wide range of spatial frequencies and orientations (Previc, 1988; Kubova *et al.*, 1995; Klistorner *et al.*, 1997; Baseler and Sutter, 1997) it is impossible to determine whether, as in monkeys, both pathways respond to an extended and greatly overlapping range of spatial frequencies.

The goal of the present study was to provide a parametric investigation of the amplitudes of the early peaks of the raw human VEP waveform recorded in response to contrast reversing sinusoidal gratings across a wide range of spatial frequencies. We characterized how the VEP waveforms change as a function of changing stimulus parameters that have been linked to parvocellular and magnocellular systems in monkeys. VEPs were recorded at Oz and were elicited by phase-reversing sinusoidal gratings having one of six spatial frequencies each presented at nine levels of contrast. To compare our findings to those of previous studies, our analyses were based on the amplitude-response functions of the main peaks in the raw VEP waveform.

2. METHOD

2.1. Observers

Eight normal adults (mean age= 22.5 years, range= 19 to 27) volunteered to participate in the present study. All had normal or corrected-to-normal acuity with no history of visual disorders. The procedures were explained and informed consent was obtained. The experimental protocol was approved by the Research Ethics Board of l'Hôpital Ste-Justine.

2.2. Apparatus

The stimuli were generated by a Power Macintosh computer with Pixx software™, and were displayed on a 21 inch View Sonic monitor. The monitor had a frame rate of 75 Hz and a pixel resolution of 1024 X 768. VEPs were recorded by the Nicolet Pathfinder 1 System.

2.3. Stimuli

The stimuli consisted of vertical sinusoidal gratings, 18° wide and 18° high when viewed from a distance of 114 cm. The phase reversing gratings were presented at six spatial frequencies: 0.8, 1.7, 2.8, 4.0, 8.0, and 16.0 c deg^{-1} . Each spatial frequency was presented at nine contrasts: 2, 4, 8, 11, 16, 23, 32, 64, and 90%. The Michelson contrast of the patterns was defined as the difference between the maximum and minimum luminance divided by their sum. Gamma correction was verified by mean of a Minolta chroma-meter CS 100.

The space-average luminance of the stimuli was maintained at 35 cd m^{-2} , and the ambient luminance was 8 cd m^{-2} .

2.4. Procedure

Participants viewed the screen binocularly from a distance of 114 cm. The participants were instructed to fixate a small transparent cross (0.25°) positioned at the centre of the display. The phase of each grating was reversed at a temporal frequency of 1 Hz (2 reversals/sec). Each subject completed 54 conditions (six spatial frequencies X nine contrasts). Each condition was measured once and lasted about one minute. The order of presentation was randomized to control for any effects of habituation and/or fatigue. An experimental session, including electrode placement, lasted about two hours per subject.

2.5. Recording

Cortical responses were recorded from Oz (as defined by the international 10 - 20 system) with reference to linked earlobes, and a ground electrode placed at the top of the pinna. We used Ag/AgCl electrodes that were fixed on the scalp with Ten 20 and EC₂TM conducting cream. Electrode impedance was kept below 5 Kohms. The biopotentials were acquired within an analog band-pass ranging from 0.5 to 100 Hz, and were fed into the averager, which was triggered by the first of the two, 1 Hz, phase reversals of the sinusoidal gratings. Each VEP was the average of 65 trials, which was fewer than the amount typically used by most studies, but which was the necessary compromise to enable the recording of 54

conditions in one testing session. However, this number of trials meets the minimum standard of 64 trails established by the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) (Harding, Odom, Sileers and Spekreijse, 1996). This number of trials permitted to reduce the random noise level by approximately of factor of 8, which is determined by the square root of the number of trails that is being averaged. This is similar to the amount of trials used by Tobimatsu, Kurita-Tashima, Nakayama-Hiromatsu and Kato (1993) in a study measuring the effects of spatial frequency on VEPs.

2.6. Data analysis

The data were digitally filtered by a low-pass function fixed at 70 Hz, with a slope of attenuation defined by:

$$1/2 (1 + \cos (n_/N))$$

where $(n = 0, 1, \dots, N - 1)$ and N is the width of the slope defined by 2.5 % of the Nyquist frequency.

This filtering did not cause time distortion or phase shift on the data. As expected, the amplitudes of the peaks were slightly reduced by the filtering. To verify the effects of this filtering on both peaks we re-analysed a random subset of the unfiltered waveforms for each condition and found that in all cases the amplitude of both the N1 and P1 peaks was equally reduced by the filtering (<

10% reduction). Therefore, we are confident that in the present circumstances our analysis of the filtered data provide an accurate estimation of the N1 and P1 peak amplitudes.

Following a commonly used and well accepted convention (e.g., Kubova *et al.*, 1995), the N1 peak was defined as the point where amplitude was the lowest between 50 and 90 ms, and the P1 peak as the point where amplitude was the highest between 80 and 140 ms. N1 and P1 amplitudes were measured relative to the baseline, which was calculated from the average amplitude of the first 30 ms after the onset of averaging (see Bach and Ullrich, 1997; Kubova *et al.*, 1995; Vassilev *et al.*, 1994). The analyses were based on the amplitude-response functions of the two main peaks of the VEP waveform because they have been shown to provide the best description of the characteristic magnocellular and parvocellular contrast responses and because they allow for a more direct comparison to previous studies (Previc, 1988; Vassilev *et al.*, 1994; Kubova *et al.*, 1995; Bach and Ullrich, 1997).

3. RESULTS

Figure 1 shows a typical example of VEP waveforms from one participant at a lower (0.8 c deg^{-1}) and a higher (8 c deg^{-1}) spatial frequency for each level of contrast tested. For both spatial frequencies, the main positive peak (P1) appears at low contrasts, increases rapidly in amplitude with increasing contrast, and

saturates at medium contrasts (16 - 32 %). The negative peak (N1) dominates at the higher spatial frequency, whereas it is absent at the low spatial frequency. It appears at medium contrasts, increases slowly in amplitude with increasing contrast, and does not appear to saturate.

Figure 2 presents the amplitudes of N1 (open circles) and P1 (solid circles) as a function of contrast for each spatial frequency. Each data point is the mean amplitude of the N1 and P1 peaks from the eight subjects. At lower spatial frequencies (≤ 2.8 c deg⁻¹), the amplitude of P1 was always greater than the amplitude of N1. P1 was present at the lowest contrast, its amplitude increased rapidly with contrast, until it levelled off at 16 - 32% contrast. Conversely, N1 appeared at medium contrasts (about 10 %), its amplitude increased approximately linearly with contrast, and never levelled off. With increasing spatial frequency, N1 appeared at progressively lower contrasts and augmented in amplitude at all contrasts. At higher spatial frequencies (≥ 4 c deg⁻¹), the slope of P1 became steeper. By 16 c deg⁻¹, the amplitude of P1 and N1 decreased at all contrasts and the amplitude-contrast response of both peaks completely overlapped. That is, both peaks appeared at medium contrasts, increased linearly with contrast, and never levelled off.

N1 and P1 amplitudes are replotted in Figure 3 as a function of spatial frequency for six levels of contrast. These plots reveal that the N1 peak exhibits a band-pass spatial frequency tuning whereas the P1 peak exhibits a low-pass spatial

frequency tuning. The amplitude of the N1 component peaks at intermediate spatial frequencies, and undergoes a sharp attenuation at both lower and higher spatial frequencies. In contrast, the amplitude of the P1 component is almost as equally elevated at all but the highest spatial frequency, where it undergoes a rapid drop.

4. DISCUSSION

The analysis of VEPs elicited by phase reversing sinusoidal gratings revealed that P1 and N1 show different contrast and spatial frequency response functions. For all spatial frequencies tested, N1 appeared at medium to high contrasts, increased slowly in amplitude with increasing contrast, and did not appear to saturate. For spatial frequencies up to 8 c deg^{-1} , P1 appeared at low contrasts, increased rapidly in amplitude with increasing contrast, and saturated at medium contrasts. At the highest spatial frequency (16 c deg^{-1}), P1 behaved just like N1.

Several pieces of evidence suggest that the contrast thresholds and the suprathreshold gains of N1 and P1, at all but the highest spatial frequency, may in part reflect the activity of the parvocellular and magnocellular pathways, respectively. At the highest spatial frequency both peaks likely reflect the activity of the parvocellular pathway. Single unit findings indicate that parvocellular cells need at least 10% contrast to fire, and have a low contrast gain with no apparent

response saturation whereas, magnocellular cells respond to contrasts as low as 2%, have a high contrast gain, and saturate at medium contrasts (Shapley, Kaplan and Soodak, 1981; Marrocco *et al.*, 1982; Hicks *et al.*, 1983; Derrington and Lennie, 1984; Lee *et al.*, 1989; Sclar, Maunsell and Lennie, 1990). In a deoxyglucose study, Tootell, Hamilton and Switkes (1988) have also demonstrated important differences in the absolute contrast sensitivity of the macaque magnocellular system and parvocellular system as a whole. The V1 layers that receive magnocellular projections were more metabolically active at lower contrasts (8%) than were the V1 layers that receive parvocellular projections. Only at higher contrasts ($\geq 38\%$) did all of the striate layers receiving parvocellular input become metabolically active.

The N1-parvocellular link and the P1-magnocellular link are also suggested by the amplitude-spatial frequency functions of these two waveforms. N1 demonstrates a band-pass spatial frequency tuning that resembles that of the parvocellular pathway. Although our N1 is more sharply tuned (abrupt attenuation at low spatial frequencies) than the responses of single parvocellular neurons in the LGN and of the human spatial contrast sensitivity function (Elleberg *et al.*, 1999; Derrington and Lennie, 1984), our findings are consistent with those of Previc (1988) who measured the amplitude-spatial frequency functions of four spatial frequencies (1, 4, 8, and 12 c deg⁻¹) at a single high contrast. Similar to the findings of Previc (1988), our P1's low-pass spatial frequency tuning is

characteristic of magnocellular pathway responses, and closely resembles the shape of the human temporal contrast sensitivity function (Elleberg *et al.*, 1999).

Of particular concern to the establishment of the parvocellular and magnocellular origins of N1 and P1, respectively, is the shorter latency of the N1 peak. Although the total transmission time between the retina and the cortex may be only a few milliseconds shorter for the magnocellular than for the parvocellular neurons (Lennie, Krauskopf and Sclar, 1990), this difference may be difficult to reconcile with the faster N1 response that we found. As previously argued by Previc (1988), who found similar discrepancies between the neuronal and VEP latencies, it is possible that P1 actually begins prior to the onset of N1. This is suggested in our data by the slight positive deflection that typically precedes N1, and that is absent at 0.8 c deg^{-1} where N1 is also absent (see Figure 1). Because the relative spatial distribution of parvocellular and magnocellular neurons varies with retinal eccentricity in the human retina (Dacey and Peterson, 1992; Dacey 1993), the large and unscaled stimuli used in the present study (18° by 18°) and by Previc (6°) likely caused latency variations in parvocellular and magnocellular responses that may have obscured their temporal signatures. Baseler and Sutter (1997) controlled for this confound by using multifocal VEPs with a stimulus array that is scaled and equalizes signal to noise ratios of parvocellular and magnocellular responses across the visual field. This stimulus array enabled the authors to isolate a VEP component with a low contrast gain and longer latency that resembled the

parvocellular response pattern, and a VEP component with a rapid contrast gain and shorter latency that resembled the magnocellular response pattern.

A second possible concern with the methods used in the present study is that our analysis was based on the early peaks of the raw VEP waveform. The main concern is that the polarity and amplitude of the peaks are influenced by the gross cortical anatomy, which varies across the representation of the visual field and across subjects. Decomposing the waveform into additive components, an established standard in the field of multifocal VEPs, can solve this problem by setting the peaks to the same polarity and averaging them together (see Sutter and Bearnse, 1995; Baseler and Sutter, 1997). However, the goal of the present study was to investigate the changes in amplitude of the early peaks as a function of contrast across a wide range of spatial frequencies, and to compare these findings to those of previous studies that have used the same method. Further, our findings and those of previous studies (Murray *et al.*, 1987; Previc, 1988; Vassilev *et al.*, 1994; Kubova *et al.*, 1995) indicate that this type of analysis reliably identifies the parvocellular and magnocellular contributions to the VEP waveforms. Further, all of our subjects demonstrated the same pattern of waveform polarity as shown in Figure 1.

4.1. Relationship across spatial frequencies

The data from the present study suggest the contribution of both parvocellular and magnocellular responses at intermediate spatial frequencies.

Only at the lowest and highest spatial frequencies tested do magnocellular and parvocellular responses, respectively, appear to dominate. By providing the first investigation on a wide range of spatial frequencies, including both low and high frequencies, our data confirm and extend the findings from previous VEP studies using a phase-reversal (Previc, 1988; Kubova *et al.*, 1995; Bach and Ullrich, 1997), a stimulus-onset (Murray *et al.*, 1987; Vassilev *et al.*, 1994), or a motion-onset procedure (Kubova *et al.*, 1995; Bach and Ullrich, 1997) whose analyses were also based on the amplitude-response functions of the main peaks of the raw VEP waveform. At low spatial frequencies ($< 2 \text{ c deg}^{-1}$) the waveform was dominated by a peak appearing at low contrasts (about 1 to 4%) that saturated rapidly, resembling the magnocellular response (Vassilev *et al.*, 1994; Kubova *et al.*, 1995; Bach and Ullrich, 1997). At higher spatial frequencies ($> 8 \text{ c deg}^{-1}$) the waveform was dominated by peaks appearing at higher contrasts (about 8 to 16 %) that did not saturate, resembling the parvocellular response (Vassilev, *et al.*, 1994). At intermediate spatial frequencies (from 2 to 8 c deg^{-1}) the waveform contained a peak that presented a contrast response function resembling parvocellular response and a peak that presented a contrast response function resembling magnocellular activity (Previc, 1988).

The spatial resolution of a system depends mainly on two factors: its neurons' spatial sampling density and the size of its neurons' receptive field centre. The spatial sampling as well as the spatial and probability summation of the parvocellular and magnocellular pathways likely account for their response

bias towards higher and lower spatial frequencies, respectively. Tootell, Silverman, Hamilton, Switkes and De Valois (1988) found that when monkeys viewed a high spatial frequency grating, there was more deoxyglucose uptake in striate areas that receive mainly parvocellular input, whereas when monkeys viewed a low spatial frequency grating, there was more deoxyglucose uptake in striate areas that receive mainly magnocellular input. On the other hand, the similar receptive field properties of parvocellular and magnocellular neurons likely account for the extensive overlap between the parvocellular-like and magnocellular-like responses that we have found at intermediate spatial frequencies. Contrary to previous descriptions (de Monasterio and Gouras, 1975), more recent calculations show little or no difference between the size of the receptive fields and the spatial resolution of parvocellular and magnocellular neurons (Kaplan and Shapley, 1982; Marrocco *et al.*, 1982; Hicks *et al.*, 1983; Derrington and Lennie, 1984; Blakemore and VitalDurand, 1986; Crook *et al.*, 1988).

Taken together, the findings from the present study suggest that both pathways are well suited to respond to a wide range of overlapping spatial frequencies, with parvocellular responses dominating at high spatial frequencies and magnocellular responses dominating at low spatial frequencies. Thus, our results suggest that the different neuronal mechanisms that contribute to P1 and N1 waveforms are not entirely functionally separate in the spatial domain, but rather overlap on a functional continuum.

Acknowledgments

This research was supported by NSERC and FCAR to F.L., M.-S.R., and J.-P.G. D.E. was supported by an NSERC doctoral research scholarship. Some of these data were presented at the annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Ft. Lauderdale, May 1999. We thank Dr T.L. Lewis for her critical comments on the manuscript, Dr A. Herbert for helpful discussions, and C. Habak for technical assistance. We also wish to thank Peter April for providing us with the Pixx Software (see web site for more details: www.vpixx.com) used to generate the stimuli.

REFERENCES

Allen D, Norcia AM, Tyler CW (1986). Comparative study of electrophysiological and psychophysical measurement of the contrast sensitivity function in humans. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, 63 : 442-449.

Bach M, Ullrich D (1997). Contrast dependency of Motion-onset and Pattern-Reversal VEPs: Interaction of stimulus type, recording site and response component. *Vision Research*, 37 : 1845-1849.

Baseler HA, Sutter EE (1997). M and P Components of the VEP and their Visual Field Distribution. *Vision Research*, 37 : 675-690.

Bobak P, Bodis-Wollner I, Harnois C, Thornton J (1984). VEPs in humans reveal high and low spatial contrast mechanisms. *Investigative Ophthalmology and Visual Sciences*, 25 : 980 - 983.

Blakemore CB, Vital-Durand F (1986). Organization and post-natal development of the monkey's lateral geniculate nucleus. *Journal of Physiology, London*, 380 : 453-491.

Campbell FW, Maffei L (1970). Electrophysiological evidence for the existence of orientation and size detectors in the human visual system. *Journal of Physiology*, 207 : 635 - 652.

Crook JM, Lange-Makecki B, Lee BB, Valberg A (1988). Visual Resolution of macaque retinal ganglion cells. *Journal of Physiology, London*, 396 : 205-224.

de Monasterio FM, Gouras P (1975). Functional properties of ganglion cells in the rhesus monkey retina. *Journal of Physiology, London*, 251 : 167- 195.

Dacey DM (1993). The mosaic of midget ganglion cells in the human retina. *Journal of Neuroscience*, 13 : 5334-5355.

Dacey DM, Petersen MR (1992). Dendritic field size and morphology of midget and parasol ganglion cells of the human retina. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 89 : 9666-9670.

Derrington AM, Lennie P (1984). Spatial and temporal contrast sensitivities of neurons in lateral geniculate nucleus of macaque. *Journal of Physiology, London*, 357 : 219-240.

DeYoe EG, Van Essen DC (1988). Concurrent processing in the primate visual cortex. *Trends in Neuroscience*, 11 : 219-226.

Dreher B, Wang C, Burke W (1996). Limits of parallel processing: Excitatory convergence of different information channels on single neurons in striate and extrastriate visual cortices. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 23 : 913-925.

Ellemberg D, Lewis TL, Liu CH, Maurer D (1999). Development of spatial and temporal vision during childhood. *Vision Research*, 39 : 2325-2333.

Harding GFA, Odom JV, Sileers W, Spekreijse H (1996). Standard for visual evoked potentials 1995. *Vision Research*, 36 : 3567-3572.

Hicks TP, Lee BB, Vidyasagar TR (1983). The response of cells in Macaque Lateral Geniculate Nucleus to Sinusoidal Gratings. *Journal of Physiology, London*, 337 : 183-200.

Hubel DH, Wiesel TN (1972). Laminar and columnar distribution of geniculocortical fibers in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 158 : 267-294.

Kaplan E, Shapley RM (1982). X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys. *Journal of Physiology, London*, 330 : 125-143.

Klistorner A, Crewther DP, Crewther SG (1997). Separate magnocellular and parvocellular contributions from temporal analysis of the multifocal VEP. *Vision Research*, 37 : 2161-2169.

Kubova Z, Kuba M, Spekreijse H, Blakemore C (1995). Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Research*, 35 : 197-205.

Lee BB, Martin PR, Valberg A (1989). Sensitivity of Macaque retinal ganglion cells to chromatic and luminance flicker. *Journal of Physiology, London*, 414 : 223-243.

Lennie P, Krauskopf J, Sclar G (1990). Chromatic mechanisms in striate cortex of macaque. *Journal of Neuroscience*, 10 : 649-669.

Lennie P, Trevarthen C, Waessle H, Van Essen D (1989). Parallel processing of visual information. In L. Spillman and J. Werner (Eds). *Visual perception: The neurophysiological Foundations*. Academic Press, New York.

Livingstone MS, Hubel DH (1987). Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form color, movement, and stereopsis. *Journal of Neuroscience*, 7 : 3416-3468.

Livingstone MS, Hubel DH (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*, 240 : 740-749.

Marrocco RT, McClurkin JW, Young RA (1982). Spatial summation and conduction latency classification of cells of the lateral geniculate nucleus of macaques. *Journal of Neuroscience*, 2 : 1275- 1291.

Maunsell JHR, Merigan WH (1993). How parallel are the primate pathways? *Annual Review of Neuroscience*, 16 : 369-402.

Merigan WH (1991). P and M pathway specialization in the macaque. In A Valberg and BB Lee (Eds). *From pigments to perception: advances in understanding visual processes*. Plenum Press, New York.

Musselwhite MJ, Jeffreys DA (1985). The influence of spatial frequency on the reaction times and evoked potentials recorded to grating pattern stimuli. *Vision Research*, 25 : 15-1555.

Murray IJ, Kulikowski JJ (1983). VEPs and contrast. *Vision Research*, 23 : 1741 - 1743.

Murray IJ, Parry NRA, Carden D (1987). Human visual evoked potentials to chromatic and achromatic gratings. *Clinical visual science*, 1 : 231-244.

Nelson JI, Seiple WH (1992). Human VEP contrast modulation sensitivity: separation of magno- and parvocellular components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 84 : 1-12.

Previc FH (1988). The neurophysiological significance of the N1 and P1 components of the visual evoked potential. *Clinical Vision Science*, 3 : 195-202.

Reed JL, Marx MS, May JG (1984). Spatial frequency tuning in the visual evoked potential elicited by sine-wave gratings. *Vision Research*, 24 : 1057-1062.

Schiller PH (1996). On the specificity of neurons and visual areas. *Behavioural Brain Research*, 76 : 21-35.

Sclar G, Maunsell HR, Lennie P (1990). Coding of image contrast in central visual pathways of the macaque monkey. *Vision Research*, 30 : 1-10.

Shapley R (1990). Visual sensitivity and parallel retinocortical channels. *Annual Review of Psychology*, 41 : 635-658.

Shapley R, Kaplan E, Soodak R (1981). Spatial summation and contrast sensitivity of X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of the macaque. *Nature*, 292 : 543-545.

Sutter EE, Bearnse MA Jr (1995). Extraction of ganglion cell component from the corneal response. In Vision science and its applications, OSA Technical Digest Series, Vol 1. Optical Society of America, Washington DC.

Tobimatsu S, Tomoda H, Kato M (1995). Parvocellular and magnocellular contributions to visual evoked potentials in humans: stimulation with chromatic and achromatic gratings and apparent motion. *Journal of the Neurological Sciences*, 134 : 73-82.

Tobimatsu S, Kurita-Tashmina S, Nakayama-Hiromatsu M, Kato M (1993). Effect of spatial frequency on the transient and steady-state VEPs: simulation with checkerboard, square-wave grating and sinusoidal grating patterns. *Journal of the Neurological Sciences*, 188 : 17-24.

Tootell RBH, Hamilton SL, Switkes E (1988). Functional anatomy of macaque striate cortex. IV. Contrast and magno-parvo streams. *The Journal of Neuroscience*, 8 : 1594-1609.

Tootell RBH, Silverman MS, Hamilton SL, Switkes E, De Valois RL (1988). Functional anatomy of macaque striate cortex. V. Spatial frequency. *The Journal of Neuroscience*, 8 : 1610-1624.

Valberg A, Rudvin I (1997). Possible contributions of magnocellular- and parvocellular-pathway cells to transient VEPs. *Visual Neuroscience*, 14 : 1-11.

Vassilev A, Stomonyakov V, Manahilov V (1994). Spatial-frequency specific contrast gain and flicker masking of human transient VEP. *Vision Research*, 34 : 863-872.

Vassilev A, Manahilov V, Mitov D (1983). Spatial frequency and the pattern onset-offset response. *Vision Research*, 23 : 1417-1422.

FIGURE CAPTIONS

Figure 1.

Phase-reversal VEPs for one subject at a low (0.8 c deg^{-1}) and a high (8 c deg^{-1}) spatial frequency, over the range of contrasts tested.

Figure 2.

Mean amplitudes ($\pm 1 \text{ S.E.}$) of P1 (solid circles) and N1 (open circles), for the eight subjects, as a function of contrast for each of the six spatial frequencies tested.

Figure 3.

Mean amplitudes ($\pm 1 \text{ S.E.}$) of P1 (solid circles) and N1 (open circles), for the eight subjects, as a function of spatial frequency for six of the contrasts tested (same data as in Figure 2).

Figure 1

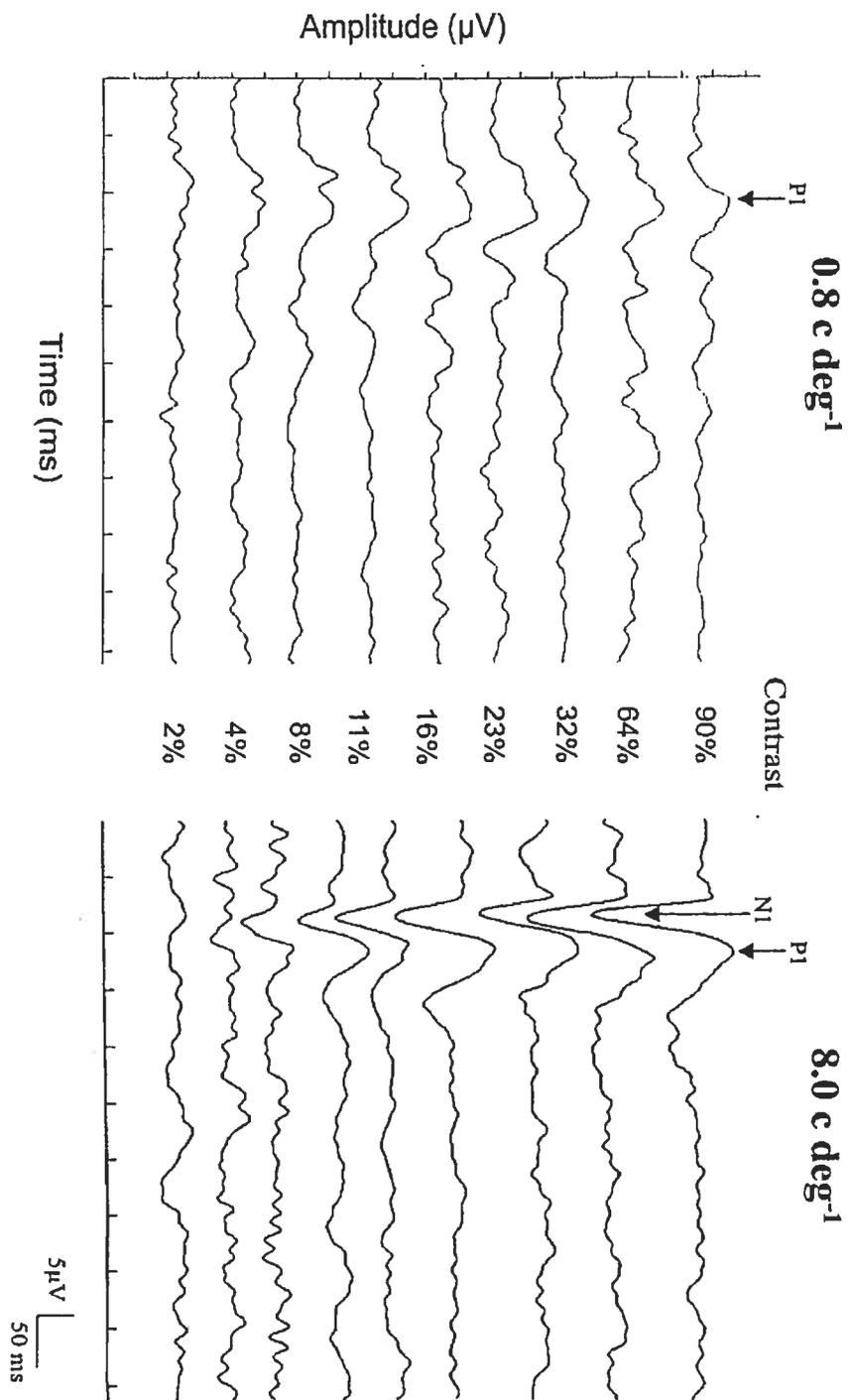


Figure 2

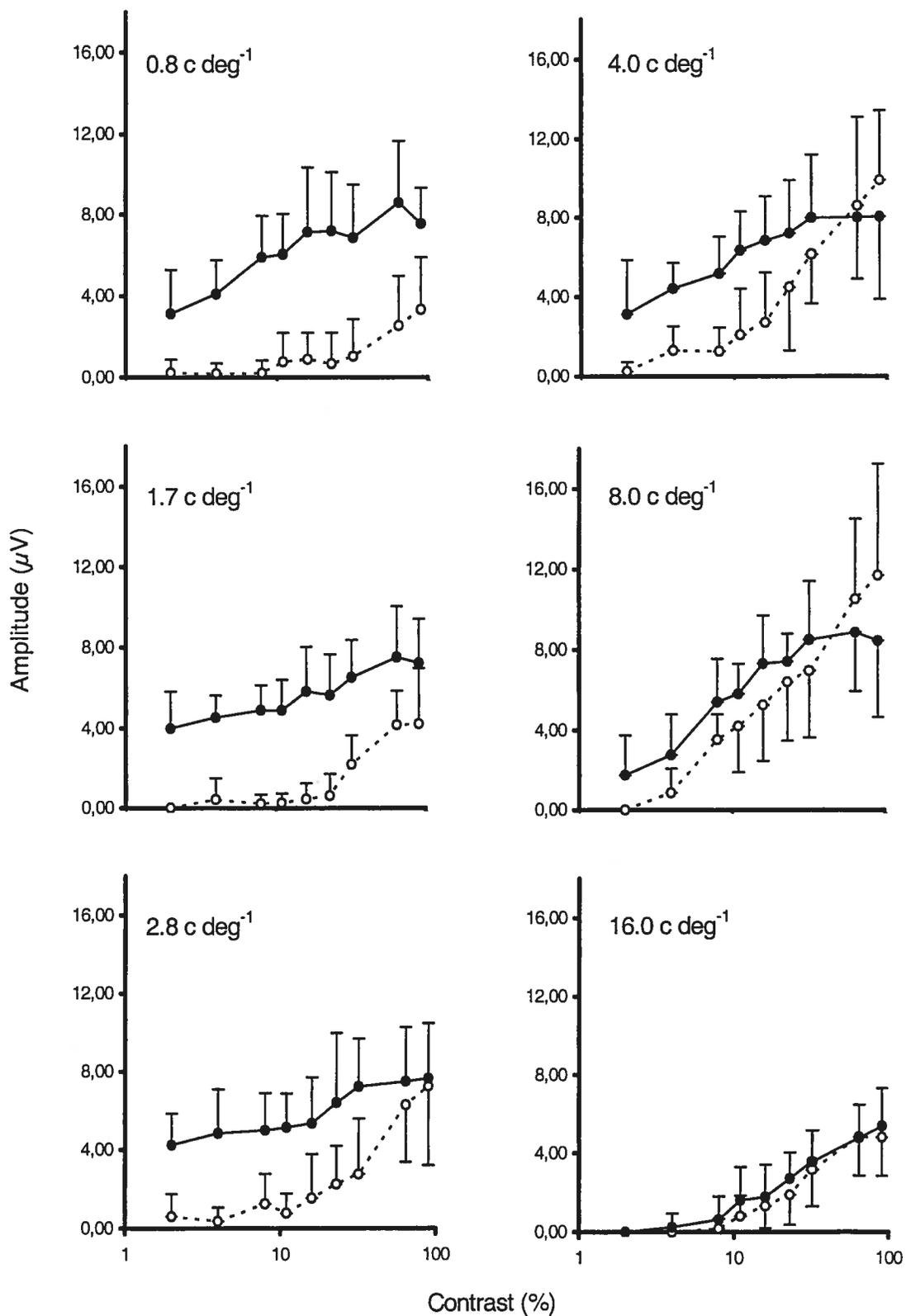
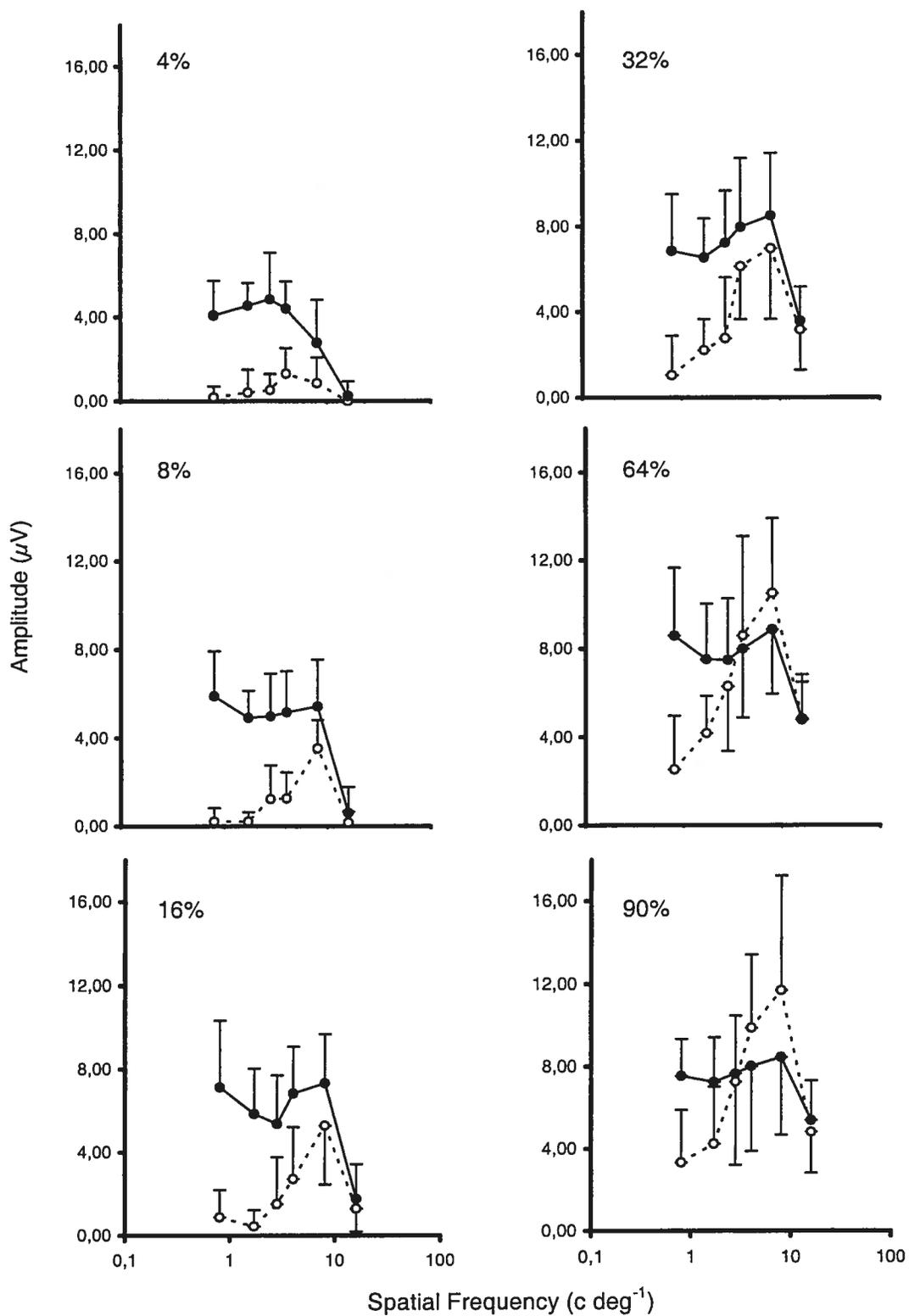


Figure 3



CHAPITRE SECOND

**MAGNOCELLULAR AND PARVOCELLULAR DEVELOPMENTAL
COURSE IN INFANTS DURING THE FIRST YEAR OF LIFE**

Hammarrenger B, Leporé F, Lippé S, Labrosse M, Guillemot J-P, Roy M-S

Documenta Ophthalmologica, sous presse

**MAGNOCELLULAR AND PARVOCELLULAR DEVELOPMENTAL
COURSE IN INFANTS DURING THE FIRST YEAR OF LIFE**

Benoit HAMMARRENGER^{1,3}, Franco LEPORE¹, Sarah LIPPÉ^{1,3},
Mélanie LABROSSE¹, Jean-Paul GUILLEMOT^{1,2} and Marie-Sylvie ROY^{1,3}

¹ Groupe de Recherche en Neuropsychologie Expérimentale
Département de Psychologie, Université de Montréal, Canada

² Département de Kinanthropologie, Université du Québec à Montréal, Canada

³ Hôpital Sainte-Justine, Département d'Ophtalmologie, Université de Montréal,
Canada

Address for correspondence :

Marie-Sylvie Roy, Ph.D.
Department of Ophthalmology
Hôpital Sainte-Justine
3175 Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec)
H3T 1C5

Phone : (514) 345-4931, ext. 2914

Fax : (514) 345-4880

e-mail : 

ABSTRACT

The visual system undergoes major modifications during the first year of life. We wanted to examine whether the magnocellular (M) and parvocellular (P) pathways mature at the same rate or if they follow a different developmental course. A previous study carried out in our laboratory had shown that the N1 and P1 components of pattern visual evoked potentials (PVEPs) were preferentially related to the activity of P and M pathways, respectively. In the present study, PVEPs were recorded at Oz in 33 infants aged between 0 and 52 weeks, in response to two spatial frequencies (0,5 and 2,5 c deg⁻¹) presented at four contrast levels (4, 12, 28 and 95%). Results indicate that the P1 component appeared before the N1 component in the periods tested and was unambiguously present at birth. The P1 component showed a rapid gain in amplitude in the following months, to reach a ceiling around 4-6 months. Conversely, the N1 component always appeared later and then gained in amplitude until the end of the first year without reaching a plateau. Latencies were also computed but no developmental dissociation was revealed. Results obtained on amplitude are interpreted as demonstrating a developmental dissociation between the underlying M and P pathways, suggesting that the former is functional earlier and matures faster than the latter during the first year of life.

KEY WORDS :

Contrast sensitivity, Infant vision, Magnocellular pathway, Parvocellular pathway, Visual development, Visual Evoked Potentials.

1. INTRODUCTION

The retino-geniculate-cortical visual system is divided into at least two distinct pathways. This segregation has been shown to be present not only at the anatomical level but also at the physiological and functional level [for review see 1]. The magnocellular (M) stream is characterized mainly by large cells with afferent and efferent fast conducting axons. The cells have wide receptive fields, they are sensitive to high temporal frequencies, to low to medium spatial frequencies and they also show high sensitivity to luminance contrasts. The parvocellular (P) system, on the other hand, is characterized by smaller cells with smaller and, hence, more slowly conducting axons. They have small receptive fields, are sensitive to high spatial frequencies and color, and manifest a lower sensitivity to both luminance contrast and temporal frequency. One question raised by this segregation is whether these systems also show a dissociated developmental course or if they mature at the same rate. At a clinical level, this question is quite relevant because it could clarify and refine the concept of a critical period and, consequently, the relative impact of impairment or malfunction on visual development.

Several lines of evidence at the anatomical level suggest that the M pathway develops first. Animal research has shown an early dissociation in the maturation of the two pathways, which could take place even before birth. Rhesus monkey embryos showed that the M cells migrate to the diencephalon before the P cells [2,3]. Near birth, during apoptosis, cellular death is about ten times superior

in the M layers of the lateral geniculate nucleus (LGN) than it is in the P layers [4]. In some cases, cellular death can be up to one neuron in 50 in the M layers, while it remains well under one out of 10,000 in the P layers. After birth, the main modification of the rhesus LGN is a volume gain of about 17% in the first four weeks essentially due to the maturation of the P layers [4]. Moreover, the redundancy in retino-geniculate contacts is eliminated earlier in the M layers after birth. The number of synaptic contacts and the total area they cover tend to stabilize around the fourth post-natal week in these layers, whereas a substantial reduction can still be seen in the P layers at the 17th post natal week [5].

Differences in maturation have also been reported at the cortical level. The number of synaptic contacts in rhesus 4C α layer (to which LGN M cells project) is, at three post-natal weeks, approximately equivalent to those of the adult. On the other hand, synaptic development in 4C β (innervated from LGN P cells) proceeds in a more gradual manner, with an augmentation in number until the 12th post-natal week, followed by a slight diminution until it reaches the adult level [6]. Immuno-reactivity staining in monkeys have revealed that cell morphology in 4C α develops earlier than in 4C β [7]. It has also been shown that early visual deprivation in monkeys will cause greater damage to layer 4C α [8]. This result has been interpreted by Kennedy et al. [9] as evidence that plasticity terminates earlier in the M afferents. Furthermore, the portion of V1 which receives input from the peripheral retina (mainly M), is at birth thicker than the part which maps the macular section of the retina (mainly P) [10].

Anatomical studies in humans tend to support the monkey studies. At birth, the macular region of the retina is quite underdeveloped as compared to the periphery, which is quite adult-like [11-13]. In the macular region specifically, cones are underdeveloped and cell migration is yet to be completed, causing an absence of the typical foveal depression. In fact, this depression reaches completion only after the 15th post-natal week, but other parameters of the foveola, such as outer segment length and cone packing density, do not reach maturity until after 4 years of age [13]. As for the human LGN, it has similarly been shown that M cells develop qualitatively (size of the soma, dendritic tree) faster than their homologous P cells [14].

The anatomical data can give insights as to when different structures are in place, but it says little about when these structures are functional. Some indications comparing the functional maturity of these two pathways can be found in monkey studies. For example, it has been shown that cells in the ventral M layers of the LGN have a temporal resolution as well as an optimal temporal frequency selectivity that are similar to the adult at four weeks, while the cells in the dorsal P layers display values three times poorer than the adult ones at this time [15]. Moreover, in V1, cytochrome oxidase marking in the macaque monkey has revealed that cells in 4C α have already reached an adult level of activity at birth, whereas cells in 4C β are at about 50% of their adult level [9].

In humans, studies comparing the functional development of the two pathways are rather scarce, mainly because of the inherent difficulty in assessing these functions in newborns or very young children. To circumvent this problem, we used pattern visual evoked potentials (PVEP) to examine the relative development of the two systems. In a preliminary study [16], we used this technique to differentiate the M and P pathways in adults. Using sine-wave gratings modulated over a wide range of contrasts and spatial frequencies, we found that PVEPs recorded at Oz display two peaks, namely, N1 and P1 that show different relationships to contrast and spatial frequency modulations. With respect to contrast, the N1 component showed little sensitivity to low contrast with a gain in amplitude with increasing contrast that did not reach saturation. The P1 component, however, was highly sensitive to even low contrasts and reached a ceiling at medium contrasts. As for spatial frequency modulations, the N1 component showed a typical band-pass response, whereas the P1 component displayed a low-pass response. These results were interpreted as indicating that the N1 component reflects mainly the activity of the underlying P system whilst the P1 component that of the M system.

The aim of the present study, therefore, was to evaluate the functional developmental course of the M and P pathways in infants during the first year of life using PVEPs, and in particular the N1 and P1 peaks evoked by sine-wave gratings varying in spatial frequency and contrast.

2. METHODS

2.1. Subjects

PVEPs were recorded in 33 full-term infants aged from birth to 52 weeks. Inclusion criteria included a perinatal history free of any perturbing event, a normal delivery (vaginal or caesarean section) following a normal pregnancy (37 to 41 weeks of gestation) and an Apgar score equal or superior to 7 at 1 minute. Exclusion criteria were congenital malformations, genetic syndromes, metabolic deficits or weight below the 10th percentile. For all infants, parents signed an informed consent form approved by the Human Subjects Committee of Hôpital Sainte-Justine. This committee also approved the general research protocol.

2.2. Apparatus and Stimuli

Vertical achromatic sine-wave gratings were presented on a View Sonic monitor screen subtending 18° by 18° of visual angle and having a 1024 X 768 pixels resolution with a refresh rate of 75 Hz. The stimuli were created using the PixxTM software and a Power MacIntosh computer. Eight conditions were pseudo-randomly presented to each child, defined by two spatial frequencies (0.5 and 2.5 c deg⁻¹) each presented at four contrast levels (4, 12, 28, 95%). Contrast was defined as the difference between the maximum and minimum luminance of the gratings, divided by their sum. The mean luminance of the stimuli was maintained at 35 cd m⁻² and the ambient luminance during stimulation was 8 cd m⁻². The phase of each grating was reversed at a temporal frequency of 1 Hz (2 reversals/sec), and the MacIntosh triggered the recording on the first reversal.

PVEPs were recorded from a silver scalp electrode positioned at Oz according to the 10-20 system. The reference and ground electrodes were fixed to earlobes, as in other studies with children [17-19], and the impedance was kept below 5 Kohms. The EEG was fed into a Nicolet Bravo amplifier, where it was averaged online following passage in an analog band-pass filter set at 1 to 100 Hz (sweep time: 500 msec). Artifact rejection was used to eliminate epochs contaminated by head and body movements. At least 50 sweeps were recorded and averaged for each of the eight conditions. This number of sweeps was found to be adequate for recording PVEPs in young infants [19]. Because of the length of our protocol, and because of the infant's limited attention span, each condition was presented only once.

2.3. Procedure

Infants were seated on their parent's lap, facing the computer screen at a distance of 70 cm. The parent was instructed to hold the infant so that the head would remain as stable and upright as possible. During the stimulation, the infant's gaze and attention were directed to the center of the screen by an experimenter moving a little toy with a small bell in front of the screen. Using a press-button connected to a green-red LED situated in the recording room, this experimenter communicated to another experimenter when the infant was looking at the screen, and only then was the stimulus presented and the signal recorded. Furthermore, the averaging process was interrupted if the reflection of the stimulus was not centered

over the pupil. Because of inherent limiting factors in the testing of babies, some subjects did not complete all the eight conditions.

2.4. Data analysis

For each waveform, amplitudes and latencies were calculated for the N1 and P1 components. Amplitudes were calculated by the peak-to-baseline method (see figure 1), so that the activity of each peak could be isolated. Each waveform was analyzed by at least two independent judges who were instructed to indicate where they would position the baseline activity of the waveform, the N1 peak and the P1 peak. For those waveforms where there was no agreement, a third judge was consulted and only those waveforms which were approved by two judges were retained. Agreement between the first two judges reached 85%.

3. RESULTS

Examples of the PVEP waveforms obtained at different post-natal ages are illustrated in Figure 1. These data are presented to give a first appreciation of the type of responses observed in our subjects. They show a general trend and some subjects might differ from these selected illustrations. At the lower spatial frequency (0.5 c deg^{-1}), a strong P1 response was present during the first month. The latency of this response decreased rapidly until the third month, while its peak-to-baseline amplitude remained quite stable until the eighth month. In this low spatial frequency condition, the N1 component did not appear until the eighth month. On the other hand, at the higher spatial frequency (2.5 c deg^{-1}), no

Insert
Figure 1
here

unambiguous response was present at two months. A P1 component appeared at three months and then gained in amplitude until the sixth month, where it seemed to reach saturation. In this condition, the N1 component appeared at six months and became more evident at eight months. Latency development for the P1 component at 2.5 c deg^{-1} and for the N1 component at both spatial frequencies is difficult if not impossible to determine as these components only appear after the third month where latencies have already reached stability.

Insert
Figure 2
here

The amplitudes of the N1 and P1 components were plotted as a function of age for each of the 8 testing conditions (Figure 2). Each plot represents a specific condition characterized by a spatial frequency and a contrast level. Each data point represents the amplitude of either N1 or P1 recorded for one infant at that condition. When in a given condition a component was absent, a value of 0 was plotted. To better illustrate the maturation tendency, a regression line was drawn for each component. These functions were generated by the Curve Fit 2D™ program and the best fit was selected. For each graph in Figure 2, the correlation index (r) of the regression line was between .45 and .68.

The results show that at birth, for every contrast level tested and at both spatial frequencies, the N1 component was absent, suggesting that the underlying system was not yet functional. However, for two contrasts (12% and 95%) at the lower spatial frequency (0.5 c deg^{-1}), the P1 component could be recorded at this time, suggesting that the underlying system was already functional. Moreover, in

every condition, the P1 component appeared earlier and gained rapidly in amplitude in the first 20 to 25 weeks following birth. It then reached a ceiling, where it leveled off or even showed a slightly reduced amplitude during the remaining weeks of the first year. On the other hand, the N1 component either only displayed a modest gain in the first half of the first year (for the higher contrasts) or was completely absent during this period (for the lower contrasts). However, in every condition but mainly for the highest contrasts, this component increased in amplitude between the second half or third portion of the first year. Moreover, it did not reach saturation in the period tested. There was little difference between the results obtained with the low ($0,5 \text{ c deg}^{-1}$) or high ($2,5 \text{ c deg}^{-1}$) spatial frequencies. If any, there appeared to be a later apparition of both components at the higher spatial frequency.

Insert
Figure 3
here

In Figure 3, latencies are plotted as a function of age for the N1 and P1 components. Again, each graph represents a specific condition characterized by a spatial frequency and a contrast level. Each data point represents the value of the latency calculated either for N1 or for P1 for one infant at that condition. In conditions where a component is absent, it is impossible to determine a latency. Consequently, at the lower contrast, where the amplitude diminishes and eventually disappears, there is an important diminution in the number of latency data points. Here again, regression lines were drawn for each component, and the correlation index (r) is between .57 and .98. In every condition where one of the components could be recorded before the tenth week, results show that the latency

decreased until the tenth to the fifteenth week, where it reached a plateau, with values approximately equivalent to adult ones (see table 1). This tendency was observed for the N1 as well as for the P1 component.

Insert
table 1
here

4. DISCUSSION

We showed in a previous study that in adults the N1 component evoked in PVEPs was principally linked to the underlying activity of the parvocellular stream, whereas the P1 component seemed to reflect the activity of the magnocellular system [16]. In the present study, we showed that P1 appears earlier in life and its amplitude levels off faster than the N1 component. Therefore, these results suggest that the M stream becomes functional and reaches maturity faster than the P stream. They thus support the results of previous studies which have focused on the development of specific functions carried by each of these pathways in human infants. For instance, Dobkins and collaborators demonstrated in a series of psychophysical experiments that in the first five months, contrast sensitivity mechanisms develop first for the perception of contrast in luminance (M), and then for the perception of contrast in chromaticity (P) [20-23]. As for VEPs, it has been shown that the major components of the achromatic response are mature by about three months whereas those for the chromatic responses continue to change throughout the first year [24,25]. Moreover, Norcia et al. [26] demonstrated, using VEPs, that during the first ten post-natal weeks the function that develops more rapidly is contrast sensitivity for low spatial frequencies (M

function). Subsequently, until the 32nd week, it is acuity that matures (P function). These results support an earlier study that revealed that neuronal mechanisms underlying sensitivity to contrast were mature at six months for low spatial frequencies, but not for higher ones [27]. It is also noteworthy that acuity in infants shows a longer maturation course for central vision than for peripheral vision [28-30]. This is congruent with our N1 and P1 developmental dissociation. One would also have expected a difference between our low and high spatial frequency recordings, a difference which did not appear in our results. This can be explained by the fact that our high spatial frequency condition was probably still not high enough to provoke the dissociation, given that at high spatial frequencies, the M system shows a lower response [16]. We used 2,5 c deg⁻¹ in this condition, while the Norcia study [26], for instance, used spatial frequencies up to 8,0 c deg⁻¹ to assess contrast sensitivity during the first 36 weeks post-partum.

Our results show that the amplitude of the P1 component generally increased during the first 2 to 4 months and then tended to decrease somewhat after the sixth month (at least for the low spatial frequencies). This tendency has been observed before [31]. The P1 amplitude reduction can possibly be explained by synaptic development in the visual cortex. Anatomical data shows that synaptic density and total number of synapses in visual cortex [32] as well as mean number of dendritic spines in layer III of area 17 [33] rapidly increase after birth to reach a maximal point around four to six months. A slight and gradual decrease is then observed in the following months and years. This reduction in amplitude of P1 is

nonetheless intriguing, given that N1 continues to increase in amplitude. Thus an explanation of this decrease based on non-physiological grounds, such as a reduction in signal conduction due to skull thickening, is quite unlikely. An alternate explanation to account for the decrease is that the M system is gradually inhibited by the increasing activity of the P system. In support of this is the fact that the decrease in P1 amplitude appeared to be closely linked to the amplitude gain of N1 in the second half of the first year. It is also interesting that it occurs mainly at the higher contrasts (28 and 95%), where the P system is maximally activated. This mutual inhibition of the two systems has been already advanced and is now the cornerstone of some theories of developmental dyslexia [for review see 34].

As for latencies, we were unable to differentiate between the relative development of the two pathways by means of this variable. Even though latencies were always longer for the high spatial frequency than for the low one, the decrease of the N1 latency parallels that of P1. These data on latency development are highly comparable with those reported in the literature using VEP to study development, including experiments that used flash stimulation [35] or checkerboards [18,19,36,37,38], as well as square-wave [18] or sine-wave gratings [39]. Our data are also in agreement with the logistic function models of the P1 latency development proposed by McCulloch et al.[17]. All these studies report slow latencies during the first month, followed by a rapid improvement until the

third month where a plateau is reached, after which latencies might decrease gradually but slowly until they are similar to adult ones.

In conclusion, the two principal visual pathways appear to have different maturation courses. This finding has potentially important clinical significance since many pathologies can affect the visual system early in life. Because the two sub-systems do not reach maturity at the same time, it is possible that some pathologies could selectively impair one visual system more than the other. Although based on a relatively small number of children, our findings suggest that the concept of a critical developmental period for vision should be refined to take into account the fact that maturation might not occur at the same time for the M and P pathways in human infants. These results also point to the fact that when attempting to diagnose impaired visual functions or develop remedial strategies, it is important to assess both sub-systems which have their individual specific properties.

Acknowledgements

We are deeply grateful to Lucie Couturier for her kind devotion in subject recruitment and testing. This study was supported by an FCAR grant to M-S.R., J-P.G. and F.L., an NSERC grant to F.L. and to J-P.G., a Canada Research chair to F.L. and an FCAR scholarship to B.H. and S.L.

REFERENCES

1. Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: Anatomy, physiology, and perception. *Science* 1988; 240: 740-9.
2. Rakic P. Genesis of the dorsal lateral geniculate nucleus in the rhesus monkey: site and time of origin, kinetics of proliferation, routes of migration and pattern of distribution of neurons. *J Comp Neurol* 1977; 176: 23-52.
3. Rakic P. Prenatal development of the visual system in the rhesus monkey. *Phil Trans Roy Soc London B* 1977; 278: 245-60.
4. Williams RW, Rakic P. Elimination of neurons from the rhesus monkey's lateral geniculate nucleus during development. *J Comp Neurol* 1988; 272: 424-36.
5. Holstein GR, Pasik T, Pasik P, Hamori J. Early postnatal development of the monkey visual system II. Elimination of retinogeniculate synapses. *Dev Brain Res* 1985; 20: 15-31.
6. Mates SL, Lund JS. Developmental changes in the relationship between type 2 synapses and spiny neurons in the monkey visual cortex. *J Comp Neurol* 1983; 221: 98-105.

7. Kogan CS, Zangenehpour S, Chaudhuri A. Developmental profiles of SMI-32 immunoreactivity in monkey striate cortex. *Dev Brain Res* 2000; 119: 85-95.
8. LeVay S, Wiesel TN, Hubel DH. The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *J Comp Neurol* 1980; 191: 1-51.
9. Kennedy H, Bullier J, Dehay C. Cytochrome oxidase activity in the striate cortex and lateral geniculate nucleus of the newborn and adult macaque monkey. *Exp Brain Res* 1985; 61: 204-9.
10. Gottlieb M, Pasik P, Pasik T. Early post-natal development of the monkey visual system I. Growth of the lateral geniculate nucleus and striate cortex. *Dev Brain Res* 1985; 17: 53-62.
11. Abramov I, Gordon J, Hendrickson A, Hainline L, Dobson V, LaBossiere E. The retina of the newborn human infant. *Science* 1982; 217: 265-7.
12. Hendrickson A, Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology* 1984; 91: 603-12.

13. Yuodelis C, Hendrickson A. A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Res* 1986; 26: 847-55.
14. Wadhwa S, Veena B. Cyto-differentiation and developing neuronal circuitry in the human LGN. *Intern J Dev Neurosci* 1988; 6: 59-75.
15. Movshon JA, Kiorpes L, Hawken MJ, Skoczenski AM, Cavanaugh JR, Graham NV. Sensitivity of LGN neurons in infant macaque monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci (suppl.)* 1997; 15: S498.
16. Elleberg D, Hammarrenger B, Lepore F, Roy M-S, Guillemot J-P. Contrast dependency of VEPs as a function of spatial frequency: the parvocellular and magnocellular contributions to human VEPs. *Spatial Vision* 2001; 15: 99-111 .
17. McCulloch DL, Orbach H, Skarf B. Maturation of the pattern-reversal VEP in human infants: a theoretical framework. *Vision Res* 1999; 39: 3673-80.
18. McCulloch DL, Skarf B. Development of the human visual system: monocular and binocular pattern VEP latency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 2372-81.

19. Roy M-S, Barsoum-Homsy M, Orquin J, Benoit J. Maturation of binocular pattern evoked potentials in normal full-term and pre-term infants from 1 to 6 months of age. *Pediatr Res* 1995; 37: 140-4.
20. Dobkins KR, Anderson CM., Kelly J. Development of psychophysically-derived detection contours in L-and M-cone contrast space. *Vision Res* 2001; 41: 1791-807.
21. Dobkins KR, Anderson CM, Lia B. Infant temporal contrast sensitivity functions (tCSFs) mature earlier for luminance than for chromatic stimuli: evidence for precocious magnocellular development? *Vision Res* 1999; 39: 3223-39.
22. Dobkins KR, Lia B, Teller DY. Infant color vision: Temporal contrast sensitivity functions for chromatic (Red/Green) stimuli in 3-months-olds. *Vision Res* 1997; 37: 2699-716.
23. Dobkins KR, Teller DY. Infant motion: Detection (M:D) ratios for chromatically defined and luminance-defined moving stimuli. *Vision Res* 1996; 36: 3293-310.

24. Crognale MA, Kelly JP, Weiss AH, Teller DY. Development of the spatio-chromatic visual evoked potential (VEP) : a longitudinal study. *Vision Res* 1988; 38: 3283-92.
25. Madrid M, Crognale MA. Long-term maturation of visual pathways. *Visual Neurosci* 2000; 17: 831-7.
26. Norcia AM, Tyler CW, Hamer RD. Development of contrast sensitivity in the human infant. *Vision Res* 1990; 30: 1475-86.
27. Harris L, Atkinson J, Braddick O. Visual contrast sensitivity of a 6-month-old infant measured by the evoked potential. *Nature* 1976; 264: 570-1.
28. Allen D, Tyler CW, Norcia AM. Development of grating acuity and contrast sensitivity in the central and peripheral visual field of the human infant. *Vision Res* 1996; 36: 1945-53.
29. Sireteanu R, Fronius M., Constantinescu DH. The development of visual acuity in the peripheral visual field of human infants: binocular and monocular measurements. *Vision Res* 1994; 34: 1659-71.
30. Sireteanu R, Kellerer R, Boergen KP. The development of peripheral visual acuity in human infants, a preliminary study. *Human Neurobiol* 1984; 3: 81-5.

31. Barnet AB, Friedman SL, Weiss JP, Ohlrich ES, Shanks B, Lodge A. VEP development in infancy and early childhood. A longitudinal study. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1980; 49: 476-89.
32. Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia* 1990; 28: 517-27.
33. Michel AE, Garey LJ. The development of dendritic spines in the human visual cortex. *Human Neurobiol* 1984; 3: 223-7.
34. Stein J. The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia* 2001; 7: 12-36.
35. Kraemer M., Abrahamsson M., Sjöström A. The neonatal development of the light flash visual evoked potential. *Doc Ophthalmol* 1999; 99: 21-39.
36. Crognale MA, Kelly JP, Chang S, Weiss AH, Teller DY. Development of pattern VEPs: longitudinal measurements in human infants. *Optom Vis Sci* 1997; 74: 808-15.

37. Moskowitz A, Sokol S. Developmental changes in the human visual system as reflected by the latency of the pattern reversal VEP. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1983; 56: 1-15.

38. Sokol S, Jones K. Implicit time of pattern evoked potentials in infants: an index of maturation of spatial vision. *Vision Res* 1979; 19: 747-55.

39. Fiorentini A, Trimarchi C. Development of temporal properties of pattern electroretinogram and visual evoked potentials in infants. *Vision Res* 1992; 32: 1609-21.

FIGURE CAPTIONS

Figure 1

Examples of PVEPs waveforms recorded at different post-natal ages. The left part of the figure displays PVEPs for the low spatial frequency (0.5 c deg^{-1}) condition, while the right part displays waveforms obtained at the high spatial frequency condition (2.5 c deg^{-1}). Both gratings were presented at 95% contrast. The peak-to-baseline method of measurement for the N1 and P1 amplitudes is illustrated for the 0.5 c deg^{-1} condition at 8 months.

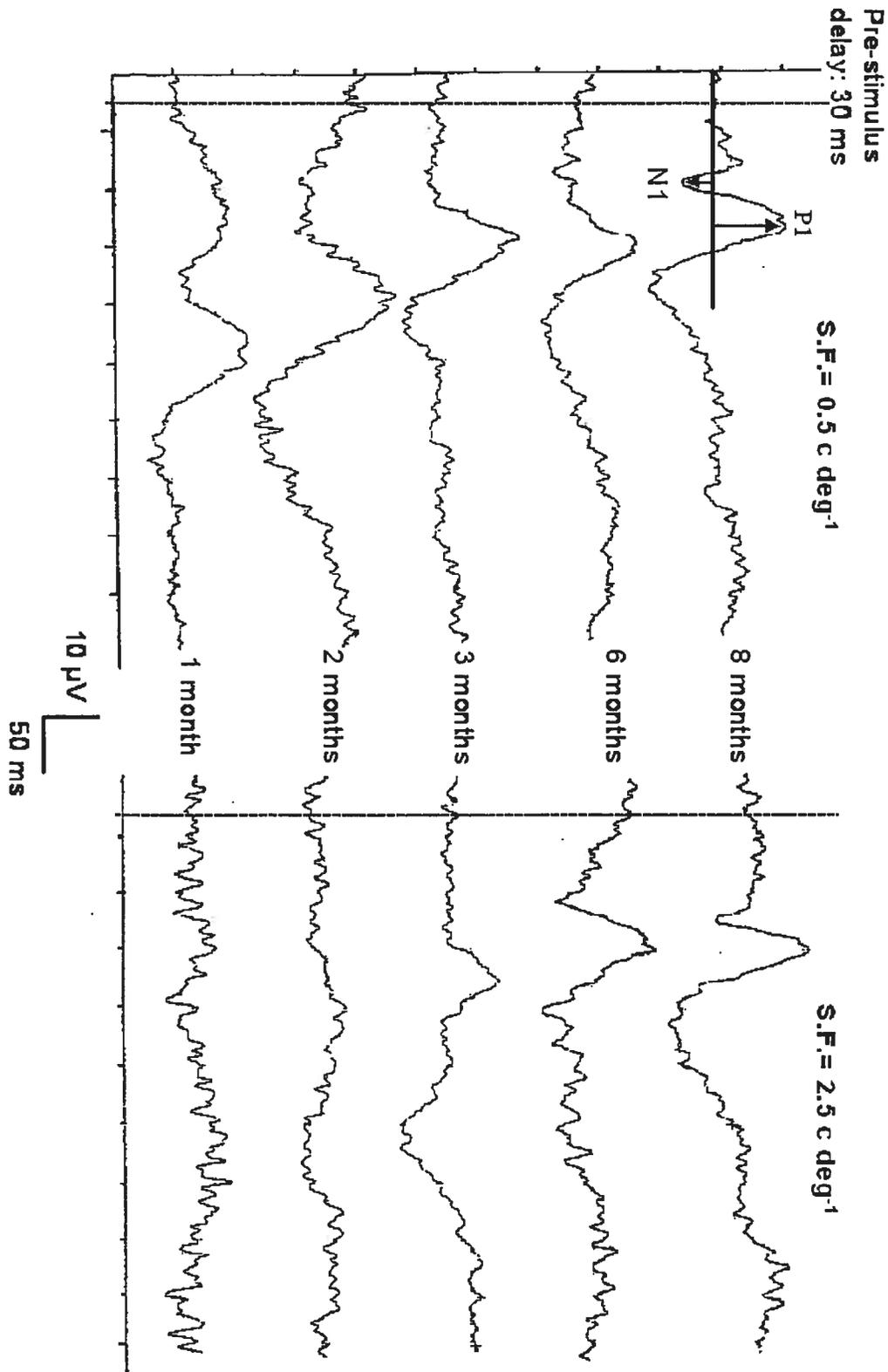
Figure 2

Amplitude of the P1 (filled dots) and N1 (open dots) components of the PVEPs as a function of the post-natal age for the 4 contrasts tested at both spatial frequencies. Each data point represents the component's peak-to-baseline amplitude recorded for one infant, in the given condition.

Figure 3

Latency of the P1 (filled dots) and N1 (open dots) components of the PVEPs as a function of the post-natal age for the 4 contrasts tested at both spatial frequencies. Each data point represents the component's latency recorded for one infant, in the given condition.

Figure 1



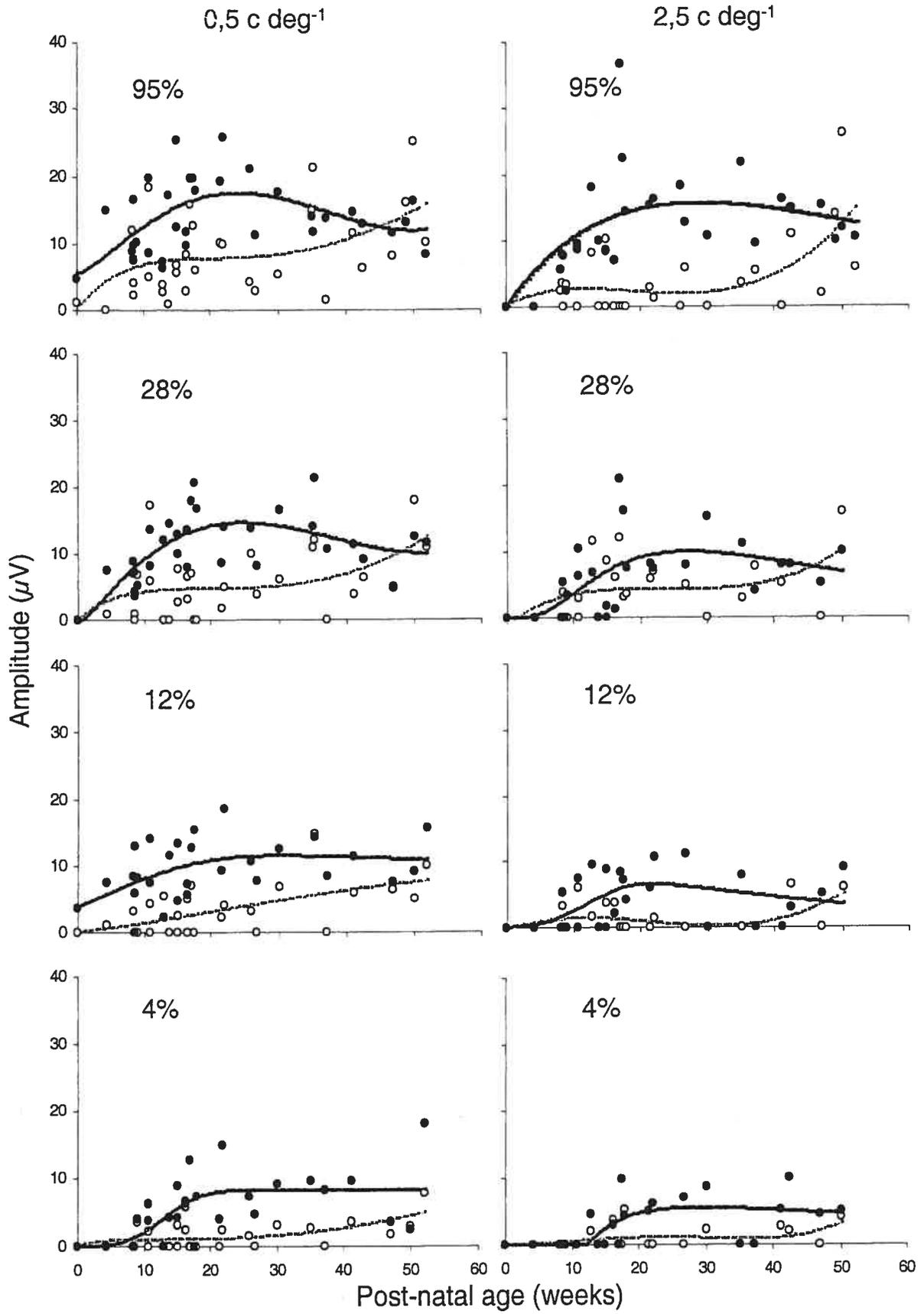


Figure 3

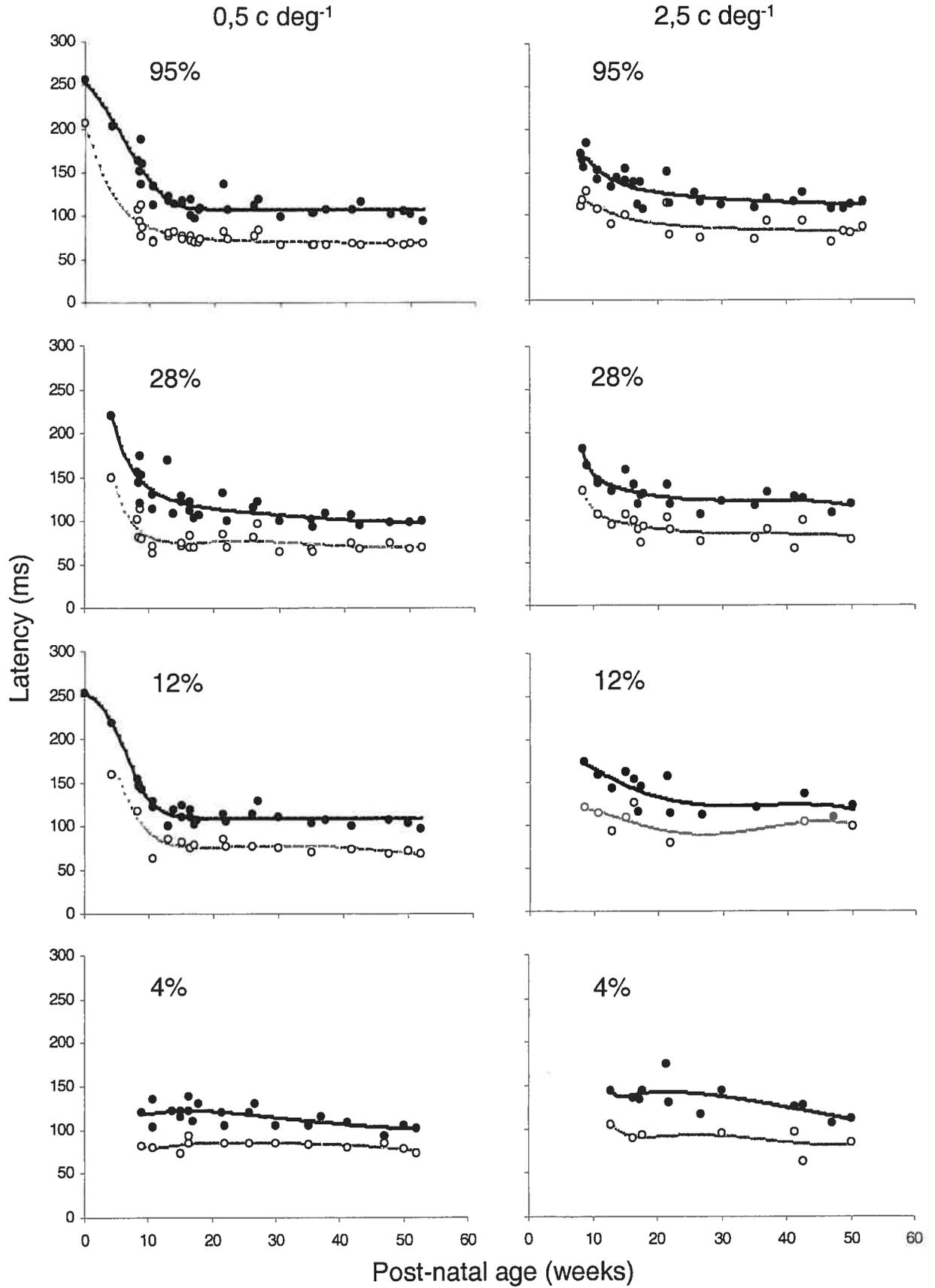


TABLE CAPTION

Table 1

Mean values for N1 and P1 latencies measured in 8 normal adults with similar testing conditions as in the present study. Standard deviation is indicated in brackets. These are unpublished data gathered in our lab. Subjects and methods are described in the Elleberg et al. study [16] where only amplitude results were reported.

Table 1:

Contrast \ S.F.	0.8 c deg ⁻¹		2.8 c deg ⁻¹	
	N1	P1	N1	P1
90%	65.6 (±8.3)	99.3 (±6.8)	73.6 (±4.9)	102.0 (±6.9)
32%	65.5 (±11.9)	105.1 (±4.7)	72.8 (±7.6)	101.7 (±6.2)
11%	61.0 (±8.7)	113.0 (±7.5)	66.6 (±6.7)	102.4 (±10.4)
4%	74.9 (±12.1)	120.7 (±13.9)	81.0 (±10.9)	107.7 (±12.4)

CHAPITRE TROISIÈME

**DEVELOPMENTAL DELAY AFFECTING THE MAGNOCELLULAR
PATHWAY IN VERY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM INFANTS**

Hammarrenger B, Roy M-S, Labrosse M, Orquin J, Lepore F

À être soumis à Investigative Ophthalmology and Visual Science

**DEVELOPMENTAL DELAY AFFECTING THE MAGNOCELLULAR
PATHWAY IN VERY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM INFANTS**

Benoit HAMMARRENGER^{1,2}, Marie-Sylvie ROY^{1,2}, Mélanie LABROSSE¹,

Jacqueline ORQUIN² and Franco LEPORE¹

¹Université de Montréal, Psychology,
Groupe de Recherche En Neuropsychologie Et Cognition (GRENEC)

²Hôpital Sainte-Justine, Ophthalmology

Address for correspondence :

Franco Lepore, Ph.D.
Département de Psychologie
Université de Montréal
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville
Montréal, Québec
Canada H3C 3J7

E-Mail: franco.lepore@umontreal.ca

ABSTRACT

Aim: We wanted to assess the impact of great prematurity (gestation ≤ 30 weeks) and very low birth weight (≤ 1500 g) on the development of the visual system, among healthy preterm infants, during their first year of life. **Methods:** 55 preterm infants (gestation: 24 to 30 weeks) and 52 fullterm infants, aged between 3 and 52 weeks of corrected age, participated in this study. All were free of any metabolic, ocular or neurological disease. We presented phase reversing sine wave gratings that were varied in spatial frequency (0.5 and 2.5 c deg⁻¹) and contrast (4, 12, 28, 95%) for a total of eight conditions. VEPs were recorded at Oz (reference and ground to earlobes). Peak-to-baseline amplitudes and latencies were calculated for the N1 and P1 components of the VEPs. **Results:** In the three lowest contrast conditions at 2.5 c deg⁻¹, the N1 had a greater amplitude throughout the first year for the fullterm compared to the preterm infants. The difference was even more pronounced for the P1 component which displayed a greater amplitude for fullterms than for preterms in six of our eight testing conditions. No differences between preterms and fullterms were found concerning latency development of those two components during the first year of life. **Discussion:** Previous studies in our lab (Ellemberg et al., 2001; Hammarrenger et al., in press) have shown that N1 component can be linked to the underlying parvocellular activity, while P1 to the magnocellular pathway. Results reported here then suggest that normal preterm infants would present a developmental delay during the first year of life (at least) and that it would be mainly restricted to the magnocellular pathway.

KEY WORDS :

Visual development, preterm infants, VLBW, vision, magnocellular pathway, parvocellular pathway, Visual Evoked Potentials, VEPs

1. INTRODUCTION

Over the past two decades, many studies have been conducted to assess the visual development of preterm infants and children. Originally, the basic assumption was that, given its supplementary exposure to light and visual stimulation, the preterm visual system should develop faster over the first few post-term months of life than the fullterm visual system. But in the contrary, an important majority of these experiments using either behavioural (Birch & Spencer, 1991; Brown & Yamamoto, 1986; Bobson et al., 1980; Dubowitz et al., 1983; Getz et al., 1992; Ipata et al., 1992; Van Hof-Van Duin et al., 1983; Weinacht et al., 1999) or electrophysiological (Atkinson et al., 2002; Birch et al., 1990; Grose & Harding, 1990; Roy et al., 1995) techniques have led to the conclusion that there is no such significant difference in the maturation course of visual functions between preterms and fullterms (when compared by conceptional age), therefore suggesting that visual development after birth is genetically pre-programmed and independent of experience.

Nevertheless, a few studies report a significant advantage in early visual development for preterms over fullterms. In an early preliminary study, Sokol and Jones (1979) found shorter latencies for the P1 component of checkerboard VEPs over the first year of life. This advantage for preterms over fullterms was however limited to large check sizes. Shorter VEP latencies have been confirmed more recently, at term age, with a flash stimulation (Leaf et al., 1995). Norcia and collaborators (1987) also observed that preterms' acuity estimates with pattern

VEPs laid above those of fullterms of same conceptional age. Using behavioural methods, van Hof-van Duin and coll. (1992) found that 6 weeks old (corrected age) preterm infants present larger upper and lower visual fields than fullterms of the same age. This difference however disappeared in the next age group at 3 months old. Three studies (Hermans et al., 1992; Searle et al., 1989; Van Hof-Van Duin & Mohn, 1986) using forced choice preferential looking found that acuity to square-wave gratings was slightly better for preterm infants during the first year. Even though those studies have found relatively modest effects, they suggest that supplementary exposure to the visual world before the regular 40th week of gestation will accelerate the development of the visual system.

On the other hand, recent reports have brought to attention the important adverse effects of prematurity on vision. Before 36 weeks of gestation retina is oversensitive to oxygen which often causes retinopathy of prematurity (ROP) (Weinberger et al., 2002). Nonetheless, even without ROP, abnormal tortuous vascular patterns develop in a majority of preterm infants after birth (Fielder et al., 1992; Hellström et al., 1998; 2000). The immature retina might also be oversensitive to light, as we know that photoexcitation can produce free radicals in the retina, which will rapidly overwhelm the antioxidant defences of the premature infant (Delmelle, 1979; see also Fielder & Moseley, 2000). The 16th to 32nd weeks of gestation have been shown to be a critical period for apoptosis in the optic nerve axons (Provis et al., 1985), and prematurity has been shown to affect this process, resulting in optic nerve hypoplasia (Hellström et al., 2000). Some authors have

also shown that vision is threatened at the central nervous system level. Maalouf and co-workers (1999) found that 29 out of 40 preterm infants had abnormal MRI appearance at term age. Perinatal hypoxic-ischaemic events occurring between the 24th and the 34th weeks of gestation may cause a typical lesion of the periventricular white matter, affecting the optical radiations, called periventricular leukomalacia (PVL) (for review see Rezaie & Dean, 2002). This disease can be seen with the ultrasound or the CT scan, but it can as well remain undiagnosed by those methods as the MRI is the only valuable tool to reveal such lesions when they are of minor importance. Olsén et al. (1997) demonstrated with MRI a prevalence of 32% of all prematurely born infants affected by PVL. In their study, Jacobson et al. (1998) had 10 out of 18 preterm children (with visual deficits) affected by PVL, and six of the remaining eight had other lesions or malformations in the posterior visual pathways. Finally, as much as one premature infant out of two will develop intraventricular haemorrhage (IVH) if born between the 24th and 30th week of gestation (Berger et al., 1997). There is then a higher incidence of strabismus, PVL, ROP, optic nerve atrophy and a variety of visual deficits such as poorer acuity and reduced visual field among infants affected by IVH (for review see O'keefe et al., 2001).

Moreover, there appears to be a subgroup of preterms even more at risk for a variety of developmental problems well documented after birth and until adolescence. In fact, those infants born at a low gestational age (≤ 30 weeks) and those born with a very low birth weight (≤ 1500 g) appear to be at a particularly

greater risk of developing various problems, and are particularly threatened by visual impairments during their first year of life (van Hof-van Duin et al., 1989).

Thus the question pertaining to the effect of prematurity on vision remains: is this effect an accelerator of development or conversely, is it an adverse effect acting on an immature system? To address this question, we tested low gestational age at birth and very low birth weight (VLBW) healthy infants, without any metabolic, ocular, visual or neurological problem. We used electrophysiology that has been shown to be more sensitive to visual development in infancy than behavioural methods (Dobson & Teller, 1978). We also used stimulations that have proven to be efficient in the activation of the retino-cortical visual pathways among adults (Elleberg et al., 2001) and during development of fullterm normal infants (Hammarrenger et al., in press). Moreover, to our knowledge this study is the first to vary contrast as well as sine wave spatial frequencies in order to target the retino-cortical magnocellular and parvocellular pathways. This may be of particular relevance, as we know that vision after birth is mainly mediated by subcortical components (Atkinson, 1984; 1992).

2. METHODS

2.1. Subjects

Preterms: 55 preterm infants (31 females and 24 males) were recruited during their follow up in ophthalmology and participated in the present study. All

were born between the 24th and 30th week of gestation (mean: 27.4, S.D.: 1.3), and weighted between 720g and 1470g (mean: 1015g, S.D.: 215g), a weight appropriate for their gestational age. All infants were free of any genetic, metabolic, developmental, neurological or visual problem at the time of testing. In particular, the infants had no IVH nor PVL as revealed by the ultrasound examination. All had normal ophthalmologic evaluation from birth until the time of testing. *Fullterms*: 52 fullterm infants (27 females and 25 males) were also tested as a comparison group. Fullterm infants were recruited in the obstetric and paediatric units of the hospital. Like preterms, they had an uncomplicated birth (Apgar ≥ 7 after 1 min.), at 38 to 42 weeks of gestation (mean: 39.4, S.D.: 0.9), they were in good health at the time of testing and had had no medical or developmental problems since their birth. Their birthweights were ranging from 2670g to 4405g (mean: 3549g, S.D.: 440g).

All infants (preterms and fullterms) were tested between their 3rd and their 52nd week of corrected age. The preterm age was corrected at 40 weeks post-menstrual, according to the mother's report and to ultrasound examinations led before birth.

The complete protocol of this research was submitted, and approved by the human research committee of the Hôpital Sainte-Justine. An informed consent was obtained by a parent or a legal guardian before the infant entered the study.

2.2. Stimulation and recordings

Vertical achromatic sine-wave gratings were presented to the infant in phase-reversal. We used a high (2.5 c deg^{-1}) and a low (0.5 c deg^{-1}) spatial frequency, each presented at four contrast levels (4, 12, 28 and 95%) for a total of eight experimental conditions. The gratings were presented on a 21 inch view sonic monitor, at a distance of 70 cm of the child's eyes, who was sitting on a parent's lap. The parent was instructed to maintain the infant as upright and stable as possible. An experienced nurse attracted and maintained the infant's gaze to the screen during stimulation. She communicated with the experimenter in another room by mean of a green-red LED, indicating whether or not the infant was looking at the screen. VEPs were then recorded only when the infant was attentive to the stimulation. Transient VEPs (2 reversals / second) were recorded with a silver cup electrode located at Oz, with reference and ground to earlobes. Impedances were kept below 5 Kohms. Signal was gathered and amplified by the Nicolet Bravo amplifier system, and averaged online. At least 50 sweeps were recorded for each testing condition.

2.3. Data analysis

Fullterm and preterm infants were divided into six age groups, with preterms' age corrected at 40 weeks of gestation: 0-5 weeks, 6-10 weeks, 11-15 weeks, 16-25 weeks, 26-35 weeks, 36-52 weeks. These groups are detailed in table 1.

We considered N1 and P1 peaks for analysis, as those peaks have demonstrated before to reflect parvocellular and magnocellular activity in normal adults (Elleberg et al., 2001) and their development in normal fullterm infants (Hammarrenger et al., in press). Latencies and peak to baseline amplitude of these components were calculated by two independent judges. When there was discordance between those two judges, a third one was consulted and only those waveforms which reached approval by two judges were retained.

3. RESULTS

Figure 1 describes the development in amplitude of the N1 component over the first year of life for fullterms and preterms. For both conditions of spatial frequency and for most contrasts, the N1 component is absent at term age for preterms as well as for fullterms (exceptions are 0.5 c deg^{-1} at 95% where 2 preterms and 5 fullterms displayed an N1 response; and 0.5 c deg^{-1} at 28% where no preterms but 3 fullterms displayed an N1 response). This component appears unambiguously for both study groups between the sixth and the tenth corrected week, but only for the low spatial frequency at the two highest contrasts. It then slowly gains in amplitude until the end of the period covered by the study. Interestingly, for both preterms and fullterms, the N1 component remains almost completely absent for the highest spatial frequency in the low contrast conditions (12% and 4%) during the entire course of the first year of life. We had also found that this component lacked sensitivity for low contrasts in adults (Elleberg et al.,

2001). Nevertheless, the analysis of variance revealed a principal effect ($p < 0.05$) of status at birth (preterm or fullterm) for the amplitude of N1 in the high spatial frequency (2.5 c deg^{-1}) at the three lowest contrasts (4, 12 and 28%) (see table 2 for details of the principal effects). In these conditions, amplitude of N1 over the entire first year is greater for fullterms than for preterms. Moreover, a log-linear analysis (see table 3 for details) was performed to compare the presence-absence ratios of the N1 component across the different conditions, for preterms and for fullterms. This analysis revealed that the N1 component was more often present (recordable) for the fullterms than for the preterms in two out of the eight testing conditions ($p < 0.05$): 4 and 28% contrast at 2.5 c deg^{-1} .

In figure 2, data are plotted to compare the development in amplitude of the P1 component between fullterms and preterms. In every testing condition, for fullterms as well as for preterms, this component displays a typical developmental pattern. It gains rapidly in amplitude after birth, before it reaches a ceiling between the 11th and 25th week after term. It then levels off until the end of the first year, or even decreases slightly in amplitude during this period. However, the fullterm's P1 component clearly displays a greater amplitude than the preterm's P1. The differences in P1 amplitudes appear to be more important from the 16th week and until the end of the first year, a period where the fullterm's P1 had systematically a greater amplitude than that of the preterm infants. Even when the amplitude decreases for the fullterm's P1 at the end of the first year, it still remains over the preterm P1 amplitude in every testing condition. Here again, the ANOVA revealed

a principal effect of status at birth (preterm or fullterm) for the amplitude of P1. This effect reached significance ($p < 0.05$) in two contrast conditions (12 and 28%) for the low spatial frequency (0.5 c deg^{-1}), and in all of the four contrast conditions of the high spatial frequency (2.5 c deg^{-1}). In all of these conditions, the fullterm's P1 component had a greater amplitude than the preterm's, throughout the first year. No interaction effect reached significance, so we were unable to assess the significance of simple effects between specific age groups. Nevertheless, as it can be seen in figure 2, among the six age groups over the eight testing conditions (48 comparisons), preterm infants showed mean amplitude values that surpassed those of fullterms only four times. Values were equal for preterms and fullterms in seven conditions, and in the remaining 37 conditions, the fullterm infants showed greater P1 amplitude than preterms. For the P1 component, log-linear analysis revealed a higher occurrence ($p < 0.05$) of this component for fullterms than for preterms in four of the eight testing conditions : 28 and 95% contrast at 0.5 c deg^{-1} ; 4 and 12% contrast at 2.5 c deg^{-1} .

As expected, for both components and at every testing condition, the ANOVA revealed a principal effect of age ($p < 0.01$), regardless of status at birth suggesting that the amplitude of the components grows as a function of age. Similarly, in each condition the log-linear analysis showed a growing occurrence of both components as a function of age ($p < 0.05$) among preterms and fullterms.

As for latencies, figure 3 and 4 plot respectively the development of the N1 and P1 components. In low contrast conditions, each data point represents the average of a smaller number of values because of the frequent absence of the components (mainly N1). When a component was absent, an amplitude of “0” was plotted, but no latency value could be determined. Nevertheless, the available data display a well known pattern of development for VEP components after birth. Long latencies are first observed after term age for both N1 and P1 components. These latencies rapidly decrease until the 11th to 15th week, where it seems to reach a plateau. From this moment on, latencies only slightly and slowly decrease until the end of the first year. This developmental pattern is shown for preterms and for fullterms in every condition, and was revealed by a principal effect of age in the ANOVA ($p < 0.01$). No significant differences appeared between the two groups.

4. DISCUSSION

Our aim was to compare the development of the N1 and P1 components of the VEPs between fullterms and VLBW preterms, in order to better comprehend the development of the underlying P and M pathways. The amplitude data show that the N1 component of the VEPs follows the same developmental path for preterms as for fullterms in the low spatial frequency condition, whereas in the higher spatial frequency condition, especially at lower contrasts, the fullterm’s N1 becomes stronger than the preterm’s N1. This difference of maturation over the first year is even more prominent for the P1 amplitude for which six out of eight

testing conditions have revealed a significant difference between fullterms and preterms. In all of these conditions, the amplitude of the component (N1 or P1) is greater for fullterms than for preterms throughout the first year after term age.

A previous study led in our lab using the same methodology (Elleberg et al., 2001), has shown that among adults the N1 component presents a low contrast sensitivity, paired with a bandpass response to medium-high spatial frequencies, which is thought to reflect underlying parvocellular activity. Conversely, the P1 component responds with a high contrast sensitivity and a low pass response to spatial frequencies, which appears to carry the magnocellular signature. Results of the present study could then suggest that the lag presented by the preterms, mainly for the P1 component, over the first post-term year, may reflect an underlying delay in magnocellular maturation or even a malfunction of this pathway among this group. Interestingly, the conditions where the N1 also displays a delay in amplitude maturation are low contrast conditions, where the parvocellular system is mostly inactive. Thus, it seems to reflect once more a magnocellular deficit.

Several lines of evidence in the literature suggest that the M pathway could develop before the P pathway. Results gathered by anatomical studies suggest that this pathway normally develops rapidly during the first months of life and even during the normal fullterm gestation (Holstein et al., 1985; Kennedy et al., 1985; Kogan et al., 2000; Mates & Lund, 1983; Movshon et al., 1997; Rakic, 1977a; 1977b; Wadhwa & Veena, 1988; Williams & Rakic 1988). We have also shown

with fullterm normal infants that during the first year of life, the P1 component amplitude (reflecting magnocellular activity) appears earlier than the N1 and gains rapidly in amplitude during the first months of life, before reaching a developmental plateau in the middle of the first year. On the other hand, the N1 component (witness of parvocellular activity) is always absent during the first month after birth, and only appears during the following months. It then gains slowly in amplitude, often without reaching a ceiling in its amplitude development (Hammarrenger et al., in press). Moreover, those previous findings are reinforced with added subjects in the fullterm group reported here. Our assumption is that the perinatal period might then be a critical period for the magnocellular pathway, but not for the parvocellular pathway that will begin its development later on after birth. Inappropriate light stimulation or even inappropriate oxygen consumption before 40 weeks of gestation may then act as adverse agents that target precisely the magnocellular pathway during this critical period. Just as well, it has been shown in monkeys that early visual deprivation causes greater damage to layer 4C α in V1, the portion receiving M inputs (LeVay et al., 1980). Even though preterm infants in this sample had normal neurological and ophthalmologic examinations, there may still be some sub-clinical neurological abnormalities which remain unnoticed with classical investigations. Subtle PVL affecting optic radiations may be one possibility as our subjects, for the most of them, had had an ultrasound examination, but not an MRI which is the most sensible tool to assess these lesions. As suggested by Hellstöm and collaborators (1998), another possibility is that the abnormal tortuous vascularisation of the retina may be a

general vascular phenomenon, affecting all the highly vascularised regions of the body, such as the brain. Sensory and cognitive deficits could then result from an abnormal vascularisation of some brain regions. In that way, the retina may testify of a general abnormal vascularisation pattern affecting the whole nervous system.

Our data may seem in contrast with some of the results available on this topic. As stated in the introduction, previous findings suggest that there is either a slightly faster maturation of the preterm visual system compared to the fullterm visual system, or that there is no difference at all between the two during the first year of life. Our observations rather indicate a delay in preterm visual development. This discrepancy can be explained by the fact that none of the up mentioned studies were performed with VLBW (≤ 1500 g) and/or low gestational age at birth (≤ 30 weeks) preterm infants. Our results could then point out to the particular vulnerability of the visual system, specifically before the 30th gestational week. After this critical week, up mentioned studies revealed that visual development is not adversely affected by visual stimulation. Before the 30th week, several studies, together with this one, demonstrated that VLBW infants are at high risk of developing visual problems. Among VLBW preterm infants, van Hof-van Duin and coll. (1989) had a prevalence of 54.2% of infants affected by visual impairments during the first year after term, with a peak incidence at six months. Those impairments include visual acuity defects, strabismus, reduced visual field, delayed transition from asymmetrical to symmetrical OKN (optokinetic nystagmus) and delayed onset of the visual threat response. An important body of

literature confirms that VLBW infants still present a higher level of ocular and visual defects than their peers in childhood (for recent studies see: Crofts et al., 1998; Hard et al., 2000; Hebbandi et al., 1997; Hellström et al., 2000) and adolescence (for recent studies see: O'Connor et al., 2002; Powls et al., 1997). Another point that differentiates this study is that previous ones on the matter have mainly (almost only) used high contrast stimuli to focus on the development of acuity, which relies on optics components and then on the integrity of the P pathway. The use of sine wave gratings modulated in contrasts and spatial frequencies permitted to target and activate specifically and selectively the subcortical M and P pathways. As previous studies led with infants born after the 30th week with weights greater than 1500 g, our findings suggest that the P pathway (N1 component) carrying acuity information, mostly develops at the same rate for preterms as for fullterms infants. The delay observed in VLBW preterms would be limited to the pathway carrying low spatial frequency and low contrast information, namely the M pathway. Finally, most of the studies carried with electrophysiological responses (Grose & Harding, 1990; Leaf et al., 1995; Roy et al., 1995; Sokol & Jones, 1979) only considered the latency of the components recorded, or only the threshold amplitudes (Atkinson et al., 2002; Birch et al., 1990; Norcia et al., 1987). As we have shown here, there are no significant developmental differences between the latency of preterm's components and fullterm's components. Both the N1 and P1 components present the well known developmental course after birth, showing a rapid decrease in their latency until they reach a plateau around the fourth month after term-age. Traditionally,

latencies were thought to be a more reliable measure of the integrity of the visual pathways because of their low variability across subjects. However as suggested by Tsuneishi and Casaer (2000), latencies may mainly reflect the myelination process which is not affected by visual experience, whereas the shape (amplitude and footing) of the waveforms would reflect synaptic reorganisation in the visual system, which is known to be greatly influenced by experience. Even though the amplitude of a component has a greater variability across subjects, results gathered in this research reveal the importance of considering this variable together with latencies in the assessment of the visual development.

The delay observed in the current study may also be the ground for many known deficits affecting school-aged VLBW preterms. Between 5 and 7½ years of age, those children born at less than 32 weeks of gestation without any ocular pathology or brain damage still had visual deficits limited to a poorer contrast sensitivity (M pathway) than their fullterm peers (Dowdeswell et al., 1995). At the cognitive level, a developmental delay has already been reported for low birth weight children at two years old (Censullo, 1994) and for extremely low birth weight children at four years old (Halsey et al., 1993). A neuropsychological profile of preterm infants at 5 years old clearly revealed important difficulties mostly limited to visuo-spatial abilities and eye-hand coordination (Luoma et al., 1998). Studies appear to agree on these visuo-spatial and visuo-motor deficits among school-aged preterms, especially VLBW (Foreman et al., 1997; Goyen et al., 1998; Herrgard et al., 1993; Jongmans et al., 1997; Marlow et al., 1989; 1993).

Those functions are mediated by the dorso-parietal cortical pathway of vision, which is in major part fed by the subcortical M pathway. Moreover, damage to the posterior subcortical visual pathways revealed by MRI at age six have been related to poor visuo-spatial abilities among VLBW preterm children (Skranes et al., 1997).

Another area of difficulties for VLBW preterm children appears to lie within the learning of reading abilities. Several authors have observed a higher incidence of dyslexia among VLBW preterm children (Aram et al., 1991; Botting et al., 1998; Bowen et al., 2002; Hall et al., 1995; Johnson & Breslau, 2000; O'Callaghan et al., 1996; Saigal et al., 2000; Whitfield et al., 1997). Interestingly, there is increasing support to a theory of magnocellular malfunction in dyslexia (for review, see Stein 2001). Dyslexic children have shown to have impaired contrast sensitivity limited to low spatial frequencies (Lovegrove et al., 1980; Mason et al., 1993), lower flicker sensitivity (Martin & Lovegrove, 1987; Talcott et al., 1998), lower motion sensitivity (Eden et al., 1996; Livingstone et al., 1991) and smaller receptive fields (Talcott et al., 2000). Post-mortem anatomical studies even found reduced M layers among dyslexics (Livingstone et al., 1991). In reading, the M pathway could be essential to direct attention and eye movements, and to stabilize visual perception. Thus, the M pathway deficit observed in our sample of VLBW preterm infants may be the ground of subsequent developmental dyslexia in this population.

In conclusion, in agreement with previous studies among VLBW preterm infants, we have shown that this population remains at risk for developing visual problems. In this population, extra-uterine visual experience seems not to advantage visual development, but rather it appears to act as an adverse effect on an immature system. The neural systems entering their critical period of development during this period are the most likely to be affected, so is the retino-cortical M system.

Acknowledgements

We are deeply grateful to Lucie Couturier for her kind devotion in subject recruitment and testing. We would also like to thank Dave Elleberg, Armando Bertone and Salima Mamodhousen for their time at reviewing this manuscript as well as for their critical comments. This study was supported by an FCAR grant to M-S.R. and F.L., an NSERC grant and a Canada Research Chair to F.L., and an FCAR scholarship to B.H. Part of these data (on fullterm infants only) were published before (Hammarrenger et al., in press) and presented at the ECVF 2001.

REFERENCES

Aram D, Hack M, Hawkins S, Weissman B, Borawski-Clark E (1991). Very low birth weight children and speech and language development. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 34: 1169-1179.

Atkinson J (1984). Human visual development over the first six months of life. A review and a hypothesis. *Human Neurobiology* 3 : 61-74.

Atkinson J (1992). Early visual development: differential functioning of parvocellular and magnocellular pathways. *Eye* 6 : 129-135.

Atkinson J, Anker S, Rae S, Weeks F, Braddick O, Rennie J (2002). Cortical visual evoked potentials in very low birthweight premature infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 86: F28-F31.

Berger R, Bender S, Sefkow S, Klingmuller V, Kunzel W, Jensen A (1997). Peri/intraventricular haemorrhage: a cranial ultrasound study on 5286 neonates. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 75: 191-203.

Birch EE, Birch DG, Petrig B, Uauy R (1990). Retinal and cortical function of very low birthweight infants at 36 and 57 weeks postconception. *Clinical Vision Science* 5: 363-373.

Birch EE, Spencer R (1991). Monocular grating acuity of healthy preterm infants. *Clinical Vision Science* 6: 331-334.

Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N (1998). Cognitive and educational outcome of very low birth weight children in early adolescence. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 40: 652-660.

Bowen JR, Gibson FL, Hand PJ (2002). Educational outcome at 8 years for children who were born extremely prematurely: a controlled study. *Journal of Pediatrics and Child Health*, 38: 438-444

Brown AM, Yamamoto M (1986). Visual acuity in newborn and preterm infants measured with grating acuity cards. *American Journal of Ophthalmology* 102: 245-253.

Censullo (1994). Developmental delay in healthy premature infants at age two years: Implications for early intervention. *Developmental and behavioral pediatrics* 15: 99-104.

Crofts BJ, King R, Johnson A (1998). The contribution of low birth weight to severe vision loss in a geographically defined population. *British Journal of Ophthalmology* 82: 9-13

Delmelle M (1979). Possible implication of photooxidation reactions in retinal photodamage. *Photochemistry and Photobiology* 29: 713-716.

Dobson V, Mayer DL, Lee CP (1980). Visual acuity screening of preterm infants. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 19: 1498-1505.

Dobson V, Teller DY (1978). Visual acuity in human infants : a review and comparison of behavioural and electrophysiological studies. *Vision Research* 18: 1469-1483.

Dowdeswell HJ, Slater AM, Broomhall J, Tripp J (1995). Visual deficits in children born at less than 32 weeks' gestation with and without major ocular pathology and cerebral damage. *British Journal of Ophthalmology* 79: 447-452.

Dubowitz LMS, Mushin J, Morante A, Placzek M (1983). The maturation of visual acuity in neurologically normal and abnormal newborn infants. *Behavioural Brain Research* 10: 39-45.

Eden GF, Van Meter JW, Rumsey JW, Maisog J, Zeffiro TA (1996). Functional MRI reveals differences in visual motion processing in individuals with dyslexia. *Nature*, 382: 66-69.

Elleberg D, Hammarrenger B, Lepore F, Roy M-S, Guillemot J-P. (2001) Contrast dependency of VEPs as a function of spatial frequency: the parvocellular and magnocellular contributions to human VEPs. *Spatial Vision* 15: 99-111.

Fielder AR, Moseley MJ (2000). Environmental light and the preterm infant. *Seminars in Perinatology* 24: 291-298.

Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, Ng YK (1992). Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 6: 233-242.

Foreman N, Fielder A, Minshell C, Hurion E, Sergienko E (1997). Visual search, perception, and visual-motor skill in "healthy" children born at 27-32 weeks' gestation. *Journal of Experimental Child Psychology* 64 : 27-41.

Getz L, Dobson, Luna B (1992). Grating acuity development in 2-week-old to 3-year-old children born prior to term. *Clinical Vision Sciences* 7: 251-256.

Goyen TA, Lui K, Woods R (1998). Visual-motor, visual-perceptual, and fine motor outcomes in very-low-birthweight children at 5 years. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 40 : 76-81.

Grose J, Harding G (1990). The development of refractive error and pattern visually evoked potentials in pre-term infants. *Clinical Vision Sciences* 5: 375-382.

Hall A, McLeod A, Counsell C, Thomson L, Mutch L (1995). School attainment, cognitive ability and motor function in a total Scottish very-low-birthweight population at eight years: a controlled study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 37: 1037-1050.

Hammarrenger B, Lepore F, Lippé S, Labrosse M, Guillemot J-P, Roy M-S (in press). Magnocellular and parvocellular developmental course in infants during the first year of life. *Documenta Ophthalmologica*.

Halsey CL, Collin MF, Anderson CL (1993). Extremely low birth weight children and their peers: A comparison of preschool performance. *Pediatrics* 91: 807-811.

Hard A-L, Niklasson A, Svensson E, Hellström A (2000). Visual function in schoolaged children born before 29 weeks of gestation: a population-based study. *Developmental medicine & Child Neurology* 42: 100-105.

Hebbandi SB, Bowen JR, Hipwell GC, Ma PJ, Leslie GI, Arnold JD (1997).

Ocular sequelae in extremely premature infants at 5 years of age. *Journal of Paediatrics and Child Health* 33: 339-342

Hellström A, Hard AL, Niklasson A, Svensson E, Jacobsson B (1998). Abnormal retinal vascularisation in preterm children as a general vascular phenomenon. *The Lancet* 352: 1827.

Hellström A, Hard AL, Svensson E, Niklasson A (2000). Ocular Fundus abnormalities in children born before 29 weeks of gestation: a population-based study. *Eye* 14: 324-329.

Hermans AJM, van Hof-van Duin J, Oudelsluys-Murphy AM (1992). Visual acuity in low birth weight (1500-2500g) neonates. *Early Human Development* 28: 155-167.

Herrgard E, Luoma L, Tuppurainen K, Karjalainen S, Martikainen A (1993). Neurodevelopmental profile at five years of children born at ≤ 32 weeks gestation. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 35: 1083-1096.

Holstein GR, Pasik T, Pasik P, Hamori J (1985). Early postnatal development of the monkey visual system II. Elimination of retinogeniculate synapses. *Developmental Brain Research* 20: 15-31.

Ipata AE, Cioni G, Boldrini A, Bottai P, van Hof-van Duin J (1992). Visual acuity of low- and high-risk neonates and acuity development during the first year. *Behavioural Brain Research* 49: 107-114.

Jacobson L, Lundin S, Flodmark O, Ellström K-G (1998). Periventricular leukomalacia causes visual impairment in preterm children. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 76: 593-598.

Johnson EO, Breslau N (2000). Increased risk of learning disabilities in low birth weight boys at age 11 years. *Biological Psychiatry*, 47: 490-500.

Jongmans M, Mercuri E, Henderson S, de Vries L (1997). Visual function of prematurely born children with and without perceptual-motor difficulties. *Early Human Development*, 45: 73-82.

Kennedy H, Bullier J, Dehay C (1985). Cytochrome oxidase activity in the striate cortex and lateral geniculate nucleus of the newborn and adult macaque monkey. *Experimental Brain Research* 61: 204-209.

Kogan CS, Zangenehpour S, Chaudhuri A (2000). Developmental profiles of SMI-32 immunoreactivity in monkey striate cortex. *Developmental Brain Research* 119: 85-95.

Leaf AA, Green CR, Esack A, Costeloe KL, Prior PF (1995). Maturation of electroretinograms and visual evoked potentials in preterm infants. *Developmental Medicine and child neurology* 37: 814-826.

LeVay S, Wiesel TN, Hubel DH (1980). The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *Journal of Comparative Neurology* 191: 1-51.

Livingstone MS, Rosen GD, Drislane FW, Galaburda AM (1991). Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 88: 7943-7947.

Lovegrove WJ, Martin F, Blackwood M, Badcock D (1980). Specific Reading difficulty: Differences in contrast sensitivity as a function of spatial frequency. *Science*, 210: 439-440.

Luoma L, Herrgard E, Martikainen A (1998). Neuropsychological analysis of the visuomotor problems in children born preterm at ≤ 32 weeks of gestation: a 5-year prospective follow-up. *Developmental Medicine & Child Neurology* 40: 21-30.

Maalouf EF, Duggan PJ, Rutherford MA, Counsell SJ, Fletcher AM, Battin M, Cowan F, Edwards AD (1999). Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. *Journal of Pediatrics*.135: 351-357.

Marlow N, Roberts BL, Cooke RWI (1989). Motor skills in extremely low birth weight children at age of 6 years. *Archives of Disease in Childhood*, 64: 839-847.

Marlow N, Roberts BL, Cooke RWI (1993). Outcome at 8 years for children with birth weights of 1250g or less. *Archives of Disease in Childhood*, 68: 286-290.

Martin F, Lovegrove W (1987). Flicker contrast sensitivity in normal and specifically disabled readers. *Perception*, 16: 215-221.

Mason A, Cornelissen P, Fowler MS, Stein JF (1993). Contrast sensitivity, ocular dominance and reading disability. *Clinical Visual Science*, 8: 345-353.

Mates SL, Lund JS (1983). Developmental changes in the relationship between type 2 synapses and spiny neurons in the monkey visual cortex. *Journal of Comparative Neurology* 221: 98-105.

Movshon JA, Kiorpes L, Hawken MJ, Skoczenski AM, Cavanaugh JR, Graham NV (1997). Sensitivity of LGN neurons in infant macaque monkey. *Investigative Ophthalmology and Visual Science (suppl.)* 15: S498.

Norcia AM, Tyler CW, Picuch R, Clyman R, Grobstein J (1987). Visual acuity development in normal and abnormal preterm human infants. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 24: 70-74.

O'Callaghan MJ, Burns YR, Gray PH, Harvey JM, Mohay H, Rogers YM, Tudehope DI (1996). School performance of ELBW children: a controlled study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 38: 917-926.

O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, Ng Y, Fielder AR (2002). Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 109: 12-18.

O'keefe M, Kafil-Hussain N, Flicroft I, Lanigan B (2001). Ocular significance of intraventricular haemorrhage in premature infants. *British journal of Ophthalmology* 85: 357-359.

Olsén P, Pääkkö E, Vainionpää L, Pyhtinen J, Järvelin MR (1997). Magnetic resonance imaging of periventricular leukomalacia and it's clinical correlataion in children. *Annals of Neurology* 41: 754-761.

Pennefather PM, Clarke MP, Strong NP, Cottrell DG, Fritz S, Win T (1995). Ocular outcome in children born before 32 weeks gestation. *Eye* 9 (suppl.): 26-30.

Powls A, Botting N, Cooke RWI, Stephenson G, Marlow N (1997). Visual impairment in very low birthweight children. *Archives of Diseases in Childhood* 76: F82-F87.

Provis JM, Van Driel D, Billson FA, Russel P (1985). Human fetal optic nerve: overproduction and elimination of retinal axons during development. *Journal of Comparative Neurology* 238: 92-100.

Rakic P (1977a). Genesis of the dorsal lateral geniculate nucleus in the rhesus monkey: site and time of origin, kinetics of proliferation, routes of migration and pattern of distribution of neurons. *Journal of Comparative Neurology* 176: 23-52.

Rakic P (1977b). Prenatal development of the visual system in the rhesus monkey. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B* 278: 245-60.

Rezaie P, Dean A (2002). Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology*, 22 : 106-132.

Roy M-S, Barsoum-Homsy M, Orquin J, Benoit J (1995). Maturation of binocular pattern visual evoked potentials in normal full-term and preterm infants from 1 to 6 months of age. *Pediatric Research* 37: 140-144.

Saigal S, Hoult LA, Streiner DL, Stoskopf BL, Rosenbaum PL (2000). School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. *Pediatrics*, 105: 325-331.

Searle CM, Horne SM, Bourne KM (1989). Visual acuity development: a study of preterm and full-term infants. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology* 17: 23-26.

Skranes JS, Vik T, Nilsen G, Smevik O, Andersson HW, Brubakk AM (1997). Cerebral magnetic resonance imaging and mental motor function of very low birth weight children at six years of age. *Neuropediatrics* 28: 149-154.

Sokol S, Jones K (1979). Implicit time of pattern evoked potentials in infants: an index of maturation of spatial vision. *Vision Research* 19: 747-755.

Stein J (2001). The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia*, 7: 12-36

Talcott JB, Hansen PC, Elikem LA, Stein JF (2000). Visual motion sensitivity in dyslexia: evidence for temporal and motion energy integration deficits. *Neuropsychologia*, 38: 935-943.

Talcott JB, Hansen PC, Willis-Owen C, McKinnel IW, Richardson AJ, Stein JF (1998). Visual magnocellular impairment in adult developmental dyslexics. *Neuroophthalmology*, 20: 187-201.

Tsuneishi S, Casaer P (2000). Effects of preterm extrauterine visual experience on the development of the human visual system: a flash VEP study. *Developmental Medicine & Child Neurology* 42: 663-668.

Van Hof-Van Duin J, Evenhuis-van Leunen A, Mohn G, Baerts W, Fetter WPF (1989). Effects of very low birth weight (VLBW) on visual development during the first year after term. *Early Human development* 20: 255-266.

Van Hof-Van Duin J, Heersema F, Groenendaal F, Baerts W, Fetter WPF. (1992) Visual field and grating acuity development in low-risk preterm infants during the first 2 ½ years after term. *Behavioural Brain Research* 49: 115-122.

Van Hof-Van Duin J, Mohn G (1986). The development of visual acuity in normal fullterm and preterm infants. *Vision research*, 26: 909-916.

Van Hof-Van Duin J, Mohn G, Fetter WPF, Mettau JW, Baerts W (1983). Preferential looking acuity in preterm infants. *Behavioural Brain Research* 10: 47-50.

Wadhwa S, Veena B (1988). Cyto-differentiation and developing neuronal circuitry in the human LGN. *International Journal of Developmental Neuroscience* 6: 59-75.

Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD (2002) Oxygen toxicity in premature infants. *Toxicology and Applied Pharmacology* 181: 60-67.

Weinacht S, Kind C, Mönning JS, Gottlob I (1999). Visual development in preterm and fullterm infants: a prospective masked study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 40: 346-353.

Whitfield MF, Grunau RVE, Holsti L (1997). Extremely premature (<800g) school children: multiple areas of hidden disability. *Archives of Diseases in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*, 77: 85-90.

Williams RW, Rakic P (1988). Elimination of neurons from the rhesus monkey's lateral geniculate nucleus during development. *Journal of Comparative Neurology* 272: 424-36.

FIGURE CAPTIONS

Figure 1

Mean amplitudes (± 1 S.D.) of the N1 component as a function of age. Each graph represents one testing condition defined by one spatial frequency at one contrast level. For each condition, data are averaged for each age group, and plotted for fullterms (filled squares, solid line) and for preterms (open circles, dotted line).

Figure 2

Mean amplitudes (± 1 S.D.) of the P1 component as a function of age. Each graph represents one testing condition defined by one spatial frequency at one contrast level. For each condition, data are averaged for each age group, and plotted for fullterms (filled squares, solid line) and for preterms (open circles, dotted line).

Figure 3

Mean latencies (± 1 S.D.) of the N1 component as a function of age. Each graph represents one testing condition defined by one spatial frequency at one contrast level. For each condition, data are averaged for each age group, and plotted for fullterms (filled squares, solid line) and for preterms (open circles, dotted line). Missing data points reveal that the component was absent for every subject in that age group at this testing condition.

Figure 4

Mean latencies (± 1 S.D.) of the P1 component as a function of age. Each graph represents one testing condition defined by one spatial frequency at one contrast level. For each condition, data are averaged for each age group, and plotted for fullterms (filled squares, solid line) and for preterms (open circles, dotted line). Missing data points reveal that the component was absent for every subject in that age group at this testing condition.

Figure 1

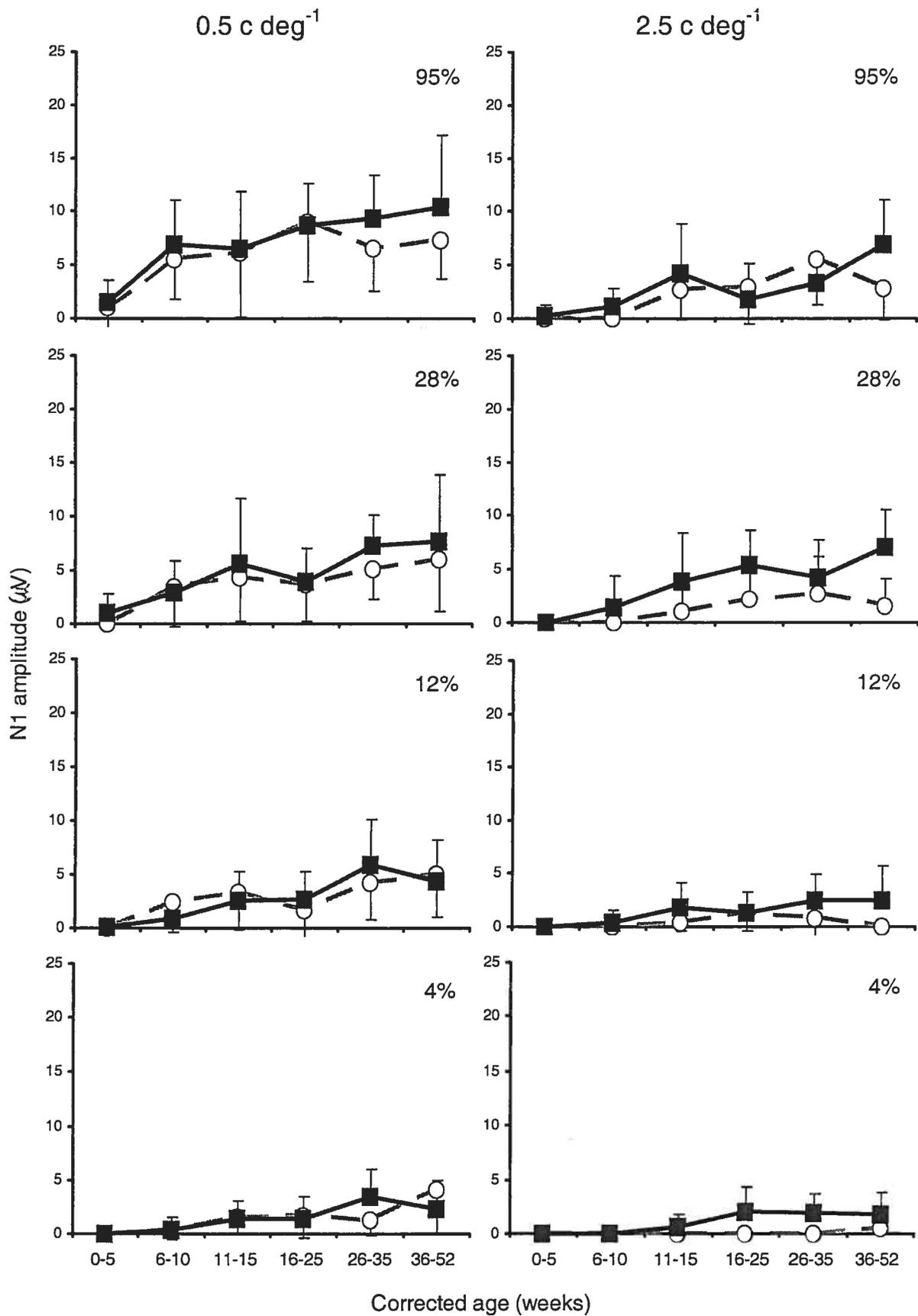


Figure 2

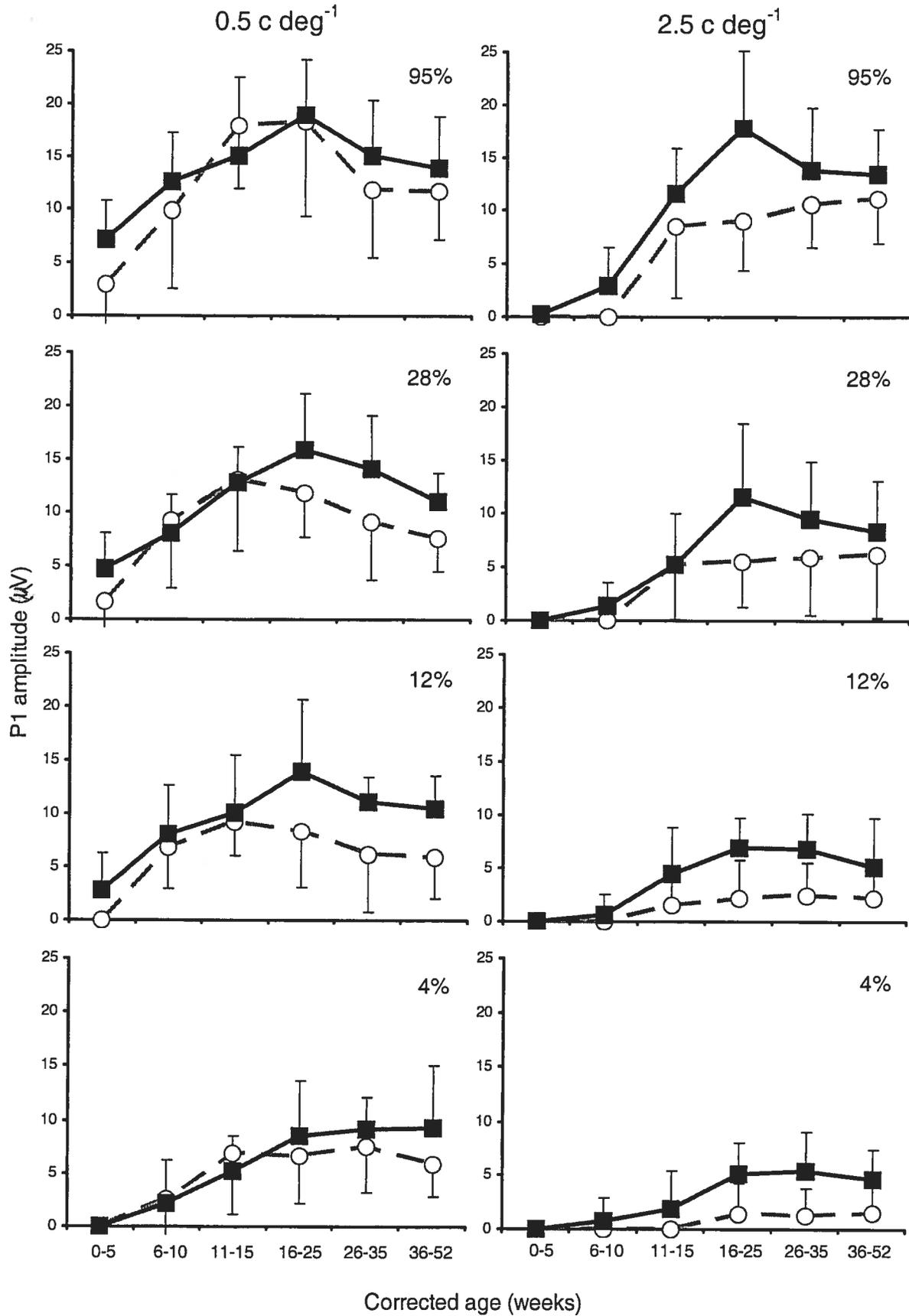


Figure 3

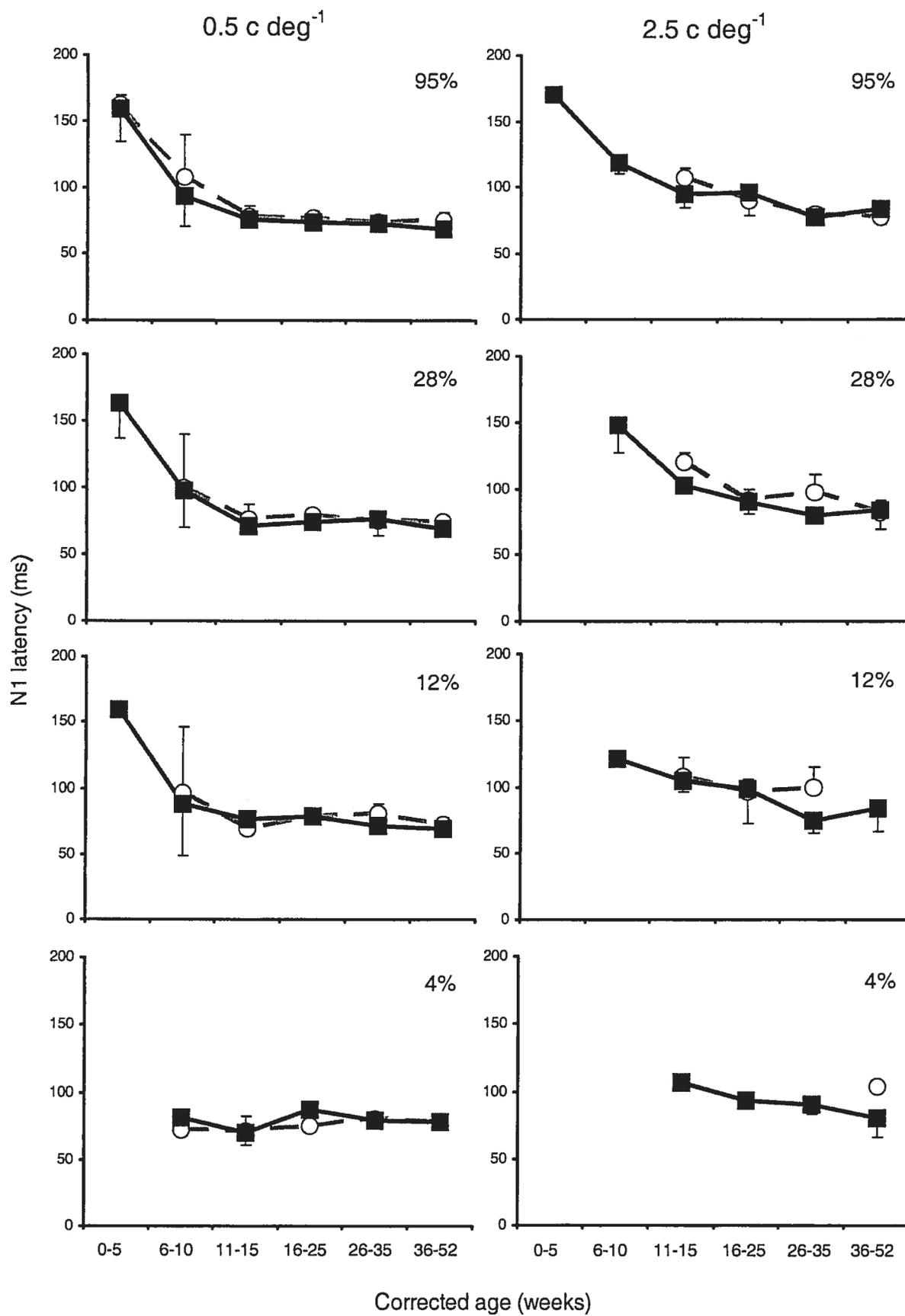
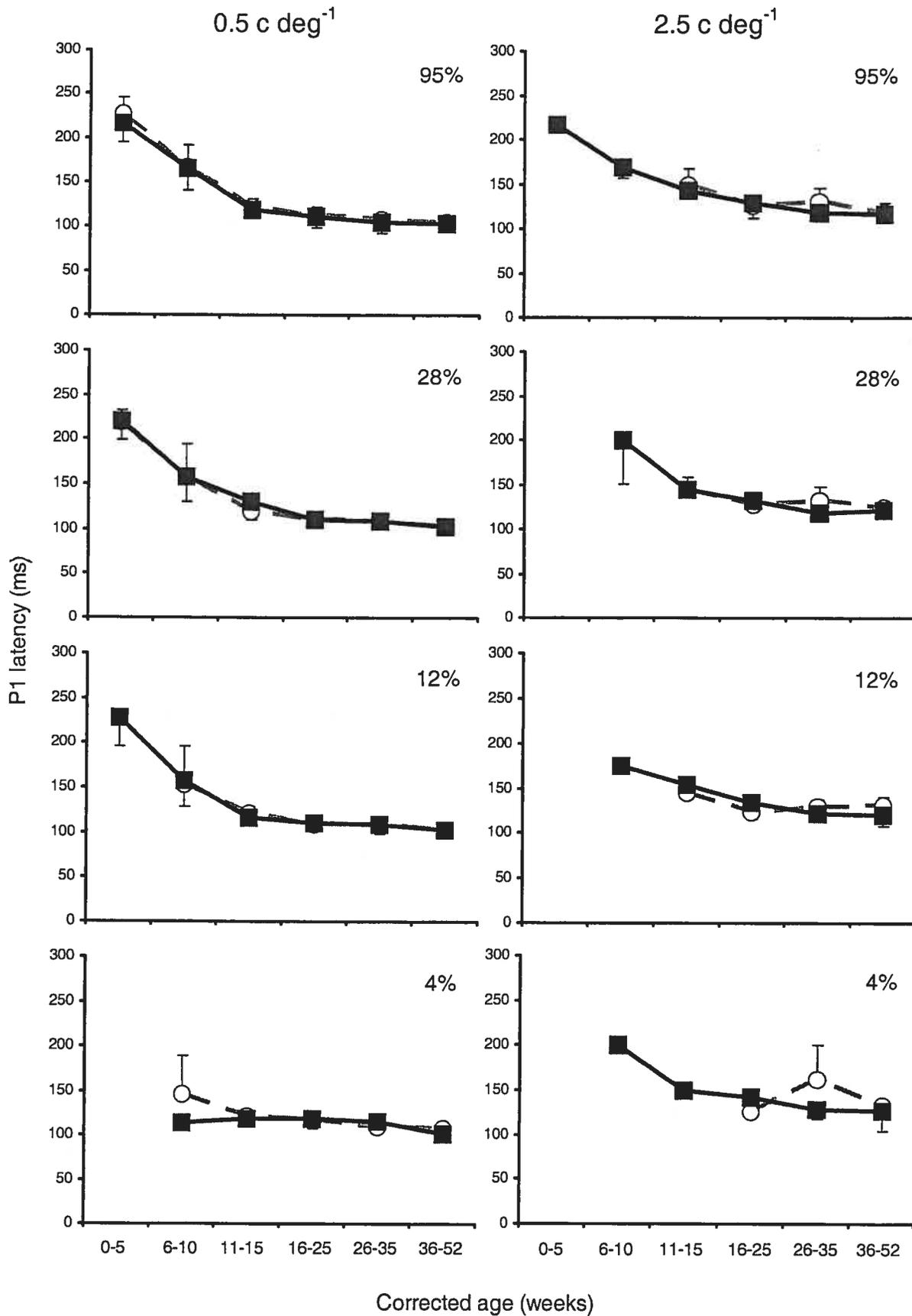


Figure 4



TABLES

Table 1

Details of the age groups composition.

	Fullterms				Preterms			
	n	Mean birth weight (g)	Mean gestation at birth (weeks)	Mean corrected age at Testing (weeks)	n	Mean birth weight (g)	Mean gestation at birth (weeks)	Mean corrected age at testing (weeks)
0-5 weeks	9	3346 ± 472	39.1 ± 0.8	4.1 ± 1.0	8	978 ± 187	27.9 ± 1.2	3.8 ± 0.9
6-10 weeks	9	3394 ± 438	39.0 ± 1.0	8.0 ± 1.0	7	1018 ± 209	27.1 ± 0.7	8.9 ± 1.5
11-15 weeks	8	3677 ± 478	39.8 ± 0.7	13.1 ± 1.7	10	922 ± 157	27.6 ± 1.7	13.7 ± 1.2
16-25 weeks	9	3915 ± 336	39.4 ± 0.7	18.3 ± 2.1	11	1074 ± 251	27.5 ± 1.3	20.1 ± 2.5
26-35 weeks	8	3349 ± 395	39.5 ± 0.7	30.7 ± 2.1	10	990 ± 275	26.5 ± 1.2	29.7 ± 2.9
36-52 weeks	9	3606 ± 296	39.5 ± 1.0	46.9 ± 5.4	9	1121 ± 181	27.9 ± 0.9	42.0 ± 6.1

Table 2

Results of the ANOVA for the principal effect of status at birth (preterm or fullterm). For the lowest contrast (4%), not enough infants displayed the components, so comparisons were impossible for the latency variable.

	N1 Amplitude		P1 Amplitude		N1 Latency		P1 Latency	
	0.5 c deg ⁻¹	2.5 c deg ⁻¹	0.5 c deg ⁻¹	2.5 c deg ⁻¹	0.5 c deg ⁻¹	2.5 c deg ⁻¹	0.5 c deg ⁻¹	2.5 c deg ⁻¹
95%	P=0.139 F=2.225	P=0.310 F=1.041	P=0.111 F=2.595	P=0.001 F=12.725	P=0.106 F=2.673	P=0.835 F=0.044	P=0.250 F=1.339	P=0.178 F=1.859
28%	P=0.176 F=1.858	P=0.000 F=16.166	P=0.005 F=8.253	P=0.031 F=4.824	P=0.374 F=0.802	P=0.023 F=5.721	P=0.406 F=0.697	P=0.480 F=0.506
12%	P=0.948 F=0.004	P=0.004 F=8.656	P=0.000 F=14.930	P=0.000 F=17.003	P=0.634 F=0.229	P=0.212 F=1.689	P=0.924 F=0.009	P=0.949 F=0.004
4%	P=0.995 F=0.000	P=0.000 F=14.071	P=0.356 F=0.863	P=0.000 F=16.423	Not enough data	Not enough data	Not enough data	Not enough data

Table 3

Results of the log-linear analysis for the principal effect of status at birth (preterm or fullterm)

	N1 Amplitude		P1 Amplitude	
	0.5 c deg ⁻¹	2.5 c deg ⁻¹	0.5 c deg ⁻¹	2.5 c deg ⁻¹
95%	P=0.198	P=0.917	P=0.004	P=0.463
28%	P=0.537	P=0.009	P=0.050	P=0.313
12%	P=1.000	P=0.107	P=0.059	P=0.017
4%	P=1.000	P=0.000	P=0.7887	P=0.000

DISCUSSION GÉNÉRALE

1. RETOUR SUR LES RÉSULTATS

Le but de la présente thèse était d'évaluer la maturation fonctionnelle des voies visuelles M et P après la naissance. Pour ce faire, l'étape préalable exigeait l'élaboration d'un outil d'investigation qui permettrait d'enregistrer l'activité de ces voies chez l'adulte afin d'obtenir des valeurs de référence. Cet outil devait ensuite être applicable chez l'enfant nouveau-né.

Grâce à la première étude présentée, la contribution relative aux PEV de chacune des voies parallèles du traitement visuel fut dégagée. En réponse à des réseaux sinusoïdaux présentés en renversement de phase, le système visuel produit un complexe typique aux PEV composé des trois sommets N1, P1 et N2. Il a été démontré qu'avec sa faible sensibilité aux contrastes et sa relation de type passe bande aux fréquences spatiales (avec réponse optimale aux fréquences spatiales moyennes à élevées) la composante N1 reflète l'activité connue des cellules parvocellulaires (P). D'autre part, avec une haute sensibilité aux contrastes combinée à une saturation rapide de la réponse, ainsi qu'avec une réponse de type passe-bas aux fréquences spatiales, la composante P1 porte la signature des cellules magnocellulaires (M) sous-jacentes. La composante N2 ne démontrait quant à elle aucune relation spécifique aux modulations de contraste et de fréquence spatiale.

Une méthodologie similaire fut par la suite appliquée auprès d'enfants normaux nés à terme, au cours de la première année de vie. Cette seconde étude a

fait ressortir les rythmes différents de maturation des voies M et P chez l'enfant normal, au cours de la première année de vie. Ainsi, au cours de cette période, il fut démontré que la composante P1 des PEV apparaît plus tôt et présente un gain plus rapide en amplitude au cours des premiers mois de vie que la composante N1. Cette dernière apparaît plus tard au cours de la première année et présente un gain en amplitude jusqu'à la fin de la première année, où elle rejoint l'amplitude de P1. Il fut donc conclu que la voie M (composante P1) se développe plus rapidement au cours de la première année de vie que la voie P (composante N1).

La troisième étude de cette thèse visait finalement à déterminer l'impact d'une grande prématurité sur le développement des voies visuelles M et P au cours de la première année post-terme. Les résultats démontrent qu'au niveau des gains en amplitude au cours de cette première année, les enfants prématurés accusent un retard par rapport aux enfants nés à terme, principalement pour ce qui concerne la composante P1. La maturation en amplitude de la composante N1 est relativement similaire pour les deux groupes, sauf dans les conditions de bas contrastes à la fréquence spatiale de $2,5 \text{ c deg}^{-1}$. Éclairés à la lumière des deux premières études de cette thèse, ces résultats suggèrent qu'une très grande prématurité entraîne un déficit de maturation visuelle principalement restreint à la voie M, au moins au cours de la première année de vie.

2. DISCUSSION

2.1. *Importance de l'évaluation dissociée des voies M et P :*

Les PEV se sont donc avérés être un outil efficace, peu coûteux, rapide d'administration et non-invasif afin d'évaluer l'intégrité fonctionnelle des voies visuelles M et P, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Bien que les PEV existent depuis longtemps et bien qu'ils soient utilisés couramment au sein des unités d'ophtalmologie et de neurologie, les stimulations présentées au sein de ces unités diffèrent de celles proposées ici. Les unités cliniques utilisent traditionnellement le « flash » ou le damier, présentés à haut contraste afin de provoquer une réponse neuronale forte. Ces stimulations permettent d'évaluer le fonctionnement du système visuel en le considérant comme un tout. L'examen à l'aide de telles stimulations permet de répondre à la question : « l'information est-elle communiquée au cortex et si oui, l'est-elle à l'intérieur d'un délai normal ». Néanmoins, cela ne permet pas de déterminer quels systèmes neuronaux ont véhiculé cette information de la rétine au cortex. Sachant que cette voie de transmission de l'information est divisée, nous suggérons un outil plus sensible au fonctionnement différentiel de chacune des deux parties de la voie rétino-corticale. Lors de certaines pathologies oculaires ou neurologiques, ces voies peuvent être affectées de façon différentielle, d'où l'importance de pouvoir les évaluer indépendamment. Nous proposons donc la présentation de réseaux sinusoïdaux. Ceux-ci permettent non seulement de faire varier le contraste, mais ils sont aussi la seule stimulation permettant un véritable contrôle de la fréquence spatiale. Ces deux variables, la fréquence spatiale et le contraste, sont celles qui ont permis de

dissocier l'activité des composantes N1 et P1, et ce sont ces composantes qui pourraient être utilisées en clinique afin d'évaluer l'intégrité des voies P et M respectivement.

2.2. Les fonctions holistiques d'abord :

La seconde étude de cette thèse suggère que la voie M se développe plus rapidement après la naissance et atteint maturité plus rapidement au cours de la première année de vie que la voie P. Le développement plus rapide de la voie M pourrait s'inscrire au sein d'une dynamique plus vaste de développement, impliquant tout le système nerveux. Il est connu qu'en ce qui concerne les hémisphères cérébraux, l'hémisphère droit se développe avant l'hémisphère gauche au cours des premiers mois, voire des premières années de vie (Chiron et al., 1997; De Schonon & Deruelle, 1991; Geschwind & Galaburda, 1985). Or l'hémisphère droit véhicule des fonctions dites globales ou holistiques, comparativement à l'hémisphère gauche dont le traitement est dit local ou analytique (pour une revue critique, voir Brown & Kosslyn, 1993). Les voies visuelles M et P répondent aussi à cette dichotomie. La voie M véhicule l'information concernant le contour et les formes globales, alors que la voie P permet la perception des détails internes des objets. La voie M véhicule donc les informations holistiques alors que la voie P transmet les informations analytiques. Enfin, les résultats présentés ici suggèrent que la voie M se développe plus rapidement que la voie P après la naissance, tout comme l'hémisphère droit se développe plus rapidement que le gauche. Il semble donc possible que l'ensemble

du cerveau se développe selon une dynamique privilégiant les fonctions holistiques au détriment des fonctions analytiques au cours des premiers mois de vie, ce qui correspondrait aux observations rapportées au niveau des voies visuelles rétino-corticales. Un autre exemple de cette dynamique apparaît au niveau de la maturation des voies motrices descendantes. En effet, la myélinisation de la voie motrice rubro-spinale survient avant la myélinisation de la voie motrice cortico-spinale (Jeannerod, 1996). La voie rubro-spinale dirige les mouvements des articulations proximales du tronc et de l'épaule afin de permettre les mouvements globaux du bras, alors que la voie cortico-spinale contrôle les mouvements très précis et locaux du poignet et des doigts afin de permettre un haut degré de précision dans la préhension. La voie rubro-spinale remplit donc un rôle holistique et se développe avant la voie cortico-spinale qui remplit un rôle analytique. Cette dynamique de développement holistique précédant le développement analytique ne s'appliquerait donc pas seulement aux différentes structures du cerveau, mais aussi aux voies motrices descendantes, donc possiblement à l'ensemble du système nerveux.

2.3. Une maturation adaptée :

Il est maintenant permis de se demander pour quelles raisons le corps aurait-il été programmé de telle sorte que la voie visuelle M se développe avant son homologue P. Il s'agit là d'une question complexe à laquelle une réponse d'ordre phylogénétique pourrait s'appliquer. Selon la théorie de l'évolution proposée par Darwin (1859), rien n'est laissé au hasard à travers les espèces. Au

cours des millénaires, la sélection naturelle a façonné les espèces du règne animal de telle sorte que la moindre caractéristique physique, métabolique et développementale d'une espèce soit la caractéristique la mieux adaptée au milieu. D'autre part, Schiller et Logothetis (1990) ont proposé qu'à travers les différentes espèces du règne animal, la voie M pourrait être plus ancienne que la voie P. C'est donc dire que la voie M aurait été la première à apparaître au sein du règne animal, alors que la voie P serait apparue plus tard, chez des espèces plus évoluées. Ainsi, dans une perspective darwinienne de l'évolution des espèces, les composantes les plus importantes et nécessaires à la survie et à la reproduction d'une espèce sont celles qui seraient apparues en premier et qui, grâce à la sélection naturelle, auraient persisté à travers l'évolution. La voie M pourrait donc, selon cette perspective, faire partie de ces caractéristiques essentielles à la survie et à la reproduction. Pour un animal dans son milieu naturel, le fait de percevoir le mouvement ainsi que de faibles contrastes (voie M) paraît essentiel afin d'apercevoir à temps un prédateur camouflé. Davantage important que de voir la couleur de ce prédateur ou les fins traits internes de son visage par exemple (voie P). Le même raisonnement est vrai lorsque vient le temps de détecter et de capturer une proie afin de se nourrir, de même que lorsque l'animal doit retrouver ses pairs afin de s'affilier et se reproduire.

Les résultats présentés dans cette thèse peuvent donc s'imbriquer à la théorie de l'évolution et de l'adaptation. En effet, les composantes essentielles à la survie sont aussi celles qui devraient se développer et atteindre maturité le plus

rapidement après la naissance. Ceci est compréhensible puisque, tant que ces composantes essentielles sont immatures, l'animal est vulnérable à son environnement et dépendant de ses aînés. Ainsi, les résultats suggérant un développement rapide de la voie M après la naissance s'accordent bien avec la perspective évolutive de cette voie, et la théorie de l'évolution permet d'apporter une explication à ces résultats.

2.4. Périodes critiques du système visuel :

La seconde étude de la thèse permet de préciser davantage la notion de « période critique » au sein du système visuel. La période critique peut être définie comme étant la période du développement au cours de laquelle un système neuronal est en remodelage en fonction de l'expérience apportée par l'environnement. Au cours de cette période le système est hautement plastique, c'est à dire que les patrons de connexions neuronales, ainsi que le nombre total de connexions neuronales au sein de ce système sont hautement dépendants de la stimulation externe que ce système reçoit. En ce qui concerne le système visuel humain dans sa portion rétino-géniculo-corticale, il est estimé que cette période critique couvre les six à douze premiers mois de vie (voir Olitsky, Nelson & Brooks, 2002). Les résultats rapportés ici permettent de croire que cette période critique n'est pas homogène. En effet, les premiers trois ou quatre mois seraient une période critique pour la voie M mais pas pour la voie P, et cette situation serait inversée à partir du quatrième ou cinquième mois et possiblement jusqu'à la fin de la première année. Ainsi, il est possible de prédire qu'une pathologie affectant le

système visuel immédiatement après la naissance et à laquelle il sera possible de remédier rapidement pourra avoir des conséquences sélectives à la voie M du système visuel. Une telle pathologie pourrait laisser comme séquelles une moins bonne perception des faibles contrastes (difficultés en vision nocturne notamment), et une moins bonne perception du mouvement. Par contre, à long terme l'acuité et la perception des couleurs devraient être préservées.

Un bel exemple de ces périodes critiques dissociées au cours de la première année de vie apparaît dans les résultats de la troisième étude présentée ici. La très grande prématurité est un événement qui semble comporter des conséquences néfastes sur le développement du système visuel. Mais cet événement survient à un moment où seules les cellules de la voie M sont en période critique de développement. Il a été démontré par la seconde étude de cette thèse que l'activité des cellules M est présente dès la naissance. C'est pourquoi ce sont les cellules de la voie M qui sont affectées par la prématurité au cours de leur développement. Cette seconde étude a aussi démontré que les cellules de la voie P ne présentent un niveau d'activité fonctionnelle enregistrable aux PEV qu'à partir du deuxième ou troisième mois suivant le terme. À ce moment, l'événement traumatique que peut constituer la prématurité est déjà passé et ce, sans affecter le développement de cette voie visuelle. C'est pourquoi le développement des cellules de la voie P semble relativement préservé chez les enfants nés prématurément.

2.5. *L'inné vs l'acquis :*

Un effet intéressant qui ressort de la troisième étude est le fait que la différence de maturation entre les deux groupes pour la composante P1 soit clairement observable au niveau des amplitudes, mais qu'aucune différence n'apparaisse en ce qui a trait aux temps de culmination. En effet, selon cette dernière variable, la composante P1 (tout comme la N1) mature exactement à la même vitesse pour les enfants nés à terme que pour les enfants prématurés. Cette composante diminue rapidement son temps de culmination au cours des trois premiers mois de vie, avant d'atteindre un plateau de saturation vers le troisième ou quatrième mois de vie. Il paraît possible que cet effet démontre la double influence des facteurs génétiques (l'inné) et de l'expérience (l'acquis) dans le développement des voies neuronales du système visuel.

La myélinisation, qui est principalement responsable des diminutions de temps de culmination observées aux PEV (Tsuneishi & Casaer, 1997) pourrait posséder un rythme de développement inné, c'est à dire qui ne serait guidé que par le code génétique, indépendamment de l'expérience visuelle. Une telle affirmation trouve appui dans le fait que la myélinisation est effectuée par des cellules gliales, qui elles ne répondent pas aux règles de compétition synaptique auxquelles les cellules nerveuses sont soumises. Autrement dit, les cellules gliales viendront isoler les axones, peu importe le fait que ceux-ci soient actifs ou non. Il paraît donc logique que ces cellules gliales effectuent un travail pour lequel elles sont pré-programmées sans subir l'influence de facteurs externes. Dans leur article

classique sur les cycles de myélinisation, Yakovlev et Lecours (1967) qualifiaient d'ailleurs ces cycles de « myélo-génétiques », mettant ainsi l'emphase sur le rôle de la pré-programmation génétique dans le processus de myélinisation. Il est d'autant plus intéressant de noter que le décours de maturation des temps de culmination que observés au cours des premiers mois correspond tout à fait à la période de myélinisation des voies optiques rétino-corticales décrite par Yakovlev et Lecours (1967).

D'autre part, l'amplitude des composantes des PEV relève davantage de la structure synaptique du système, c'est à dire du nombre total de synapses, mais aussi du patron très précis de connexions synaptiques au sein du système. Le nombre de synapses et leur patron de connexions sont déterminés par le phénomène de compétition synaptique, ou synapse de Hebb. Selon Hebb (1949) :

« Lorsqu'une cellule A est suffisamment proche pour exciter une cellule B, et qu'elle lui transmet des décharges répétitives, un développement ou un changement métabolique survient dans chacune des cellules ce qui fait que l'efficacité de A à activer B est augmentée ».

Ainsi, les cellules communiquant entre elles auront des connexions renforcées, alors que celles qui ne communiquent pas entre elles affaibliront leurs connexions jusqu'à éventuellement les perdre. Au sein du système visuel, pour qu'un tel processus se produise, pour que les cellules communiquent entre elles, il doit y avoir une stimulation externe qui est captée par la rétine et transmise par les neurones de la voie rétino-corticale. Ce modelage neuronal dépend donc de l'expérience (acquis) et non d'une pré-programmation génétique, ce qui le rend

sensible à une expérience visuelle précoce, telle que la prématurité. Ceci n'est pas le cas, rappelons-le, pour la myélinisation.

Ainsi, cette différence entre une maturation liée à des processus génétiques par rapport à une maturation liée à l'expérience sensorielle pourrait expliquer la présence de différences de maturation entre les groupes pour la variable « amplitude », mais non pour la variable « temps de culmination ».

2.6. L'amplitude, la mal-aimée...

Ces observations révèlent l'importance de l'analyse des amplitudes des composantes des PEV. Traditionnellement les milieux cliniques ont eu tendance à ignorer cette variable, et ont davantage considéré les temps de culmination des composantes afin de guider leur diagnostic. Contrairement à l'amplitude, le temps de culmination est réputé comme étant plus stable en test/re-test et comme ayant une moins grande variabilité à travers les participants. Néanmoins, il a été démontré à travers les trois études de cette thèse qu'il était possible d'obtenir des données normatives au niveau des amplitudes, et que les moyennes obtenues ne présentaient pas des écarts-types démesurés. En vue d'une utilisation clinique, de telles données normatives devraient néanmoins être récoltées sur un échantillon beaucoup plus grand. Mais plus important, ces trois études démontrent que les amplitudes apportent une information supplémentaire au fonctionnement neuronal, information qui nous aurait échappé si nous n'avions considéré que les temps de culmination. Ce n'est que l'amplitude des composantes qui aura permis de

dissocier l'activité des voies M et P chez l'adulte, puis d'en évaluer le parcours de développement chez les enfants nés à terme afin de le comparer ensuite à celui d'enfants prématurés. Cette variable paraît donc trop négligée au sein des milieux cliniques, et nous croyons qu'un diagnostic qui tiendrait compte de l'amplitude des composantes gagnerait en précision.

3. LIMITATIONS

3.1. Temps de conduction des neurones M et P :

Certaines limitations peuvent être soulevées quant aux résultats rapportés dans cette thèse. Tout d'abord, un questionnement d'importance majeure quant à la contribution des voies M et P aux PEV apparaît lorsque l'on considère le moment d'apparition des sommets N1 et P1. La controverse vient du fait que chez le singe, il a été clairement démontré que les cellules M répondent plus rapidement à la stimulation et transmettent celle-ci plus rapidement au cortex que les cellules P (Marrocco, McClurkin & Young, 1982). Comment se fait-il alors que la composante P1, reflétant l'activité M, survienne sur le tracé des PEV après la composante N1, reflétant l'activité P? Tel que mentionné dans la discussion de la première étude, (et comme il avait d'ailleurs été proposé plus tôt par Previc, 1988) une analyse plus détaillée de l'onde de PEV permet de constater un faible sommet positif qui précède la composante N1 (voir figures 3 et 4 de l'introduction). Ce sommet pourrait être en réalité le début de l'activité de P1 (survenant donc avant la N1) qui est ensuite masqué par l'arrivée de la N1. Cet argument est renforcé du

fait que cette faible déflexion positive précédant la N1 est absente lorsque la composante N1 est absente. Elle serait alors confondue avec la composante P1 qui devient ininterrompue en l'absence de la N1. Il y aurait donc une bonne part de superposition dans le temps de l'activité de N1 et de P1. Bien qu'il s'agisse là d'une limitation à la méthode utilisée, il ne faut pas perdre de vue que les amplitudes dissociées des deux composantes ont tout de même présenté des relations différentes en réponse au contraste et à la fréquence spatiale, relations typiques des réponses unicellulaires M et P.

3.2. Immaturité optique :

Pour ce qui est du développement des voies visuelles M et P, les conclusions que l'on peut tirer des études présentées ici rencontrent une limitation importante : l'immaturité des facteurs optiques de l'œil. Bien que le cristallin et les humeurs de l'œil soient clairs dès la naissance, la densité du milieu oculaire est plus basse à la naissance et augmente graduellement jusqu'à l'âge adulte (Hansen & Fulton, 1989). Aussi, la courbure de la cornée est légèrement plus prononcée à la naissance que celle de l'adulte (Enoch, 1979). Jusqu'à 5 ans, il est fréquent d'observer des courbures non-uniformes résultant en astigmatisme qui se résorbera par la suite (Atkinson, Braddick & French, 1980; Howland & Sayles, 1984). L'axe d'astigmatisme est principalement vertical au cours de la première année de vie, et deviendra principalement horizontal vers quatre ou cinq ans (Dobson, Fulton & Sebris, 1984). La petitesse de l'œil et de la pupille entraînent une profondeur de focus plus éloignée chez le nouveau-né. Sous cycloplégie (relaxation de

l'accommodation), les nouveaux-nés démontrent une hypermétropie d'environ +2 D (Banks, 1980). Cette hypermétropie diminue jusqu'à l'âge scolaire. Mais lorsque la mesure de réfraction est effectuée sans cycloplégie au cours des six premiers mois de vie, l'hypermétropie est nettement diminuée (+0.25 D, Howland & Sayles, 1987) et une étude rapporte même une légère myopie (-0.25 D, Mohindra & Held 1981). Ceci signifie donc que l'œil est capable d'une accommodation qui compense amplement l'hypermétropie. Il est intéressant de noter qu'inversement aux enfants nés à terme, les enfants prématurés sont myopes à la naissance (Dobson et al., 1981).

Chez les enfants normaux nés à terme, ces facteurs, l'hypermétropie et l'astigmatisme, entraînent un brouillage de l'image rétinienne. Ils pourraient donc être à la source du délai observé dans le développement de la voie P par rapport à la voie M chez ces enfants. Dans ce contexte, il est intéressant de réitérer qu'aucune différence entre le développement des deux composantes N1 et P1 ne fut trouvée en fonction de la fréquence spatiale. Des patrons similaires de développements sont rapportés pour la basse ($0,5 \text{ c deg}^{-1}$) et la haute ($2,5 \text{ c deg}^{-1}$) fréquence spatiale. Si ce brouillage visuel avait vraiment un effet sélectif à la voie P, cet effet serait d'autant plus marqué que la fréquence spatiale serait élevée. À une fréquence spatiale élevée, un brouillage du champ visuel empêcherait la discrimination des lignes du stimulus, ce qui handicaperait davantage le système P. Ainsi, si les composantes optiques ont un effet sur les résultats, cet effet est possiblement uniforme pour les deux voies visuelles. Il n'en reste pas moins que

l'immaturation optique puisse être utile à l'explication du processus neurologique qui sous-tend les résultats de la seconde étude de cette thèse. En effet, dans la vie de tous les jours du nouveau-né, ce brouillage de l'image rétinienne pourrait représenter un obstacle à la stimulation adéquate de la voie P et ainsi être à la source du développement plus tardif de cette voie neuronale responsable de la perception des détails. Inversement, la voie responsable du transport de l'information liée au mouvement et aux contrastes achromatiques (voie M) est adéquatement stimulée dès la naissance, ce qui pourrait favoriser son émergence et son développement rapide.

3.3. Données normatives d'amplitude :

Dans un autre ordre d'idées, il a été suggéré plus haut qu'il serait possible (et souhaitable) d'établir des données normatives quant aux amplitudes des composantes des PEV, tant dans l'enfance que chez l'adulte. Néanmoins les valeurs d'amplitude étant très variable d'un participant à l'autre, il paraît impossible d'obtenir des valeurs normatives absolues. Par exemple, un sujet adulte peut avoir une amplitude de P1 de 8 μ V et être parfaitement normal, alors qu'une telle amplitude témoigne d'un trouble visuel chez un autre sujet. Afin de pallier à cette limitation, les données normatives devraient plutôt être calculées en terme de ratio d'amplitude « P1 : N1 », ainsi qu'en ratios « œil droit : œil gauche ». De tels ratios élimineraient le biais lié à l'ensemble des facteurs externes pouvant affecter l'amplitude des composantes (épaisseur du crâne, mauvaise conductivité, activité électrique de la pièce, etc.). À cet effet les données récoltées dans cette thèse

pourraient servir de premier pas en ce sens si elles étaient ré-analysées sous forme de ratios, mais elles devraient comporter beaucoup plus de participants afin d'être utilisées dans un but diagnostique.

3.4. Deux voies, trois sommets ?

La première étude présentée a permis de lier l'activité M à la composante P1 et l'activité P à la composante N1 reposait sur le postulat que chacune des composantes des PEV témoigne de l'activité d'un groupe de neurones sous-jacent distinct. L'amplitude de chacune des composantes reflète donc la réponse de systèmes distincts. Selon ce postulat, il paraît surprenant à première vue que l'onde des PEV comporte trois sommets distincts, N1 P1 et N2, mais qu'il n'y ait que deux voies visuelles sous-jacentes. Nous avons dû confronter ce problème au cours de notre première étude, alors que l'amplitude de la composante N2 ne présentait aucune relation constante au contraste ou à la fréquence spatiale. Il fut ainsi décidé de laisser tomber l'analyse de cette composante au cours des études subséquentes, faute de pouvoir l'interpréter. Voici néanmoins une interprétation possible de cette composante N2.

4. UNE TROISIÈME VOIE RÉTINO-CORTICALE

La présente thèse s'est attardée aux deux principales voies reliant la rétine au cortex visuel en passant par le corps genouillé latéral. Ces voies sont d'ailleurs nommées selon le type de cellules qui les composent, magnocellulaires ou

parvocellulaires, lors de leur relais à cette structure du thalamus. Mais des études récentes menées chez le singe révèlent la présence d'un troisième type de cellules dans le corps genouillé latéral, qui pourrait composer une troisième voie rétino-corticale de transport de l'information visuelle. En fait, dès 1941, de très petites cellules furent décrites par Le Gros Clark dans le corps genouillé latéral, entre les couches de cellules M et P. C'est en 1978 que Kaas, Huerta, Weber et Harting reconnurent ces cellules comme étant une population distincte, et qu'ils proposèrent le nom « koniocellulaire » (K) pour les décrire (du grec *konis* qui signifie poussière). Mais ce n'est que récemment qu'il fut démontré que ces cellules forment un groupe fonctionnellement distinct, du fait qu'elles ne possèdent pas les mêmes propriétés neurochimiques que les cellules M et P (Fukuda, Saito, Yamamoto & Tanaka, 1994; Hendry & Yoshioka, 1994). Comme les cellules M et P, les cellules K (pour la plupart) sont organisées en couches au sein du corps genouillé latéral. Il y a une couche de cellules K ventrale à chacune des couches de cellules M et P (Yoshioka & Hendry, 1999).

Les cellules K sont présentes à travers toute la représentation du champ visuel, mais sont particulièrement abondantes en représentation fovéale (Yoshioka & Hendry, 1999). Leurs destinations sont principalement la couche I et les « blobs » des couches II et III de V1 (Hendry & Meszler, 1999). Au niveau fonctionnel, ces cellules présenteraient des valeurs intermédiaires entre les cellules M et P en ce qui concerne la sensibilité aux contrastes ainsi qu'aux fréquences spatiales (Norton, Casagrande, Irvin, Sesma & Petry, 1988). Mais la variabilité des

résultats est très grande. En effet, les cellules K semblent former un groupe hautement hétérogène. Certaines de ces cellules répondent même à des stimuli acoustiques ou tactiles (Irvin, Norton, Sesma & Casagrande 1986; Norton et al., 1988)! Ces neurones sont aussi les seuls du corps genouillé latéral à être innervés par les collicules supérieurs, ce qui laisse croire qu'ils seraient impliqués dans les fonctions de réflexes oculaires (Harting, Huerta, Hashikawa, van Lieshout, 1991). Finalement, ces cellules présentent un transport lent de l'activité électrique lorsque stimulées au niveau du nerf optique ou des radiations optiques (Norton et al., 1988).

Au cours du développement, les cellules K présentent une intéressante caractéristique qui leur est unique par rapport aux autres cellules des voies rétino-corticales: elles ne sont pas sujettes à l'effet de compétition synaptique, et n'établissent donc pas leurs contacts selon l'expérience visuelle et la stimulation. En effet, puisque les rangs de cellules K sont minces et sont séparés par des rangs plus épais de cellules M et P, et aussi parce que leurs terminaisons au niveau de V1 sont distantes les unes des autres, il y a peu de compétition entre les cellules K (Hendry & Reid, 2000). Ainsi, chez des singes privés de vision dans un œil dès la naissance, les cellules K ne présentent aucune diminution en nombre ou en dimension, et leurs projections à l'aire visuelle primaire restent aussi robustes que pour l'œil normal (Horton & Hocking, 1998). Dans de telles conditions il a été maintes fois démontré que les cellules M et P diminuent drastiquement en volume et retirent leurs afférences à V1 (voir notamment Hubel, Wiesel & Levay, 1977).

Cette brève présentation des cellules K n'est pas fortuite. Ainsi, la transmission rétino-corticale pourrait se faire selon trois voies distinctes plutôt que deux. D'autre part, il est notable que l'onde typique des PEV ne comporte non pas deux mais bien trois sommets caractéristiques : les sommets N1, P1, et N2. Au cours des trois études de cette la composante N2 fut laissée de côté parce qu'elle ne présentait aucune relation constante aux contrastes ou aux fréquences spatiales. Or, les études chez le singe citées plus haut semblent démontrer qu'il y a une très grande variabilité à travers les réponses des différentes cellules K. Il paraît donc possible que celles-ci, dans leur ensemble, ne démontrent pas un patron de décharges systématiques en réponse aux contrastes et aux fréquences spatiales, ce qui pourrait se refléter dans l'activité des PEV par l'onde N2. De plus, le fait que l'onde N2 ait un temps de culmination beaucoup plus long que les deux autres composantes correspond bien à l'observation chez le singe que les cellules K présentent un transport lent de l'activité électrique. Pour l'instant, le lien entre la composante N2 des PEV et l'activité neuronale des cellules K peut à tout le moins servir d'hypothèse de travail à d'autres études qui devraient être menées en ce sens.

5. VOIES À VENIR

5.1. Ésotropie infantile, amblyopie et thérapie par occlusion

L'outil d'investigation élaboré dans la première étude de cette thèse rend possible l'évaluation de l'intégrité des voies M et P chez l'humain de façon non-

invasive, peu coûteuse et rapide d'administration. Ceci ouvre les portes à une multitude d'applications cliniques et à autant d'avenues de recherche. La méthode fut appliquée ici afin d'étudier le développement visuel normal, hors de toute pathologie documentée. Il serait maintenant pertinent de l'utiliser afin d'évaluer l'impact des différentes pathologies visuelles congénitales sur le développement des voies visuelles. L'ésotropie infantile (autrefois appelée ésotropie congénitale) est un trouble oculaire caractérisé par une déviation d'un oeil ou des deux yeux vers l'intérieur. Le trouble est détectable en clinique vers l'âge de quatre mois. Dans la majorité des cas, l'ésotropie est unilatérale provoquant une fixation préférentielle pour l'oeil bien enligné, ce qui entraîne l'amblyopie de l'autre oeil (Campos, 1995 ; Hoyt, Jastrzebski & Marg, 1984). Chez ces patients, une thérapie maintenant bien éprouvée est entreprise, soit l'occlusion de l'oeil fonctionnel, afin d'entraîner l'oeil amblyope. Habituellement l'amblyopie répond bien à un tel traitement, ce qui permet dans certains cas de rétablir une vision normale dans les deux yeux. À cet âge précoce (avant un an), le recouvrement de la vision s'effectue graduellement, mais sur une courte période d'environ deux à trois mois (Campos, 1995; Epelbaum, Milleret, Buisseret & Dufier, 1993). Le traitement est habituellement maintenu par la suite, pendant quelques mois, afin de stabiliser les acquis. Il serait fort intéressant de savoir de quelle façon les voies M et P en développement sont-elles affectées par l'ésotropie infantile et par la suite, comment ces voies se rétablissent-elles au cours de la période de thérapie ?

L'amblyopie est un trouble caractérisé par la désafférentation des voies visuelles, au niveau du CGL et de VI. Dans les cas d'ésotropie, la rétine reste fonctionnelle puisqu'elle reçoit toujours une stimulation normale malgré la déviation de l'œil. L'origine de l'amblyopie serait davantage au niveau du cortex visuel primaire qui ne peut intégrer les deux images concurrentes en provenance des deux yeux. Il se produit alors une diminution du métabolisme dans les régions recevant les afférences de l'œil dévié, ce qui entraîne la désafférentation des fibres optiques en provenance de cet œil (Demer, von Noorden, Volkow & Gould, 1988). Ces neurones deviennent ainsi non-fonctionnels, ce qui entraîne des répercussions au niveau du CGL. Les études histologiques chez le singe (Von Noorden, 1973 ; Von Noorden & Middleditch, 1975), de même que chez l'humain (Von Noorden & Crawford, 1992) ont démontré un rétrécissement des cellules dans toutes les couches du CGL recevant les afférences de l'œil dévié, principalement du côté ipsilatéral.

Ces changements sont tant fonctionnels que morphologiques. Lorsque le trouble est consécutif à l'ésotropie infantile, certaines données permettent de croire qu'il est possible que les voies M et P ne soient pas affectées de façon équivalentes. En enregistrement unicellulaire au niveau du CGL du chat, Ikeda & Wright (1975) ont observé que l'acuité de l'œil dévié chirurgicalement (ésotropie induite) était sélectivement diminuée en vision centrale, alors qu'elle restait similaire à l'œil normal en vision périphérique. Plus récemment, Crewther & Crewther (1988) ont observé que suite à une ésotropie induite à la naissance chez le chat, les cellules X dans les couches du CGL correspondantes à l'œil dévié, présentent une moins bonne

acuité que leurs homologues recevant des afférences de l'oeil sain. Ceci est aussi plus marqué en vision centrale que périphérique. Mower, Burchfiel et Duffy (1982) rapportent aussi des résultats similaires chez le chat, soit le fait qu'un strabisme induit affecte de façon majeure les cellules X du CGL, mais laisse les cellules Y intactes. Kiorpes, Kiper, O'Keefe, Cavanaugh & Movshon (1998) ont finalement mesuré la réponse comportementale et électrophysiologique de singes auxquels ils avaient infligé une amblyopie expérimentale par ésoptropie dans la première semaine de vie. Chez les singes les plus sévèrement atteints, la résolution aux fréquences spatiales était significativement plus basse (voie P). Par contre, aucune différence entre les deux yeux (amblyope et non-amblyope) ne fut observée quant à la sensibilité neuronale aux contrastes (voie M).

Chez l'humain, Harwerth et Levi (1978) ont investigué l'effet du processus amblyope sur les canaux dits "soutenus" ou "transitoires" de traitement de l'information visuelle. Les données convergentes de leurs expériences utilisant la sensibilité spectrale et la sensibilité aux contrastes suggèrent que la voie à transmission soutenue serait plus sévèrement affectée par l'amblyopie que la voie à transmission transitoire. Il a aussi été observé que les déficits des amblyopes par strabisme sont confinés au champ visuel central, épargnant la périphérie (Hess, Campbell & Zimmern, 1980 ; Hess & Pointer, 1985; Sireteanu & Fronius, 1990).

Ces études tant chez l'animal que chez l'humain suggèrent donc que l'amblyopie causée par ésoptropie pourrait affecter de façon relativement sélective les

cellules de la voie P, préservant davantage celles de la voie M. C'est ce qu'il serait intéressant de démontrer à l'aide du protocole de recherche utilisé dans cette thèse. Il serait par la suite fort intéressant de constater le décours de recouvrement des fonctions visuelles pendant la période de thérapie par occlusion.

5.2 Vieillessement des voies visuelles M et P :

D'autre part, il serait aussi intéressant d'évaluer l'impact des processus physiologiques affectant l'autre extrémité de la vie, soit le vieillissement. Dans notre société où le vieillissement sera un phénomène démographique majeur au cours des prochaines années, il est permis de se demander quel est l'effet du vieillissement normal sur les voies visuelles M et P. En effet, il est connu que le vieillissement entraîne une perte neuronale, ainsi qu'une déplétion synaptique sélective à certaines régions du cerveau, alors que d'autres régions sont préservées (pour une revue, voir Martin & Rubin, 1997). Une telle sélectivité pourrait-elle affecter l'une des deux voies rétino-corticales tout en laissant l'autre intacte? Certaines études suggèrent déjà que la voie M pourrait être la première à subir les effets des pertes neuronales et de la déplétion synaptique chez la personne âgée (Hutman & Sekuler, 1980; Kline & Schieber, 1981; Sekuler & Hutman, 1980; Steinman, Steinman, Trick & Lemkuhle, 1994; Wojciechowski, Trick & Steinman, 1995). Une constatation de la sorte pourrait s'avérer d'une importance majeure dans un domaine tel que la conduite automobile où la perception rapide du mouvement (voie M) est essentielle.

Le parallèle entre le développement rapide de la voie M après la naissance et le développement rapide de l'hémisphère droit au cours de cette même période fut élaboré plus tôt. Tout comme pour le développement, il serait possible qu'au cours du vieillissement le déclin de la voie M survienne en concordance avec celui de l'hémisphère droit, qui selon plusieurs études souffre davantage du vieillissement que son homonyme gauche (pour une revue, voir Dolcos, Rice & Cabeza, 2002).

Enfin, au delà de la petite enfance et du vieillissement, il reste l'ensemble de la vie! Dans une étude récente, Crognale (2002) a tenté de joindre les deux extrémités de ce continuum de la vie en étudiant l'évolution de la réponse du système visuel aux PEV entre les âges de une semaine de vie, jusqu'à l'âge de 90 ans! De façon congruente avec les résultats présentés ici, l'auteur rapporte que la réponse à des stimuli achromatiques de basse fréquence spatiale (voie M) apparaît en bas âge et mature rapidement à l'intérieur des 12 à 15 premières semaines de vie. La réponse à des stimuli chromatiques (voie P) néanmoins apparaissait plus tard (entre la 4^e et la 6^e semaine) et poursuivait une lente maturation tout au cours de la première année de vie. Cette maturation se poursuivait en fait pour les stimuli chromatiques jusqu'à l'adolescence. Ces données confirment celles de Gordon et McCulloch (1999) qui rapportaient que la maturation du seuil de détection de hautes fréquences spatiales à haut contraste (voie P) se poursuit au début de l'âge scolaire, alors que le seuil de détection de bas contrastes à une basse fréquence spatiale (voie M) a déjà atteint un niveau adulte au cours de cette période. Par la

suite, au cours de l'âge adulte et du vieillissement, l'étude de Crognale (2002) révèle que les amplitudes des composantes des PEV diminuent et les temps de culmination augmentent jusqu'aux âges les plus avancés de la vie. Il est cependant à noter que cet auteur suggère un déclin plus marqué pour la voie P que la voie M au cours du vieillissement. Une autre étude de PEV (Porciatti, Burr, Morrone & Fiorentini, 1991) rapporte une réduction de l'amplitude ainsi qu'une augmentation des temps de culmination sélectives aux stimuli de basses fréquences temporelles, ce qui suggère aussi un déficit sélectif à la voie P au cours du vieillissement. Cette dernière hypothèse serait davantage cohérente avec l'hypothèse phylogénétique de la voie M, puisque les composantes les plus anciennes devraient être les plus résistantes.

5.3. Où? Quoi? Comment?

Une autre voie d'avenir en recherche pourrait porter sur le développement des structures responsables des étapes subséquentes du traitement visuel. En effet, la maturation différenciée des voies sous-corticales M et P pourrait trouver son corollaire au niveau cortical. Tel qu'exposé en introduction, après avoir convergée en V1, l'information visuelle sera redivisée et redirigée selon deux trajets corticaux distincts. La voie ventrale mène à l'aire inféro-temporale qui est spécialisée dans l'identification et la reconnaissance des objets (voie du « Quoi ?»). La voie dorsale mène quant à elle aux aires pariétales, qui elles traitent les coordonnées spatiales de l'objet (voie du « Où ?» et du « Comment ?»). Bien qu'il y ait une certaine combinaison de l'information en V1, la ségrégation de l'information M et P pourrait

se poursuivre au niveau des voies dorsale et ventrale respectivement (voir Livingstone & Hubel, 1988). Ainsi, le fait que la voie M se développe plus rapidement après la naissance pourrait entraîner un développement plus rapide de la voie corticale dorsale par rapport à la voie ventrale. C'est d'ailleurs ce que suggèrent Kovacs et ses collaborateurs (1999, 2000). Ces auteurs ont observé, entre les âges de 5 et 14 ans, un développement lent du système permettant l'organisation et l'intégration des éléments de contour d'une forme, afin de la percevoir en un tout unifié. Cette fonction est normalement remplie par les neurones de la voie ventrale occipito-temporale. D'autre part, ils ont observé un développement rapide du système permettant de percevoir la taille d'une forme indépendamment du contexte environnant. Il s'agit là du rôle du système nous permettant d'agir sur les objets, le système dorsal occipito-pariétal. Ils ont donc conclu que celui-ci se développe plus rapidement et atteint un niveau de fonctionnement adulte en bas âge, alors que le système ventral poursuivrait sa maturation jusqu'à l'adolescence.

Une telle dissociation au niveau des voies corticales pourrait survenir en très bas âge. Le développement précoce de la voie dorsale pourrait avoir comme rôle de servir ensuite au développement de la voie temporale. Plus spécifiquement, la voie dorsale qui dirige la préhension des objets, pourrait ensuite favoriser le développement de la voie ventrale qui doit coder les caractéristiques des objets. En effet, la préhension permet la manipulation des objets, résultant en une entrée visuelle en changement continu pour un même objet. Ceci permet à l'enfant de constater les caractéristiques stables de la surface de l'objet, et surtout cette

manipulation permet à l'enfant d'encoder les caractéristiques d'un objet sous tous ses angles, et ainsi de s'en construire un engramme mnésique tridimensionnel et indépendant du point de vue. Quelques indices vont dans le sens d'un développement plus rapide de la voie dorsale. Par exemple, à trois mois l'enfant perçoit deux objets comme distincts s'ils sont séparés sur le plan de la profondeur, ou s'ils bougent indépendamment (Spelke & Van de Walle, 1993). Par contre, ces enfants ne distinguent pas deux objets s'ils sont stationnaires et adjacents. Jusqu'à quatre ans, les enfants utilisent systématiquement le mouvement pour catégoriser des animaux, même si la forme n'est pas cohérente (Mak & Vera, 1999). Ce qui démontre encore une fois l'importance du mouvement dans la perception, et ce qui pourrait suggérer une maturation plus avancée de la voie dorsale. Aussi, entre 4 et 16 ans, les enfants catégorisent les objets en utilisant de plus en plus de caractéristiques de l'objet, ce qui permet de croire que la représentation interne de l'objet se raffine jusqu'à l'adolescence (Frith & Frith, 1978). Au niveau de la préhension guidée par la vision, dès les premiers jours suivant la naissance, l'enfant peut montrer une extension du bras en direction d'une cible (von Hofsten, 1982), et à l'âge de 5-6 mois, l'enfant est capable d'effectuer une préhension anticipatoire, c'est-à-dire que les doigts commencent à se refermer avant d'entrer en contact avec l'objet (von Hofsten & Rönnqvist, 1988; Kuhtz-Buschbeck, Boczek-Funcke, Illert, Joehnk & Stolze, 1998). De plus, des enfants aussi jeunes que quatre mois arrivent assez bien à anticiper visuellement une trajectoire pour planifier une réponse motrice afin d'attraper des objets en mouvement rapide (30 cm/s) (von Hofsten, 1980). Pour ce faire, les enfants ont dû intégrer des informations concernant la distance et la

vélocité de mouvement dans l'espace, informations dont le traitement est tributaire de la voie corticale dorsale.

Un élément vient néanmoins brouiller les cartes et suggère un développement rapide de la voie corticale ventrale après la naissance. Il s'agit de la reconnaissance des visages. Dès la naissance, les nouveaux-nés démontrent une préférence pour le visage de leur mère par rapport aux visages étrangers (Bushnell, Sai & Mullin 1989; Pascalis, de Schonen, Morton, Deruelle & Fabre-Grenet, 1995). Plus encore, ils semblent dès la naissance, posséder un mécanisme qui dirige leur attention vers des stimuli possédant l'organisation interne d'un visage (Goren, Sarty & Wu, 1975; Johnson, Dziurawiec, Ellis & Morton, 1991; Maurer & Young, 1983). À l'âge de trois mois, un enfant à qui l'on présente des images d'un visage sous différents angles pourra, 24 heures après, reconnaître ce même visage présenté sous un nouvel angle de vue (Pascalis, 1993; Pascalis, Matheny, de Schonen & Nelson 1994). Ceci implique un encodage en mémoire indépendant du point de vue, ce que l'on retrouve pour certaines cellules de l'aire IT. Les auteurs semblent néanmoins s'entendre qu'après la naissance, les visages constituent une catégorie particulière d'objets dont les mécanismes neuronaux de traitement se développent plus rapidement. Le débat reste donc ouvert à savoir si la voie occipito-pariétale se développe plus rapidement que la voie occipito-temporale, tel que pourrait le suggérer le développement plus rapide de la voie M sur la voie P.

5.4. Prématurité, la suite :

Finalement, la troisième étude présentée laisse en quelque sorte le lecteur sur un questionnement : Qu'advient-il du retard de maturation de la voie M chez les grands prématurés au delà de la première année? N'est-ce qu'un délai qui sera rattrapé, ou plutôt un réel retard qui perdurera? Tel que mentionné dans la discussion de cette étude, d'autres auteurs ont démontré chez les grands prématurés une incidence plus élevée de problèmes visuels, mais aussi cognitifs tout au cours de leur enfance, et même à l'adolescence. Ces problèmes sont principalement visuo-moteurs et visuo-spatiaux, ce qui semble correspondre à un déficit au niveau de la voie corticale dorsale, ce qui est de plus compatible avec un déficit précoce affectant la voie M. Il a donc déjà été entrepris dans notre laboratoire d'appliquer notre protocole de recherche à des enfants de 1 à 6 ans, afin de comparer la suite du développement des voies M et P chez des grands prématurés par rapport à des enfants nés à terme.

6. CONCLUSION

D'Aristote à nos jours, le système visuel fut plus qu'un objet d'étude d'une importance majeure. Il fut aussi une fenêtre sur le fonctionnement de l'ensemble du cerveau. Chaque pas franchit dans la compréhension du système visuel permet d'ouvrir une brèche supplémentaire dans la compréhension de l'organisation neuronale complexe qui dirige notre fonctionnement sensoriel, moteur et cognitif. Cette compréhension a, au cours des années, permis le diagnostic, l'intervention et

la réadaptation auprès d'une multitude de patients. Cette thèse s'inscrit dans cette lignée et sa modeste contribution au monde du savoir se veut tant théorique que clinique. Nous espérons ainsi que nos travaux auront pu ajouter une brique sur l'édifice de la connaissance et du savoir.

RÉFÉRENCES

- Atkinson, J., Braddick, O., & French, J. (1980). Infant astigmatism: Its disappearance with age. Vision Research, 20, 891-893.
- Banks, M. S. (1980). Infant refraction and accommodation. International Ophthalmology Clinics, 20, 205-232.
- Brown, H. D., Kosslyn, S. M. (1993). Cerebral lateralization. Current Opinion in Neurobiology, 3, 183-186.
- Bushnell, I. W. R., Sai, F., & Mullin, J. T. (1989). Neonatal recognition of the mother's face. British Journal of Developmental Psychology, 7, 3-15.
- Campos, E. C. (1995). Update on Strabismus and Amblyopia. Acta Ophthalmologica Scandinavica.(suppl.), 214, 17-24.
- Chiron, C., Jambaque, I., Nabbout, R., Lounes, R., Syrota, A., & Dulac, O. (1997). The right brain hemisphere is dominant in human infants. Brain, 120, 1057-1065.
- Crewther, S. G., Crewther, D. P. (1988). Neural site of strabismus amblyopia in cats: X-cell acuities in the LGN. Experimental Brain Research, 72, 503-509.
- Crognale, M. A. (2002). Development, maturation and aging of chromatic visual pathways: VEP results. Journal of Vision, 2, 438-450.
- Darwin, C. (1859). On the origin of species.
- Demer, J. L., Von Noorden, G. K., Volkow, N. D., & Gould, K. L. (1988). Imaging of cerebral flow and metabolism in amblyopia by PET. American

Journal of Ophthalmology, 105, 337-347.

- De Schonen, S., & Deruelle, C. (1991). Visual field asymmetry for pattern processing are present in infancy: A comment at T Hatta's study on children's performance. Neuropsychologia, 29, 335-338.
- Dobson, V., Fulton, A. B., Manning, K., Salem, D., Petersen, R. A. (1981). Cycloplegic refractions of premature infants. American Journal of Ophthalmology, 91, 490-495.
- Dobson, V., Fulton, A. B., & Sebris, S. L. (1984). Cycloplegic refractions of infants and young children: The axis of astigmatism. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 25, 83-87.
- Dolcos, F., Rice, H. J., & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: Right hemisphere decline or asymmetry reduction. Neuroscience Biobehavioral Review 26, 819-825.
- Enoch, J. M. (1979). Fitting parameters which need to be considered when designing soft contact lenses for the neonate. Contact Intraocular Lens Medicine Journal, 5, 31.
- Epelbaum, M., Milleret, C., Buisseret, P., & Dufier, J. L. (1993). The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. Ophthalmology, 100, 323-327.
- Frith, C. D., & Frith, U. (1978). Feature selection and classification: a developmental study. Journal of Experimental Child Psychology, 25, 413-428.
- Fukuda, K., Saito, N., Yamamoto, M., & Tanaka, C. (1994). Immunocytochemical localization of the a-, bI-, bII- and g-subspecies of protein kinase C in the

- monkey visual pathway. Brain Research, 658, 155-162.
- Geschwind, N., & Galaburda, A. M. (1985). Cerebral lateralisation. Archives of Neurology, 42, 428-459.
- Gordon, G. E., McCulloch, D. L. (1999). A VEP investigation of parallel visual pathway development in primary school age children. Documenta Ophthalmologica, 99, 1-10.
- Goren, C. C., Sarty, M., & Wu, P. Y. K. (1975). Visual following and pattern discrimination of face-like stimuli by newborn infants. Pediatrics, 56, 544-549.
- Green, D. G., Powers, M. K., & Banks, M. S. (1980). Depth of focus, eye size and visual acuity. Vision Research, 20, 827-835.
- Hansen, R. M., & Fulton, A. B. (1989). Psychophysical estimates of ocular media density of human infants. Vision Research, 29, 687-690.
- Harting, J. K., Huerta, M. F., Hashikawa, T., & van Lieshout, D. P. (1991). Projection of the mammalian superior colliculus upon the dorsal lateral geniculate nucleus: organization of tectogeniculate pathways in nineteen species. Journal of Comparative Neurology, 304, 275-306.
- Harwerth, R. S., & Levi, D. M. (1978). A sensory mechanism for amblyopia: Psychophysical studies. American Journal of Optometry and Physiological Optics, 55, 151-162.
- Hebb, D. O. (1949). The organization of behavior: A neuropsychological theory. New York: Wiley.

- Hendry, S. H. C. & Reid, R. C. (2000). The koniocellular pathway in primate vision. Annual Review Neuroscience, 23, 127-153.
- Hendry, S. H. C., Mezler, L. B. (1999). The contribution of koniocellular neurons to the macaque visual system: A quantitative study. Proceedings of the Natural Academy of Science of the USA, 96, 6558-6563.
- Hendry, S. H. C., Yoshioka, T. (1994). A neurochemically distinct third channel in macaque dorsal lateral geniculate nucleus. Science, 264, 575-577.
- Hess, R. F., Campbell, F. W., & Zimmern, R. (1980). Differences in the neural basis of human amblyopias: The effect of mean luminance. Vision Research, 20, 295-305.
- Hess, R. F., & Pointer, J. S. (1985). Differences in the neural basis of human amblyopias: The distribution of the anomaly across the visual field. Vision Research, 25, 1577-1594.
- Horton, J. C., & Hocking, D. R. (1998). Effect of early monocular enucleation upon ocular dominance columns and cytochrome oxidase activity in monkey and human visual cortex. Visual Neuroscience, 15, 289-303.
- Howland, H. C. & Sayles, N. (1984). Photorefractive measurements of astigmatism in infants and young children. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 25, 93-102.
- Howland, H. C., & Sayles, N. (1987). A photorefractive characterization of focusing ability of infants and young children. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 28, 1005-10015.
- Hoyt, C. S., Jastrzebski, G. B., & Marg, E. (1984). Amblyopia and Congenital

- Esotropia. Archives of Ophthalmology, 102, 58-61.
- Hubel, D. H., Wiesel, T. N., Levay, S. (1977). Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, 278, 377-409.
- Hutman, L. P., Sekuler, R. (1980). Spatial vision and aging II: Criterion effects. Journal of Gerontology, 35, 700-706.
- Irvin, G. E., Norton, T. T., Sesma, M. A., & Casagrande, V. A. (1986). W-like properties of interlaminar zone cells in the lateral geniculate nucleus of a primate (*Galago crassicaudatus*). Brain Research, 362, 254-270.
- Ikeda, H., & Wright, M. J. (1976). Amblyopic cells in the lateral geniculate nucleus in kittens raised with surgically produced squint. Journal of Physiology, 256, 41-42.
- Jeannerod, M. (1996). Reaching and grasping. Parallel specification of visuomotor channels. In H. Heuer, S. W. Keele (Eds), Handbook of perception and action, Vol 2. London: Academic Press.
- Johnson, M. H., Dziurawiec, S., Ellis, H. D., & Morton, J. (1991). Newborns preferential tracking of faces and its subsequent decline. Cognition, 40, 1-20.
- Kaas, J. H., Huerta, M. F., Weber, J. T., & Harting, J. K. (1978). Patterns of retinal terminations and laminar organization of the lateral geniculate nucleus primates. Journal of Comparative Neurology, 182, 517-554.
- Kiorpes, L., Kiper, D., O'Keefe, L. P., Cavanaugh, J. R., & Movshon, J. A. (1998). Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys

- with experimental strabismus and anisometropia. Journal of Neuroscience, 18, 6411-6424.
- Kline, D. W., Schieber, F. (1981). Visual aging: A transient/sustained shift ? Perception & Psychophysics, 29, 181-182.
- Kovacs, I. (2000). Human development of perceptual organization. Vision Research, 40, 1301-1310.
- Kovacs, I., Kozma, P., Feher, A., & Benedek, G. (1999). Late maturation of visual spatial integration in humans. Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 96, 12204-12209.
- Kuhtz-Buschbeck, J. P., Boczek-Funcke, A., Illert, M., Joehnk, K., & Stolze, H. (1998). Prehension movements and motor development in children. Experimental Brain Research, 128, 65-68.
- Le Gros, C. W. E. (1941). The laminar organization and cell content of the lateral geniculate body in the monkey. Journal of Anatomy, 75, 419-433.
- Livingstone, M., & Hubel, D. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: Anatomy, physiology, and perception. Science, 240, 740-749.
- Mak, B. S., & Vera, A. H. (1999). The role of motion in children's categorization of objects. Cognition, 71, 11-21.
- Marrocco, R. T., McClurkin, J. W., Young, R. A. (1982). Spatial summation and conduction latency classification of cells of the lateral geniculate nucleus of macaques. Journal of Neuroscience, 2, 1275-1291.
- Martin, D. C., & Rubin, F. H. (1997). Anatomy and physiology of the aging human brain. In P.D. Nussbaum (Ed), Handbook of neuropsychology and

aging. New York: Plenum Press.

- Maurer, D., & Young, R. E. (1983). Newborn's following of natural and distorted arrangements of facial features. Infant Behavior and Development, *6*, 127-131.
- Mohindra, I., & Held, R. (1981). Refractions in humans from birth to five years. Documenta Ophthalmologica Proceedings Series, *28*, 19-27.
- Mower, G. D., Burchfiel, J. L., & Duffy, F. H. (1982). Animal models of strabismic amblyopia: Physiological studies of visual cortex and the lateral geniculate nucleus. Developmental Brain Research, *5*, 311-327.
- Norton, T. T., Casagrande, V. A., Irvin, G. E., Sesma, M. A., & Petry, H. M. (1988). Contrast sensitivity functions of W-X- and Y-like relay cells in the lateral geniculate nucleus of bush baby, *Galago crassicaudatus*. Journal of Neurophysiology, *59*, 1639-1656.
- Olitsky, S. E., Nelson, B. A., Brooks, S. (2002). The sensitive period of visual development in humans. Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus, *39*, 69-72.
- Pascalis, O. (1993). La mémoire à long terme chez le nourrisson de 4 jours à 6 mois. Thèse de Doctorat de l'Université d'Aix-Marseille I (Neurosciences).
- Pascalis, O., de Schonen, S., Morton, J., Deruelle, C., & Fabre-Grenet, M. (1995). Mother's face recognition by neonates : A replication and an extension. Infant Behavioral Development, *18*, 79-85.
- Pascalis, O., Matheny, L., de Schonen, S., & Nelson, C. H. (1994). Neural

- correlates of face recognition by 3-months-old infants. Infant Behavior and Development, 17, 861.
- Porciatti, V., Burr, D. C., Morrone, M. C., & Fiorentini, A. (1991). The effects of ageing on the pattern electroretinogram and visual evoked potential in humans. Vision Research, 32, 1199-1209.
- Previc, F. H. (1988). The neurophysiological significance of the N1 and P1 components of the visual evoked potentials. Clinical Vision Science, 3, 195-202.
- Schiller, P. H., Logothetis, N. K., & Charles, E. R. (1990). Functions of the colour-opponent and broad-band channels of the visual system. Nature, 343, 68-70.
- Sekuler, R., & Hutman, L. P. (1980). Spatial vision and aging I: Contrast sensitivity. Journal of Gerontology, 35, 692-699.
- Sireteanu, R., & Fronius, M. (1990). Human amblyopia : Structure of the visual field. Experimental Brain Research, 79, 603-614.
- Spelke, E. S., & Van de Walle, G. (1993). Perceiving and reasoning about objects: Insights from infants. In N. Eilan, W. Brewer, R. McCarthy (Eds), Spatial representation. Oxford: Blackwell.
- Steinman, S. B., Steinman, B. A., Trick, G. L., & Lehmkuhle, S. (1994). A sensory explanation for visual attention deficits in the elderly. Optometry and Vision Science, 7, 743-749.
- Tsuneishi, S., & Casner, P. (1997). Stepwise decrease in VEP latencies and the process of myelination in the human visual pathway. Brain &

Development, 19, 547-551.

Von Hofsten, C. (1980). Predictive reaching for moving objects by human infants.

Journal of Experimental Child Psychology, 30, 369-382.

Von Hofsten, C. (1982). Eye-hand coordination in newborns. Developmental

Psychology, 18, 450-461.

Von Hofsten, C., & Rönqvist, L. (1988). Preparation for grasping an object : A

developmental study. Journal of Experimental Psychology : Human

Perception and Performance, 14, 610-621.

Von Noorden, G. K. (1973). Histological studies of the visual system in monkeys

with experimental amblyopia. Investigative Ophthalmology, 12, 727-738.

Von Noorden, G. K., & Crawford, M. L. J. (1992). The lateral geniculate nucleus

in human strabismic amblyopia. Investigative Ophthalmology and Visual

Science, 33, 2729- 2732.

Von Noorden, G. K., & Middleditch, P. R. (1975). Histology of the monkey lateral

geniculate nucleus after unilateral lid closure and experimental strabismus:

Further observations. Investigative Ophthalmology, 14, 674.

Wojciechowski, R., Trick, G. L., & Steinman, S. B. (1995). Topography of the age

related decline in motion sensitivity. Optometry and Vision Science, 72,

67-74.

Yakovlev, P. I., & Lecours, A. R. (1967). The myelogenetic cycles of regional

maturation of the brain. In A. Mikowski (Ed), Regional development of the

brain in early life. Oxford: Blackwell.

Yoshioka, T., Hendry, S. H. C. (1995). Compartmental organization of layer IVA in human primary visual cortex. Journal of Comparative Neurology, 359, 213-220.