

Université de Montréal

Évaluation fonctionnelle des voies visuelles rétino-corticales  
chez l'humain normal et amblyope à l'aide des techniques  
de potentiel évoqué visuel et de temps de réaction

par

Michelle McKerral

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  
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)  
en psychologie - recherche intervention  
option neuropsychologie clinique

Juillet 1997

© Michelle McKerral, 1997



BF  
22  
454  
1998  
v.005

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:

Évaluation fonctionnelle des voies visuelles rétino-corticales  
chez l'humain normal et amblyope à l'aide des techniques  
de potentiel évoqué visuel et de temps de réaction

présentée par:

Michelle McKerral

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

<u>Jean-Paul Guillemot, Ph.D.</u> Dép. de kinanthropologie, Université du Québec à Montréal	président du jury
<u>Pierre Lachapelle, Ph.D.</u> Dép. d'ophtalmologie, Université McGill - Hôpital de Montréal pour Enfants	codirecteur de recherche
<u>Franco Lepore, Ph.D.</u> Dép. de psychologie, Université de Montréal	codirecteur de recherche
<u>Jocelyn Faubert, Ph.D.</u> École d'optométrie, Université de Montréal	membre du jury
<u>Olga Overbury, Ph.D.</u> Dép. d'ophtalmologie, Université McGill - Hôpital Juif de Montréal	examinatrice externe
<u>Christian Casanova, Ph.D.</u> École d'optométrie, Université de Montréal	représentant du doyen

Thèse acceptée le: 10.12.1997

## *SOMMAIRE*

Chez l'humain, plusieurs aspects fonctionnels des voies visuelles parallèles qui s'étendent de la rétine jusqu'au cortex ne sont pas entièrement compris et ce d'autant plus lorsque l'intégrité d'une voie monoculaire est compromise. Ainsi, le présent ouvrage s'intéresse à l'étude de différents processus du système visuel humain chez des sujets normaux ainsi que chez des sujets atteints d'un trouble de la conduction visuelle tel que l'amblyopie ou la névrite optique. Ces anomalies du système visuel se caractérisent notamment par un déficit unilatéral dans la transmission des informations rétino-corticales. Cette thèse rapporte quatre études effectuées à l'aide de deux méthodes non invasives, l'une électrophysiologique, le potentiel évoqué visuel (PEV), l'autre psychophysique, le temps de réaction moteur (TR). Leur but premier est de valider les approches expérimentales utilisées et de déterminer si ces deux méthodes sollicitent de la même façon les composantes du système visuel, ceci afin d'augmenter nos connaissances sur les divers rôles fonctionnels du système visuel humain normal et pathologique.

Le premier chapitre de cette thèse a pour objet l'étude des différences, au niveau du traitement des informations rétino-corticales binoculaires, entre un système visuel normal et un autre où une voie monoculaire a été ralentie soit par amblyopie, névrite optique ou filtre diffuseur. Nous mettons en évidence, à l'aide du temps de culmination de

l'onde majeure du PEV (i.e. P1), différents modes d'interactions binoculaires permettant de distinguer les différents groupes de sujets étudiés. Les sujets normaux montrent une facilitation binoculaire, tandis que les sujets normaux où un filtre diffuseur est placé devant un oeil ainsi que les sujets ayant une amblyopie monoculaire exhibent une suppression binoculaire. En contrepartie, les sujets ayant eu une névrite optique unilatérale présentent un moyennage binoculaire. Il est probable que ces différents types d'interactions binoculaires reflètent des distinctions au niveau de la pathophysiologie des anomalies visuelles étudiées.

Le second chapitre de la présente thèse compare les mécanismes pathophysiologiques mis en cause dans l'amblyopie par anisométrie (AA) et l'amblyopie par strabisme (AS). Notre étude, effectuée à l'aide du PEV et du TR, démontre que les deux formes d'amblyopie peuvent être distinguées à l'aide du TR, mais pas du temps de culmination de l'onde P1 du PEV. Nos résultats supportent l'hypothèse que différents processus pathophysiologiques sont à l'origine des deux types d'amblyopie étudiés, où l'AA représenterait une atteinte principale du système parvocellulaire (P), tandis que dans l'AS les voies magnocellulaire (M) et parvocellulaire (P) seraient touchées. Nos données suggèrent aussi que le PEV et le TR sont modulées de façon distincte par les composantes rétino-corticales.

Le troisième chapitre de cette thèse examine, à l'aide du TR, la contribution temporelle des différents quadrants rétiniens à la formation du signal PEV. Nos résultats suggèrent une origine centrale pour l'onde P1 du PEV, mais à haute intensité seulement. De plus, nos données démontrent que le temps de culmination de l'onde P1 est déterminé par des interactions complexes entre les régions centrales et périphériques de la rétine ainsi que tout au long des voies visuelles rétino-corticales.

Enfin, le quatrième chapitre de cette thèse s'intéresse à l'effet de deux paramètres de stimulation, soit le contraste et la fréquence spatiale, sur le PEV et le TR obtenus simultanément. Nos résultats démontrent que ces deux mesures varient différemment en fonction de la fréquence spatiale du stimulus, ce qui suggère que les composantes rétino-corticales offrent différentes contributions à ces deux méthodes. Plus spécifiquement, le TR pourrait impliquer davantage la voie M, tandis que pour le PEV, l'onde N1 représenterait l'activation d'une différente population neuronale que les ondes P1 et N2, soit respectivement celle des neurones M et P.

Les résultats obtenus dans le cadre de la présente thèse augmentent ainsi nos connaissances quant aux manifestations fonctionnelles du système visuel humain normal comparativement à celui où l'intégrité d'une voie monoculaire est atteinte. Nos résultats ont, de plus, une implication importante quant à la validité clinique des

techniques de PEV et de TR dans l'évaluation de pathologies visuelles, notamment l'amblyopie. D'autres études sont néanmoins nécessaires afin de préciser davantage l'apport spécifique des voies visuelles parallèles aux mesures de PEV et de TR tant chez les sujets normaux que chez ceux atteints d'anomalies visuelles. Par exemple, l'enregistrement simultané du PEV et du TR à l'aide de stimuli animés d'un mouvement ou alors de stimuli colorés pourraient permettre cette distinction.



*TABLE DES MATIÈRES*

<i>SOMMAIRE</i>	<i>iii</i>
<i>TABLE DES MATIÈRES</i>	<i>viii</i>
<i>LISTE DES TABLEAUX</i>	<i>xii</i>
<i>LISTE DES FIGURES</i>	<i>xiv</i>
<i>LISTE DES ABRÉVIATIONS</i>	<i>xvii</i>
<i>DÉDICACE</i>	<i>xix</i>
<i>REMERCIEMENTS</i>	<i>xxi</i>
<i>INTRODUCTION GÉNÉRALE</i>	<i>1</i>
<i>CHAPITRE I</i>	<i>26</i>
Article #1:	
“Monocular contribution to the peak time of the binocular pattern visual evoked potential” .....	26
Résumé .....	28
Introduction .....	29
Sujets et Méthodes .....	31

Résultats .....	34
Discussion .....	36
Références .....	42
Tableaux .....	47
Figures .....	50

---

**CHAPITRE II**

55

## Article #2:

“Pattern VEP and reaction time measures of retinocortical timing in amblyopia” .....	55
Résumé .....	57
Introduction .....	58
Sujets et Méthodes .....	61
Résultats .....	64
Discussion .....	65
Références .....	71
Tableaux .....	77
Figures .....	79

---

**CHAPITRE III**

86

## Article #3:

“Hemiretinal contribution to the timing of the full-field PVEP as determined with the motor reaction time” .....	86
Résumé .....	88
Introduction .....	89
Sujets et Méthodes .....	91
Résultats .....	95

Discussion .....	98
Références .....	103
Tableau .....	107
Figures .....	108

---

*CHAPITRE IV* *113*

Article #4:

“Functional evaluation of the retinocortical pathways in normal humans” .....	113
Résumé .....	115
Introduction .....	116
Sujets et Méthodes .....	120
Résultats .....	123
Discussion .....	127
Références .....	136
Figures .....	141

---

*DISCUSSION GÉNÉRALE* *148*

---

*CONCLUSION GÉNÉRALE* *170*

---

*RÉFÉRENCES GÉNÉRALES* *173*

---

*ANNEXE 1* *xxvi*

**LISTE DES TABLEAUX**

CHAPITRE I

Tableau 1 – Données cliniques pour les sujets amblyopes et ceux ayant eu une névrite optique .....	47
Tableau 2 – Moyennes des temps de culmination des PEV monoculaires et binoculaires obtenus des quatre groupes de sujets .....	49

CHAPITRE II

Tableau 1 – Âge et acuité visuelle des sujets normaux et amblyopes ..	77
Tableau 2 – Résumé des résultats obtenus chez les deux groupes d'amblyopes .....	78

CHAPITRE III

Tableau 1 – Moyennes des PEV pleins-champs et des TR obtenus des différents quadrants rétiniens .....	107
---	-----

**LISTE DES FIGURES**

CHAPITRE I

- Figure 1 – Exemples représentatifs de PEV monoculaires et binoculaires obtenus des quatre groupes de sujets ..... 52
- Figure 2 – Représentation graphique des différences individuelles entre le PEV binoculaire et le PEV obtenu du bon oeil chez les quatre groupes de sujets ..... 53
- Figure 3 – Représentation graphique des différences moyennes entre le PEV binoculaire et le PEV obtenu du bon oeil chez les quatre groupes de sujets ..... 54

CHAPITRE II

- Figure 1 – Exemple d'un enregistrement simultané du PEV et du TR obtenu d'un sujet normal ..... 81
- Figure 2 – Comparaison graphique des PEV et TR moyens obtenus des sujets normaux et des yeux normaux des sujets amblyopes ..... 82
- Figure 3 – Exemples représentatifs de PEV et TR obtenus des trois groupes de sujets ..... 83
- Figure 4 – Représentation graphique des mesures moyennes de PEV et TR obtenues des trois groupes de sujets ..... 84
- Figure 5 – Comparaison graphique des différences interoculaires moyennes dans le PEV et le TR obtenus des deux groupes de sujets amblyopes ..... 85



CHAPITRE III

Figure 1 – Exemples représentatifs de PEV obtenus à la suite d'une atténuation de la luminance du stimulus .....	110
Figure 2 – Exemples représentatifs de TR évoqués des différentes positions rétiniennes évaluées .....	111
Figure 3 – Représentation graphique des données normalisées de PEV et TR .....	112

CHAPITRE IV

Figure 1 – Exemples représentatifs de PEV et d'histogrammes de TR pour différents contrastes et fréquences spatiales ....	143
Figure 2 – Représentation graphique du temps de culmination moyen du PEV et du TR moyen .....	144
Figure 3 – Représentation graphique des moyennes, modes et écart-types des TR obtenus dans les conditions de stimulation M et P .....	145
Figure 4 – Représentation graphique des moyennes d'amplitude et de temps de culmination des PEV obtenus dans les conditions de stimulation M et P .....	146
Figure 5 – Représentation graphique des moyennes d'amplitude et de temps de culmination des PEV pour différents contrastes et fréquences spatiales .....	147

*LISTE DES ABRÉVIATIONS*

AA:	amblyopie par anisométrie
AS:	amblyopie par strabisme
CGL:	corps genouillé latéral
M:	magnocellulaire
P:	parvocellulaire
PEV:	potentiel évoqué visuel
TEP:	tomographie par émission de positrons
TR:	temps de réaction

*DÉDICACE*

*À toi Éric, mon meilleur ami, l'amour de ma vie ...*

**REMERCIEMENTS**

Le dépôt de cette thèse marque le point culminant de ma formation doctorale en neuropsychologie, laquelle comprenait deux volets, soit la recherche et l'intervention clinique. Pendant mes cinq années d'études supérieures, sur mon chemin j'ai croisé un grand nombre de personnes qui ont toutes eu une influence sur moi. C'est dans la présente section que je tiens à les remercier.

Je dois premièrement dire merci aux Drs Pierre Lachapelle et Franco Lepore, mes codirecteurs de recherche. Mon association avec le docteur Pierre Lachapelle remonte déjà à une dizaine d'années où je fis mes premiers pas dans le domaine de la recherche en tant qu'assistante de recherche. Cette expérience s'est avérée déterminante dans le choix de la carrière que j'allais entreprendre. Ainsi, tout au long de mes études universitaires en psychologie le docteur Pierre Lachapelle fut disponible, généreux à tous les niveaux et avide de transmettre son amour pour la recherche, même lors des moments difficiles. De plus, son dévouement envers ses étudiants, avec sa touche paternelle, fut unique. Je te dis donc merci, Pierre, pour avoir inconditionnellement contribué à faire de moi un "homme", et bien plus... Je remercie le docteur Franco Lepore notamment pour ses conseils judicieux au plan académique ainsi que pour son oreille attentive. Il a su m'encourager, mais aussi m'aider à faire la juste part des choses lorsque nécessaire. Sa

capacité de mettre les choses en perspective me fut bien utile... Merci Franco.

J'aimerais aussi exprimer ma gratitude envers les D<sup>rs</sup> Jocelyn Faubert et Jean-Paul Guillemot, membres du jury ayant évalué mon projet de recherche, pour leurs commentaires et suggestions des plus pertinents. De plus, un grand merci à tous les coauteurs qui ont contribué de près à la réalisation des articles inclus dans la présente thèse, soit Raquel Beneish, Julie Benoit, ainsi que les D<sup>rs</sup> Robert C. Polomeno, Marie-Sylvie Roy et François Tremblay.

Le dépôt de cette thèse marque aussi la fin d'une longue association académique avec le laboratoire de physiologie visuelle de l'Institut de Recherche de l'Université McGill et de l'Hôpital de Montréal pour Enfants, où j'ai d'abord travaillé à titre d'assistante de recherche et ensuite effectué la partie recherche de ma formation doctorale. Je voudrais ainsi exprimer ma gratitude envers tous les collègues que j'ai côtoyé pendant ces années, Darren Behn, Lucie Blain, Olga Dembinska, Anjali Doke, Martine Émond, John Gorfinkel, Supriya Goyal, Pierre Guité, Marc Hébert, Sébastien Jutras, Priyamvada Narayanan, Anh Nguyen, Wayel Orfali, Luz Marina Rojas et Sophie Rousseau pour avoir contribué à rendre mon séjour dans le laboratoire agréable et stimulant. Un merci tout particulier à Raquel Beneish pour son soutien ainsi que pour m'avoir permis de bénéficier de ses connaissances sur l'amblyopie, à Julie Benoit pour son aide au niveau



du fonctionnement des appareils utilisés et de la réalisation des expériences et à Marie-Sylvie Roy pour m'avoir, en quelque sorte, initié à la neuropsychologie expérimentale. Aussi, un grand merci à tous les sujets qui ont participé aux expériences pour leur patience ainsi que leur collaboration active et intéressée. Je tiens, de plus, à exprimer ma gratitude envers l'Institut de Recherche de l'Université McGill et de l'Hôpital de Montréal pour Enfants et ses administrateurs, Dr Roy Gravel et M<sup>me</sup> Danuta Rylski, pour m'avoir accueillie, ainsi que le comité d'éthique pour avoir approuvé mon projet. Je remercie aussi le département d'ophtalmologie de l'Hôpital de Montréal pour Enfants ainsi que tout le personnel de cette institution qui a, de près ou de loin, contribué à mener cette thèse à terme, en particulier M<sup>me</sup> Johanne Trempe du département de l'audio-visuel.

Je me dois maintenant de remercier plusieurs personnes en ce qui a trait au volet clinique de ma formation doctorale en neuropsychologie. Je suis très reconnaissante envers les Drs Sylvie Belleville et Laurent Mottron qui m'ont initié, par le biais de la recherche, à la neuropsychologie clinique. Aussi, merci infiniment à mes superviseurs de stages et internats cliniques, soit Dr Maryse Lassonde pour avoir si généreusement partagé ses amples connaissances cliniques et scientifiques, Dr Catherine H. Sauerwein pour sa rigueur, ainsi que Mr Laughlin B. Taylor et Dr Alain Ptito de l'Hôpital et Institut Neurologique de Montréal, et Dr Gilbert Desmarais des Hôpitaux Marie-Enfant et Louis-Hyppolite Lafontaine. De plus, pour les

encouragements et le support qu'ils m'ont témoigné, je remercie sincèrement, sans toutefois les nommer car ils sont trop nombreux, tous mes collègues de l'Université de Montréal, soit ceux du Groupe de Recherche en Neuropsychologie Expérimentale, du département de psychologie, du département des sciences biologiques et de l'École d'optométrie. Merci également à M<sup>me</sup> Suzanne Lamothe, secrétaire au département de psychologie.

J'aimerais aussi remercier le Conseil de Recherche en Sciences Naturelles et en Génie du Canada ainsi que le Fonds pour la Formation de Chercheurs et l'Aide à la Recherche pour les bourses de formation doctorale qu'ils m'ont octroyé.

Le long processus qu'implique des études doctorales ne peut, je crois, se faire sainement sans le support et la patience des proches. Je tiens donc particulièrement à remercier, du fond de mon cœur, ma mère Françoise, ma soeur Louise, ainsi que Raymond, Marie-Andrée et Jean-Pierre Simard, Claudette et Willi Melcher, Isabelle Poirier et mes collègues au Centre de Réadaptation Lucie Bruneau. J'en arrive enfin à exprimer ma gratitude à la personne qui a été la plus significative dans ce processus et qui m'a toujours motivé à donner le meilleur de moi-même, mon sujet de recherche préféré: mon conjoint Éric Simard. Merci, Éric, pour ton amour, ta patience, tes encouragements, tes petits mots dits au bon moment, ton dévouement... C'est pour ces raisons et bien d'autres que je te dédie cette thèse. C'est maintenant à ton tour...

## *INTRODUCTION GÉNÉRALE*

Grâce aux progrès scientifiques qui ont été réalisés ces dernières décennies dans le champ de la neurophysiologie, nos connaissances sur le fonctionnement normal et pathologique du système visuel ont augmenté de façon significative. L'étude fonctionnelle des voies visuelles qui s'étendent de la rétine jusqu'au cortex visuel primaire (i.e. voies rétino-corticales) a notamment, depuis plusieurs années, fait l'objet de nombreuses recherches dans le domaine de la neuropsychologie expérimentale. La majorité des progrès furent possibles grâce à l'utilisation, chez l'animal, de méthodes d'enregistrement unicellulaire et de techniques histologiques de marquage.

Plusieurs études effectuées chez le singe ont montré qu'il existe néanmoins des différences notables dans l'organisation et la physiologie du cerveau, et donc du système visuel, entre le primate non humain et l'homme (Kaas, 1987), ce qui limite la portée de ces études. Il y a donc des limites à la généralisation, à l'humain, des données animales recueillies. Ainsi, pour la raison qui précède et parce que l'étude du système visuel chez l'humain requiert l'utilisation de techniques non invasives, rendant parfois les informations recueillies plus difficiles à interpréter, plusieurs aspects de la fonction rétino-corticale humaine sont encore mal compris.

Il est généralement reconnu que chez l'individu normal, le système visuel est organisé selon un mode parallèle et hiérarchique, où les principales structures visuelles sont: la rétine et le corps genouillé latéral (CGL) au niveau sous-cortical, et le cortex visuel (Van Essen & DeYoe, 1995). La voie rétinofoveale se compose de deux voies principales, soit les systèmes X et Y chez le chat ou parvocellulaire (P) et magnocellulaire (M) chez le primate, qui accomplissent en parallèle des tâches distinctes permettant l'analyse complète de la scène visuelle (Livingstone & Hubel, 1987; Nichols, Martin & Wallace, 1992; Stone, 1983; Van Essen & DeYoe, 1995; Wandell, 1995).

Au niveau de la rétine du primate, il est généralement reconnu que les cellules ganglionnaires de type "naines", qui sont reliées au système parvocellulaire, représentent environ 80% des cellules ganglionnaires, et que cette proportion de neurones parvocellulaires se maintient aussi au niveau du CGL (Van Essen & DeYoe, 1995). De plus, la concentration de cellules ganglionnaires "naines" est plus grande au niveau de la rétine centrale (i.e. fovéa), tandis que les cellules ganglionnaires "parasol", qui sont reliées au système magnocellulaire, sont retrouvées en plus grand nombre au niveau périphérique (Dowling, 1987; Stone, 1983).

Les recherches axées sur l'étude des propriétés de réponse des champs récepteurs des neurones visuels s'accordent toutes pour dire

qu'en général, depuis la rétine (i.e. cellules ganglionnaires), via le CGL, jusqu'au cortex visuel primaire chez le primate (DeMonasterio & Gouras, 1975; DeYoe & Van Essen, 1988; Dreher, Fukada & Rodieck, 1976; Nichols *et al.*, 1992; Sherman, Wilson, Kaas & Webb, 1976), les cellules du système P ont des champs récepteurs de petite taille, une résolution spatiale élevée et sont sensibles à la couleur; elles fournissent de l'information sur les détails à haut contraste. En contrepartie, les cellules du système M possèdent des champs récepteurs de plus grande taille, ont une vitesse de conduction plus rapide et démontrent peu ou aucune sensibilité à la couleur; elles répondent bien au mouvement et aux faibles contrastes (DeMonasterio & Gouras, 1975; DeYoe & Van Essen, 1988; Dreher *et al.*, 1976; Nichols *et al.*, 1992; Sherman *et al.*, 1976). De plus, en cheminant vers le cortex visuel, les propriétés des champs récepteurs deviennent progressivement plus sophistiquées, les cellules visuelles corticales répondant à des critères de stimulation plus complexes que les cellules rétiniennes et du CGL (Wandell, 1995).

Chez le chat, les cellules rétinofoves sont divisées en trois classes: X, Y et W (Enroth-Cugell & Robson, 1966; Nichols *et al.*, 1992; Stone, 1972). Les propriétés des cellules X et Y du chat s'apparentent respectivement à celles des neurones P et M du primate, bien que ces classifications ne soient pas tout à fait identiques: par exemple, les cellules P se comporteraient comme des cellules de type X, tandis que les

neurones M engloberaient des propriétés de types X et Y (Nichols *et al.*, 1992; Shapley, Kaplan & Soodak, 1981; Stone, 1983). En ce qui a trait aux cellules W, ces dernières possèdent la vitesse de conduction la plus lente, projettent en grande partie au collicule supérieur du mésencéphale et seraient responsable de la perception de l'espace visuel, d'une certaine vision de la forme à faible résolution et de la direction réflexe du regard («reflex direction of gaze») (Rowe & Stone, 1980).

Chez le primate, la distinction entre les deux voies visuelles M et P semble être maintenue au-delà du cortex visuel primaire, formant une voie ventrale dirigée vers le lobe temporal qui est principalement impliquée dans la reconnaissance d'objets, et une voie dorsale menant au lobe pariétal où s'effectue l'intégration des relations spatiales et la détection du mouvement (Mishkin, Ungerleider & Macko, 1983; Regan, 1989). Toutefois, des recherches ont démontré que des fibres M se joignent aux fibres P dans les couches superficielles du cortex visuel primaire et que ces deux systèmes convergent en partie, à ce niveau, sur les mêmes neurones visuels (Lachica, Beck & Casagrande, 1992; Nealey & Maunsell, 1994). De plus, à ce jour, d'innombrables liens réciproques ont été identifiés entre les diverses aires visuelles (Felleman & Van Essen, 1991), ce qui suggère que la ségrégation entre les voies visuelles parallèles n'est pas absolue et laisse place à une multitude d'interactions fonctionnelles complexes.

Le potentiel évoqué visuel, ou PEV (voir annexe 1, page xxvi), est une méthode électrophysiologique non invasive qui est fréquemment utilisée chez l'humain pour évaluer l'intégrité des voies visuelles. Ce biopotential reflète la transmission de l'information visuelle de la rétine jusqu'au cortex visuel (Chiappa, 1990a; Regan, 1989). Cette technique consiste à enregistrer, sur le cuir chevelu au niveau du cortex occipital, l'activité électrique qui résulte d'une stimulation visuelle appropriée (Bodis-Wollner, Ghilardi & Mylin, 1986; Chiappa, 1990b). Le damier composé de carreaux blancs et noirs demeure le stimulus le plus utilisé. L'inversion de position de ces carreaux constitue le stimulus et le PEV est enregistré en réponse à chaque inversion (Chiappa, 1990b; Regan, 1989).

Le PEV est composé d'une onde majeure de polarité positive identifiée P1 ou P100 parce qu'elle culmine à environ 100 millisecondes après le début de la stimulation (Chiappa, 1990b). Le PEV comporte aussi deux ondes négatives, N1 et N2, qui culminent respectivement à environ 70 et 120 millisecondes après le début de la stimulation (Chiappa, 1990b). C'est toutefois l'onde P1 qui reçoit, en clinique, le plus d'attention (Chiappa, 1990b). Lors de l'interprétation du PEV, deux paramètres sont généralement considérés, soit l'amplitude, qui est le plus utilisé, et le temps de culmination (Chiappa, 1990c; Regan, 1989). Il est à noter qu'avec l'inversion du damier, la luminance de l'écran, qui peut



affecter l'amplitude et le temps de culmination de ces ondes, reste constante (Chiappa, 1990b). Il est donc possible de manipuler les autres paramètres du stimulus (i.e. contraste, fréquence spatiale, etc.) indépendamment de la luminance.

En Amérique du Nord, la cause la plus fréquente de perte de vision chez l'enfant est l'amblyopie avec une incidence de 1% à 4% dans la population générale (Regan, 1989; von Noorden, 1974). Elle peut être de nature organique, résultant par exemple d'une dysfonction rétinienne ou d'autres causes telles que l'amblyopie toxique, l'amblyopie alcoolique ou l'amblyopie alimentaire. L'amblyopie peut aussi être de nature fonctionnelle, cette dernière étant associée à une expérience visuelle anormale depuis l'enfance (von Noorden, 1985).

La présente thèse s'intéresse à l'amblyopie fonctionnelle, qui se définit comme une pathologie visuelle qui se développe dans les premiers mois de la vie, c'est-à-dire pendant la «période critique» de maturation visuelle (Demer 1993; Horton & Stryker, 1993; von Noorden, 1973). Elle est présente chez environ 2.5% de la population pédiatrique, affecte habituellement un oeil, parfois les deux, et se traduit par des répercussions négatives au niveau de l'acuité visuelle et de la vision binoculaire pour lesquelles aucune cause organique ne peut être identifiée lors d'un examen ophtalmologique complet (Odom, 1991;

Rubin & Nelson, 1993; von Noorden, 1985). L'amblyopie monoculaire produit ainsi une différence interoculaire dans la capacité de résolution, ce qui provoque des interactions binoculaires anormales et empêche ainsi le développement adéquat de la vision binoculaire (von Noorden, 1985). De plus, les amblyopes présentent aussi, à divers degrés, des réductions de la sensibilité au contraste et de la résolution spatiale auxquelles on réfère sous le nom de «déficit de sensibilité au contraste» (Hess & Holliday, 1992; Levi & Klein, 1992).

C'est généralement à la suite d'une anisométrie ou d'un strabisme qu'un individu peut développer une amblyopie fonctionnelle (Regan, 1989). Une anisométrie signifie une différence dans le pouvoir de réfraction entre les deux yeux, un oeil ayant une erreur de réfraction plus importante que l'autre oeil, tandis que le strabisme est défini comme un mauvais alignement d'un oeil (i.e. oeil dévié) par rapport à l'autre qui est bien aligné (Regan, 1989; von Noorden, 1967). Il en résulte habituellement une perte unilatérale d'acuité visuelle (i.e. dans l'oeil amblyope) qui peut être mise en évidence à la lecture des lignes d'acuité de Snellen (Snellen visual acuity chart) (Regan, 1989; Rubin & Nelson, 1993). Une différence d'au moins deux lignes Snellen doit être obtenue entre les deux yeux (i.e. un oeil est à 20/20, l'acuité visuelle normale habituellement obtenue d'un oeil sain, tandis que l'autre

est à 20/30) pour qu'un diagnostic d'amblyopie soit posé (Regan, 1989; Rubin & Nelson, 1993).

L'amblyopie fonctionnelle est, dans la plupart des cas, traitée par l'occlusion du bon oeil afin d'obliger l'enfant à utiliser son oeil amblyope (Rubin & Nelson, 1993). Wiesel et Hubel (1963, et Hubel & Wiesel, 1965) ont démontré, par le biais d'études électrophysiologiques chez le chat rendu strabique, que lorsque l'image rétinienne d'un oeil est de piètre qualité les connexions synaptiques se font de façon inadéquate avec les autres neurones du cortex visuel, ce qui provoque le développement de propriétés fonctionnelles anormales pour les neurones correspondant à l'oeil amblyope. Ces mêmes auteurs ont aussi montré que les colonnes de dominance oculaire correspondant à l'oeil non atteint étaient anormalement larges, tandis que celles correspondant à l'oeil amblyope étaient anormalement minces (Hubel, Wiesel & LeVay, 1977). L'oeil normal développe donc graduellement plus de connexions synaptiques avec les neurones visuels corticaux que l'oeil amblyope et le nombre de cellules qui répondent à une stimulation binoculaire est significativement réduit sinon éliminé (Crawford, Pesch, von Noorden, Harwerth & Smith, 1991; Cynader, 1982; Hubel & Wiesel, 1965). De plus, chez l'humain, des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle (i.e. tomographie par émission de positrons: TEP) ont mis en évidence un

plus faible niveau d'activité corticale suite à la stimulation de l'oeil amblyope lorsque comparé à l'oeil normal (Demer, 1993).

Il a été démontré que la «période critique» du développement neuronal dans le cortex strié est terminée dès l'âge de trois mois chez le singe (LeVay, Wiesel & Hubel, 1980). La période correspondante chez l'humain n'est pas encore connue, mais ne devrait vraisemblablement pas dépasser l'âge d'un an (Horton & Stryker, 1993). C'est pendant cette période critique que les cellules visuelles corticales peuvent être affectées par une privation visuelle puisque le système nerveux est caractérisé, à ce stade, par une grande plasticité, ce qui le rend par le fait même beaucoup plus vulnérable. Ainsi, pendant la période critique de maturation visuelle, une privation visuelle monoculaire ou des interactions binoculaires anormales pénalisent l'oeil affecté dans sa compétition avec l'oeil sain pour établir des connexions synaptiques dans le cortex visuel (Demer 1993; von Noorden, 1973). L'occlusion du bon oeil permet donc d'équilibrer les rapports de force, rendant ainsi l'oeil atteint beaucoup plus efficace (Regan, 1989). Jusqu'à l'âge de six ans environ, le cerveau humain conserve suffisamment de plasticité neuronale pour permettre à l'acuité visuelle de l'oeil affecté d'être rétablie à des valeurs normales, ou presque, après quelques semaines d'occlusion (Rubin & Nelson, 1993; von Noorden, 1985). Toutefois, le succès de cette thérapie repose fortement sur l'application rigoureuse des périodes d'occlusion prescrites

et l'âge du sujet (Regan, 1989; Rubin & Nelson, 1993; von Noorden, 1985).

Il semble aussi que la cause de l'amblyopie soit un facteur important à considérer lors du choix des modalités de traitement (Regan, 1989). Des auteurs ont suggéré que la vision d'un oeil atteint d'une amblyopie par anisométrie (AA) ressemblerait à une vision normale brouillée, alors que la vision d'un oeil avec une amblyopie par strabisme (SA) s'apparenterait à la vision périphérique d'un oeil normal, suggérant qu'il pourrait exister une différence dans les mécanismes neuronaux à la base de ces deux formes d'amblyopie (Levi & Klein, 1985). Toutefois, jusqu'à ce jour, la plupart des études ont été effectuées sur l'animal et il est difficile de savoir si les résultats peuvent être transposés à l'humain (Demer, 1993). Nos connaissances actuelles sur la neuropathologie de l'amblyopie humaine en général et, de ce fait, sur les processus pathophysiologiques en cause dans l'AA et l'AS demeurent limitées (Demer, 1993).

Un des mécanismes neuronaux postulés dans l'amblyopie suggère un déficit fonctionnel du système de cellules X (Ikeda & Tremain, 1978, 1979). Il a été démontré, chez le chat, que les cellules rétiniennes de type X sont davantage affectées par une erreur de réfraction ou un strabisme induits pendant les premières semaines de vie, ces neurones étant plus

sensibles que les cellules Y à une image rétinienne brouillée pendant le développement postnatal (Chino, Shansky & Hamasaki, 1980; Ikeda & Tremain, 1979; Jacobson et Ikeda, 1980). De plus, d'autres études ont démontré que lors d'une anisométrie ou d'un strabisme induit chez le chaton, soit par chirurgie ou par le port de prismes, il s'ensuit une réduction de la résolution spatiale et de la sensibilité au contraste des cellules X au niveau du CGL (Ikeda & Wright, 1976) et du cortex visuel primaire (Eggers & Blakemore, 1978). Des changements notables dans la physiologie des neurones binoculaires du cortex visuel, qui seraient dus à des interactions binoculaires anormales, ont aussi été mis en évidence chez le chat rendu strabique (Hubel & Wiesel, 1965).

Il apparaît toutefois que le processus pathophysiologique impliqué dans l'amblyopie ne se limiterait pas seulement à une dysfonction du système de cellules X et différerait même, tel que suggéré précédemment, selon le type d'amblyopie (Campos, Prampolini & Gulli, 1984; von Noorden, 1985). Chez les strabiques, en vision binoculaire, la cible contemplée se projette directement sur la fovéa de l'oeil normal, mais sur une zone rétinienne parafovéale de l'oeil dévié, la distance de la fovéa étant fonction du degré de sévérité du strabisme. On réfère habituellement à ce concept en utilisant le terme «correspondance rétinienne anormale». Toutefois, l'image tombant sur l'oeil dévié est supprimée en vision binoculaire, ceci afin d'éviter une diplopie (i.e.

vision double) qui résulterait du mauvais alignement des deux fovéas sur l'objet contemplé (von Noorden, 1974). Par contre, lorsque l'oeil normal est caché, l'objet fixé, qui tombe directement sur la fovéa de l'oeil dévié, représente une image claire car il y a absence d'erreur de réfraction (von Noorden, 1974, 1985). Ainsi, la fovéa de l'oeil dévié peut être stimulée par une image claire, mais en vision monoculaire seulement. Ceci suggère que des interactions binoculaires anormales pourraient, à elles seules, rendre compte de l'amblyopie due au strabisme (von Noorden, 1974, 1985).

Chez les anisométropes, à cause du faible pouvoir de résolution de l'oeil affecté, la rétine reçoit, dès le début, une image floue autant en vision monoculaire que binoculaire, suggérant que les mécanismes impliqués dans l'amblyopie par anisométrie seraient une privation de la vision de la forme en plus d'interactions binoculaires anormales (von Noorden, 1974, 1985). Puisque les résultats électrophysiologiques et psychophysiques chez l'animal et chez l'humain semblent indiquer qu'il peut exister une différence dans les mécanismes neuronaux permettant de distinguer l'AA de l'AS, il est donc possible que ces deux types d'amblyopie donnent lieu à des anomalies binoculaires différentes.

Les pertes, au plan monoculaire, retrouvées dans l'amblyopie se traduisent par une différence interoculaire mesurée dans l'amplitude

(Beneish, Lachapelle, Polomeno & Lake, 1990; Wanger & Nilsson, 1978) et dans le temps de culmination (Wanger & Nilsson, 1978) de l'onde P1 du PEV. La fonction visuelle binoculaire peut aussi être évaluée à l'aide du PEV en comparant les réponses monoculaires à la réponse binoculaire (i.e. interactions binoculaires). Toutefois, bien que le PEV s'avère un outil adéquat pour déterminer le degré d'amblyopie, certains auteurs suggèrent que les différentes interactions binoculaires, lorsque mesurées à l'aide de l'amplitude du PEV, démontrent une grande variation et sont donc de peu d'utilité dans la différenciation des pathologies visuelles (Apkarian, Nakayama & Tyler, 1981; Srebro, 1978). De plus, dans certaines situations, l'amplitude de l'onde positive majeure du PEV (i.e. P1) s'avère moins fiable à cause d'une plus grande variabilité inter-sujet rencontrée chez les sujets normaux (Chiappa, 1990c). Toutefois, il a été démontré que le temps de culmination de cette onde avait une faible variation inter- et intra-individuelle (Harding, 1991).

Des études de la fonction binoculaire effectuées chez des sujets normaux ont mis en évidence un temps de culmination au PEV binoculaire qui était légèrement plus rapide que celui des réponses monoculaires prises séparément (Johansson & Jakobsson, 1993; McCulloch & Skarf, 1991; Wanger & Nilsson, 1978). Ce résultat suggère l'existence d'une «facilitation» binoculaire. Les études menées chez des amblyopes démontrent, en général, que l'oeil normal semble supprimer



le signal venant de l'oeil affecté (Johansson & Jakobsson, 1993; Wanger & Nilsson, 1978). Il en résulte alors une réponse binoculaire ayant un temps de culmination identique à celui obtenu de la stimulation du bon oeil.

Une différence interoculaire dans le temps de culmination de l'onde P1 du PEV similaire à celle observée chez des sujets amblyopes peut être créée chez des sujets normaux en plaçant devant un oeil un filtre soit de densité neutre, qui provoque une baisse dans la luminance (Heravian-Shandiz, Douthwaite & Jenkins, 1991), ou diffuseur (McKerral, Lachapelle & Benoit, 1992), qui a pour effet de brouiller la vision de cet oeil. Avec l'utilisation d'un filtre de densité neutre, une suppression binoculaire est obtenue au niveau du temps de culmination, où la réponse binoculaire est identique à celle obtenue du bon oeil (Heravian-Shandiz *et al.*, 1991). Il semble donc que lorsqu'il y a une différence temporelle importante dans les signaux venant des deux yeux (i.e. amblyopie ou condition artificielle), il en résulte un différent type d'interaction entre les deux voies monoculaires, c'est-à-dire une suppression de la voie monoculaire atteinte (Katsumi, Tanino & Hirose, 1986). Toutefois, à notre connaissance, aucune étude n'a encore permis de distinguer, à l'aide du PEV binoculaire, l'amblyopie par anisométrie de l'amblyopie par strabisme.

De plus, dans une étude effectuée chez des sujets ayant eu une névrite optique unilatérale, une anomalie visuelle conduisant à une démyélinisation du nerf optique où l'on retrouve aussi une différence interoculaire dans le temps de culmination de l'onde P1 (Halliday, McDonald & Mushin, 1972), le PEV binoculaire est significativement plus lent que celui de la meilleure réponse monoculaire (i.e. moyennage binoculaire) (Hoeppner, 1980). Ce résultat est toutefois contesté par une autre étude où une nette facilitation binoculaire a été démontrée en utilisant un test de sensibilité au contraste chez des sujets ayant eu une névrite optique unilatérale (Newman *et al.*, 1991). Ainsi, malgré que le type exact d'interaction binoculaire se manifestant dans la névrite optique ne soit pas encore déterminé, il semble que différentes conditions visuelles pathologiques peuvent donner lieu à différents types d'interactions binoculaires.

Le premier projet de recherche (chapitre I) a donc pour objet d'étudier la contribution des canaux visuels monoculaires au temps de culmination du PEV binoculaire chez des sujets normaux, des sujets normaux dont la vision d'un oeil est brouillée artificiellement, des amblyopes monoculaires ainsi que des sujets ayant eu une névrite optique unilatérale. Le but premier de cette étude est de déterminer si les interactions binoculaires peuvent dissocier, sur la base du temps de culmination de l'onde P1 du PEV, différentes pathologies où il existe une

différence temporelle interoculaire significative. Une telle différenciation permettrait d'éclaircir les mécanismes qui donnent lieu aux différentes formes d'interaction binoculaire (i.e. facilitation, suppression ou moyennage) dans certaines conditions (i.e. condition artificielle, amblyopie ou névrite optique) et d'en suggérer les conséquences fonctionnelles.

Une première hypothèse est que la mise en action de l'un ou l'autre de ces mécanismes peut dépendre du processus pathophysiologique présent, c'est-à-dire différer entre des sujets normaux, amblyopes et ceux ayant eu une névrite optique. Deuxièmement, puisqu'un filtre diffuseur placé devant l'oeil d'un sujet sain réduit, au même titre qu'un filtre de densité neutre, la qualité de l'image perçue et diminue même davantage le pouvoir de résolution spatiale de cet oeil, il est aussi postulé qu'une telle condition donnera aussi lieu à une suppression binoculaire. Une troisième hypothèse suggère que des interactions binoculaires dissemblables ou d'ampleurs variables seront retrouvées chez des sujets atteints d'AA comparativement à ceux atteints d'AS.

Le chapitre I rapporte une étude, par la méthode électrophysiologique de PEV, portant sur le système visuel normal et pathologique. Le temps de réaction moteur, ou TR (voir annexe 1, page

xxvi), qui est une mesure psychophysique de la latence perceptuelle, représente une autre méthode d'évaluation de l'intégrité des voies visuelles. Dans une étude précédente, nous avons démontré que le TR était un moyen fidèle pour mesurer le temps de conduction rétino-cortical (McKerral *et al.*, 1992). De plus, les études portant sur le TR dans l'amblyopie ont montré qu'il était plus long pour l'oeil amblyope de détecter une cible donnée que pour l'oeil normal (Chelazzi, Marzi, Panozzo, Pasqualini & Tassinari, 1988; Hamasaki & Flynn, 1981). En ce qui a trait à la distinction entre les deux types d'amblyopie en question, il a également été suggéré qu'il existe des différences dans la sévérité des atteintes des systèmes M et P, l'AS produisant des déficits qualitativement similaires, mais quantitativement plus sévères que l'AA (Tychsen, 1992; Movshon, Eggers & Gizzi, 1987). Toutefois, à notre connaissance, il n'existe aucune étude comparative, chez l'humain, du temps de transmission rétino-cortical dans l'AA et l'AS utilisant conjointement une mesure électrophysiologique et une mesure psychophysique.

Ainsi, compte-tenu de ce qui précède, le second projet de recherche (chapitre II) a comme but d'étudier les deux formes d'amblyopie en question par l'entremise du PEV et du TR obtenus à différentes fréquences spatiales. Nous voulons déterminer s'il est possible de distinguer l'AA de l'AS sur la base du temps de transmission rétino-cortical monoculaire, l'hypothèse générale étant que les deux types

d'amblyopie auront des impacts différents sur les mesures utilisées, l'AS produisant possiblement les changements les plus marqués, surtout à plus haute fréquence spatiale.

Les premier et second chapitres traitent des interactions qui se produisent dans les voies rétino-fuges. Le cortex visuel étant le site d'intégration de toutes les informations ayant été traitées le long des voies rétino-corticales, qu'en est-il de la contribution de la rétine, point de départ du processus d'analyse visuelle? Comment le cortex visuel intègre-t-il les informations provenant d'aires rétiniennes spécifiques? C'est à cette question que s'intéresse le troisième chapitre, abordant l'étude des contributions des différentes zones rétiniennes à l'élaboration du signal cortical.

La composante P1 du PEV a été décrite comme reflétant initialement l'activité neuronale générée par la partie centrale de la rétine (Sokol, 1976). Toutefois, la rétine n'est pas un tissu homogène, des études histologiques de rétines humaines ayant démontré que la concentration de cônes et de bâtonnets ainsi que celle des cellules ganglionnaires varient selon l'excentricité et le quadrant rétinien exploré, la portion nasale comportant une plus grande concentration de photorécepteurs et de cellules ganglionnaires que la rétine temporale (Curcio & Allen, 1990; Curcio, Sloan, Kalina & Hendrickson, 1990).

Ainsi, il est possible que les deux hémirétines contribuent de façon inégale au temps de culmination du PEV. Cette hypothèse est appuyée par des études qui ont démontré une latence perceptuelle (i.e. TR) plus longue suite à une stimulation nasale qu'à une stimulation temporale (Chelazzi *et al.*, 1988; Roy, Lachapelle, Polomeno, Frigon & Leporé, 1994).

Le troisième projet de recherche (chapitre III) tente donc de quantifier, par la méthode de TR, l'apport temporel des différentes hémirétines au temps de culmination de la composante P1 du PEV chez des sujets normaux. L'hypothèse principale est que le TR, obtenu à la suite d'une stimulation de la rétine centrale, sera corrélé avec le temps de culmination du PEV plein-champ. Une autre hypothèse est que les hémirétines nasale et temporale, par leurs organisations physiologiques distinctives telles que reflétées dans la réponse perceptivomotrice (i.e. TR) obtenue à la suite d'une stimulation ponctuelle de ces deux régions, ne contribueront pas de façon synchronisée à la réponse évoquée au niveau du cortex visuel primaire (i.e. PEV). La présente étude examine aussi, à l'aide des mêmes techniques, les hémirétines supérieure et inférieure. Toutefois, cette portion de la recherche se veut à caractère exploratoire puisque l'absence d'études antérieures rend difficile l'échafaudage d'hypothèses précises.

Ces dernières années, un bon nombre de chercheurs se sont penchés sur la question de la distinction fonctionnelle entre les voies visuelles parallèles M et P. Tel que décrit plus haut, les neurones du système P sont impliqués dans le traitement d'informations à haute résolution, tandis que les cellules du système M sont responsables de la vision à basse résolution (DeMonasterio & Gouras, 1975; DeYoe & Van Essen, 1988; Dreher *et al.*, 1976). Puisqu'il est connu que le PEV (Jones & Keck, 1978) et le TR (Breitmeyer, 1975; Tolhurst, 1975) encodent de l'information sur la fréquence spatiale ainsi que le contraste du stimulus, des recherches précédentes ont employé ces méthodes dans l'étude fonctionnelle des voies visuelles parallèles. Toutefois, les contributions exactes des composantes rétino-corticales à la genèse du TR ainsi qu'à l'amplitude et au temps de culmination des différentes ondes du PEV (i.e. N1, P1 et N2: voir annexe 1, page xxvi) ne sont pas claires, d'où le quatrième et dernier objet d'étude rapporté dans cette thèse.

Les recherches récentes évaluant, chez des sujets normaux, l'effet du contraste sur l'onde P1 du PEV démontrent, en général, que son amplitude est réduite et son temps de culmination allongé par une diminution du contraste du stimulus (Jakobsson & Johansson, 1992; Kubová, Kuba, Spekreijse & Blakemore, 1995). Toutefois, ces résultats sont contestés par d'autres études (Previc, 1988; Török, Meyer & Wildberger, 1992). Les travaux s'intéressant à l'effet d'une

augmentation de la fréquence spatiale sur l'onde P1 ont aussi généré des résultats contradictoires. Certains rapportent peu de variation dans l'amplitude, mais une sélectivité spatiale au niveau du temps de culmination pour un stimulus de  $0.5^\circ$  d'angle visuel (Musselwhite & Jeffreys, 1985; Rimmer, Iragui, Klauber & Katz, 1989; Tobimatsu, Kurita-Tashima, Nakayama-Hiromatsu & Kato, 1993). D'autres ont démontré un effet similaire à celui du contraste, soit une baisse d'amplitude et une augmentation du temps de culmination (Vassilev & Strashimirov, 1979; Jakobsson & Lennerstrand, 1985). De plus, en ce qui concerne les autres composantes du PEV, notamment les ondes N1 et N2, peu d'études s'y sont intéressées et les résultats obtenus sont tout aussi mitigés (Previc, 1988; Kurita-Tashima, Tobimatsu, Nakayama-Hiromatsu & Kato, 1991).

Néanmoins, malgré les discordances entre les divers travaux sur le sujet, ces derniers semblent suggérer que les différentes composantes du PEV pourraient, lorsqu'évoquées à l'aide de stimuli appropriés, refléter l'activité spécifique des voies visuelles parallèles (Kubová *et al.*, 1995; Previc, 1988; Kurita-Tashima *et al.*, 1991). Il en est de même pour la méthode du TR, des chercheurs ayant suggéré qu'en variant la fréquence spatiale et/ou le contraste du stimulus, cette mesure pourrait refléter l'activité spécifique de chacun des systèmes visuels parallèles (Breitmeyer, 1975; Tolhurst, 1975). Dans ces études, le TR était plus rapide pour de gros stimuli et ralentissait pour les petits stimuli ce qui, selon les auteurs,



représentait l'activation respective des systèmes phasique (ou M) et tonique (ou P). Plus tard, d'autres auteurs ont démontré que le TR augmentait de façon linéaire avec une diminution du contraste et une augmentation de la fréquence spatiale du stimulus (Musselwhite & Jeffreys, 1985; Ejima & Ohtani, 1987), appuyant les résultats précédemment décrits.

Un autre point d'intérêt dans l'étude du PEV et du TR concerne les relations qui existent entre ces deux mesures de la conduction rétino-corticale. Le PEV et le TR ont été comparés dans des études précédentes et ces dernières ont conclu que la relation entre ces deux méthodes variait selon les paramètres de stimulation utilisés (Baedeker & Wolf, 1987; Hartwell & Cowan, 1993; McKerral *et al.*, 1992; Musselwhite & Jeffreys, 1985). Toutefois, dans la plupart de ces travaux les deux mesures ont été obtenues séparément, souvent à l'aide de stimuli différents, et l'analyse du PEV s'est limitée soit à l'amplitude soit au temps de culmination, mais rarement les deux étaient considérés.

Le chapitre IV de cette thèse rapporte ainsi les résultats d'une étude comparative portant sur le traitement de l'information effectué par les voies rétino-corticales chez l'humain normal tel que mesuré à l'aide de l'enregistrement simultané d'une mesure électrophysiologique (i.e. PEV) et d'une mesure psychophysique (i.e. TR). Le but de cette étude est

d'abord de préciser les relations fonctionnelles qui existent entre le PEV et le TR et de déterminer si ces deux mesures sollicitent les mêmes composantes rétino-corticales. Dans un deuxième temps, notre étude veut approfondir nos connaissances sur la façon dont les différentes ondes du PEV réagissent à la suite d'une modulation du contraste et/ou de la fréquence spatiale afin de possiblement tirer des conclusions sur la contribution des systèmes M et P aux sous-composantes de cette mesure.

D'après la littérature, il est possible de postuler une diminution de l'amplitude et un ralentissement du temps de culmination de l'onde P1 du PEV à la suite d'une baisse du contraste du stimulus. Il est, par contre, plus difficile de prédire les effets produits par une modification de la fréquence spatiale du stimulus, les études précédentes ayant rapporté des résultats divergents probablement dus à des différences au niveau des méthodologies utilisées. Une autre hypothèse est que les autres composantes N1 et N2 du PEV seront possiblement modifiées différemment de P1 en fonction des stimuli utilisés, mais aucune hypothèse spécifique n'est posée compte tenu du caractère exploratoire de cette partie de l'étude. Enfin, l'investigation du TR, puisqu'elle est effectuée simultanément avec celle du PEV, se veut aussi à caractère exploratoire.

Les quatre chapitres du présent ouvrage s'intéressent donc à l'étude de divers aspects fonctionnels des voies rétino-corticales normales

et pathologiques chez l'humain par l'entremise de deux mesures, le PEV et le TR. Le but premier est de préciser la validité clinique et le pouvoir diagnostique des outils utilisés afin d'augmenter nos connaissances quant aux rôles et interactions spécifiques des différentes composantes du système visuel normal et pathologique.

*CHAPITRE I*

Article #1

“Monocular contribution to the peak time of the  
binocular pattern visual evoked potential”

## Monocular contribution to the peak time of the binocular pattern visual evoked potential

MICHELLE McKERRAL<sup>1,2</sup>, PIERRE LACHAPELLE<sup>2</sup>, FRANÇOIS TREMBLAY<sup>3</sup>, ROBERT C. POLOMENO<sup>2,4</sup>, MARIE-SYLVIE ROY<sup>4</sup>, RAQUEL BENEISH<sup>2</sup> & FRANCO LEPORÉ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de Psychologie, Université de Montréal, <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, McGill University-Montreal Children's Hospital, and <sup>4</sup>Département d'Ophthalmologie, Hôpital Ste-Justine, Montréal, Québec, Canada; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Izaak Walton Killam Children's Hospital, Halifax, Nova Scotia, Canada.

Key words: Amblyopia, Binocular, Monocular, Optic neuritis, Pattern visual evoked potential, Peak time.

This work was supported by grant MT12153 from the Medical Research Council of Canada (P.L.), by a grant-in-aid from the McGill University-Montreal Children's Hospital Research Institute (P.L.), and by a National Science and Engineering Research Council of Canada scholarship (M.M.).

Publié dans: *Documenta Ophthalmologica*, 91, 181-193, 1996

Last revision: July 4, 1995

---

Address for correspondence:

Pierre Lachapelle, PhD, Department of Ophthalmology, McGill University-Montreal Children's Hospital Research Institute, 2300 Tupper Street, Montréal, Québec, Canada H3H 1P3. Phone: (514) 934-4400, ext. 3890; Fax: (514) 934-4331.

## ABSTRACT

The contribution that each monocular pathway brings to the timing of the binocular pattern visual evoked potential (BPVEP) was assessed in situations where a significant interocular timing discrepancy was observed. Monocular and binocular PVEPs to 0.5° checks were recorded from normal subjects, normal subjects that were monocularly blurred, monocular amblyopes, and patients with resolved unilateral optic neuritis (ON). Normal subjects showed facilitation, while suppression was evidenced in subjects that were monocularly blurred. In amblyopes, the affected pathway had no effect on BPVEP latency, suggesting that the amblyopic eye was suppressed. In contrast, all our optic neuritis patients showed binocular averaging. Our results show that different forms of binocular interaction are evidenced in normals subjects, in amblyopia and in optic neuritis, and suggest that a comparative analysis of monocular and binocular PVEP peak times brings valuable information to the clinical PVEP evaluation that could be used to further distinguish disease processes.

Abbreviations: AA - anisometropic amblyopia; BPVEP - binocular pattern visual evoked potential; ON - optic neuritis; SA - strabismic amblyopia.

## INTRODUCTION

The amplitude of the P<sub>100</sub> wave is the measure most often used when evaluating binocular function with the pattern reversal visual evoked potential (PVEP). However, previous studies have shown that the magnitude of binocular interactions, as reflected in the amplitude of this wave, can vary greatly depending on the characteristics (i.e. spatial frequency, temporal frequency, luminance, contrast, etc.) of the stimulus [1-3]. Furthermore, the amplitude of the PVEP P<sub>100</sub> wave was shown to demonstrate a substantial inter-subject variability [4, 5]. In contrast, while the latency of the P<sub>100</sub> wave is also stimulus-dependent [6-8], it was shown to demonstrate less variability in inter- and intra-individual measurements [8-11].

Previous reports on the electrophysiological and psychophysical evaluation of binocular function in human subjects identified at least three forms of binocular interaction, namely: facilitation (or summation), suppression and averaging [2, 12]. Binocular facilitation, where the performance of both eyes is better than either eye separately, is generally observed in subjects with normal vision. When there is a significant interocular difference in visual acuity, binocular suppression or binocular averaging usually occur. In binocular suppression, the affected eye is inhibited, thus contributing little, or not at all, to the binocular

response, while in binocular averaging the binocular response results from an equal contribution of both monocular pathways.

Studies which have examined the monocular contributions to the timing of the P<sub>100</sub> wave of the binocular PVEP (BPVEP) reported that, in normals, BPVEPs have slightly shorter peak times than either monocular PVEPs [11, 13-15], suggesting binocular facilitation. Several studies have reported a significant timing difference in the monocular PVEPs obtained from patients affected with visual pathway disorders [13, 16-20]. Few [13, 15], however, have examined the consequences on the resulting BPVEP and, to our knowledge, none have attempted to compare strabismic and anisometropic amblyopia and other visual pathologies yielding monocular latency delays using this method.

The purpose of our study was therefore to examine, by comparing the binocular PVEP with the monocular responses in pathologies or experimental conditions known to produce a significant interocular latency difference, how this timing discrepancy affects the peak time of the resulting BPVEP.



## SUBJECTS AND METHODS

Monocular and binocular pattern visual evoked potentials (PVEPs) were obtained from 26 different subjects and patients aged 10-43 years. When applicable, full correction was worn to perform the tests. Normative data were obtained from six subjects which were emmetropic and had 20/20 visual acuities. The patients tested were 12 monocular amblyopes (six strabismics that had been surgically corrected and had no remaining squint angles and six anisometropes; none had any stereoscopic perception) and five patients with unilateral optic neuritis that were past the acute phase (*Table 1*). Selection criteria for optic neuritis patients included, at the time of testing: no established diagnosis of multiple sclerosis, a recordable PVEP, and a significant improvement in visual acuity since the acute phase. All participants received a complete ophthalmological examination to confirm their status. The experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and patient and the protocol was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the institutions involved in this study.

... Approximate position for *Table 1* ...

The PVEPs were evoked to 0.5° checks generated by a Grass model 10 visual pattern generator and displayed on a black and white monitor of 24° horizontally by 18° vertically in size and viewed at a distance of

1.14 m. We chose this check size because it was reported to yield a PVEP of shortest latency [22] and of largest amplitude [23, 24] than larger or smaller check sizes, and to best compare the results obtained in this study with previously published data of ours which was collected using this stimulus size [7, 21]. The luminance was of 40 cd/m<sup>2</sup> and the contrast 83%. The reversal rate was fixed at 1.36 reversals per second and PVEP sampling performed at each reversal. The signals were recorded with Grass gold cup electrodes pasted at O<sub>z</sub> with reference and ground electrodes clipped to each earlobe. Electrode impedance was kept below 5 k $\Omega$  (Grass electrode impedance meter, model E2M5). The signal was amplified 20,000x (Grass P511 preamplifiers) within a 1-100 Hz bandwidth (6 dB of attenuation).

For all subjects, the two monocular and the binocular PVEPs were obtained, in random order, according to the above method, and in all conditions the subjects fixated centrally. Under monocular recording conditions, the non-tested eye was occluded with a black patch. In three of the normal subjects identified above and in another three additional normal subjects, we created a pseudo interocular PVEP timing difference by having them wear a monocular blurring patch, over their preferred eye, made from a Bangerter partial occluder filter (filter #0.1), which reduced visual acuity to about 20/100. For each subject, an average of 100 reversals per condition (i.e. monocular OD, monocular OS and

binocular) was obtained with a Nicolet Med-80 signal averager (dwell time: 500  $\mu$ sec; sweep time: 500 msec; prestimulus delay: 100 msec). A hard copy of the response was obtained with a Hewlett Packard 7010B x-y recorder. The waveforms were stored on floppy disk (Nicolet Nic-299 disk storage unit) for further analysis. Data analysis consisted of peak time measurements (from pattern reversal onset to the peak of the P<sub>100</sub> wave) for the monocular and binocular PVEPs.

In normals (unpatched), the monocular responses were identified as "best eye" and "worst eye" based on the timing of the P<sub>100</sub> wave (i.e. best eye= fastest peak time). In normals that had one eye artificially blurred, the worst eye identifies that wearing the diffuser. Finally, an artificial binocular PVEP was created by computer averaging of the two monocular waveforms. The latter wave will be referred to as the monocular average response (i.e. (OD+OS)/2). In all instances, statistical significance was estimated with a two-tailed paired Student t-test.

The results presented in this study were gathered from three laboratories (Montreal Children's Hospital, Hôpital Ste-Justine and Izaak Walton Killam Children's Hospital), which made use of identical stimulating and recording protocols.

## RESULTS

Representative PVEPs from one subject of each group are illustrated in *Fig. 1*, while *Figs 2* and *3* graphically report individual and mean data (i.e. binocular - best eye latency differences) respectively. Mean values are reported in *Table 2*.

... Approximate position for *Figures 1* and *2* ...

In normal subjects, there was no significant interocular timing difference ( $99.7 \pm 5.4$  vs  $101.3 \pm 5.1$ ;  $t = -2.33$ ,  $df = 5$ :  $p > .05$ ; *Fig. 1.1*). The binocular timing was, however, significantly faster than that of the best monocular response in all subjects ( $97.0 \pm 5.2$  vs  $99.7 \pm 5.4$ ;  $t = -12.65$ ,  $df = 5$ :  $p < .05$ ; *Figs 2A* and *3*). The binocular response was also significantly faster than the monocular average response ( $97.0 \pm 5.2$  vs  $99.8 \pm 4.8$ ;  $t = -4.23$ ,  $df = 5$ :  $p < .05$ ).

... Approximate position for *Figure 3* and *Table 2* ...

A significant interocular peak time difference was observed in the monocularly blurred subjects, the PVEP from the blurred eye being slower than that of the non-blurred eye ( $114.7 \pm 7.9$  vs  $98.8 \pm 6.6$ ;  $t = -4.68$ ,  $df = 5$ :  $p < .05$ ; *Fig. 1.2*). However, these subjects had a BPVEP timing that was slightly, but not significantly, slower than that recorded

from the non-blurred eye ( $101.0 \pm 6.7$  vs  $98.8 \pm 6.6$ ;  $t=2.14$ ,  $df=5$ ;  $p>.05$ ; *Figs 2B and 3*). Moreover, as in normal subjects, the timing of the BPVEP was significantly faster than the monocular average response of the blurred and non-blurred eyes ( $101.0 \pm 6.7$  vs  $107.4 \pm 5.8$ ;  $t=-2.64$ ,  $df=5$ ;  $p<.05$ ; *Fig. 1.2*).

In amblyopes, an interocular peak time difference was also shown, where the affected eye was delayed when compared to the normal eye ( $109.9 \pm 8.0$  vs  $100.4 \pm 6.6$ ;  $t=-4.99$ ,  $df=11$ ;  $p<.05$ ; *Fig. 1.3*). However, as in the monocularly blurred subjects, the binocular peak time was not significantly different from that of the best monocular response, which was obtained from the non-amblyopic eye ( $99.3 \pm 5.8$  vs  $100.4 \pm 6.6$ ;  $t=-0.90$ ,  $df=11$ ;  $p>.05$ ; *Figs 2C and 3*). Furthermore, the BPVEP was significantly faster than the monocular average response ( $99.3 \pm 5.8$  vs  $109.9 \pm 8.0$ ;  $t=-4.80$ ,  $df=11$ ;  $p<.05$ ). This is illustrated in *Fig. 1.3*, with PVEP tracings obtained from one patient with strabismic amblyopia. The results obtained in the two amblyopic groups (i.e. anisometric and strabismic) were not statistically different ( $p>.05$ ), although different trends can be observed (*Fig. 2C*).

A different picture emerged with the data obtained from our patients affected with resolved unilateral optic neuritis. They also showed a delayed PVEP in the affected eye compared to their normal eye

( $114.8 \pm 4.1$  vs  $101.0 \pm 2.7$ ;  $t = -4.78$ ,  $df = 4$ ;  $p < .05$ ; *Fig. 1.4*). However, the peak time of the binocular P<sub>100</sub> wave was, in all subjects, significantly longer than that measured from the normal eye ( $108.4 \pm 2.7$  vs  $101.0 \pm 2.7$ ;  $t = 4.19$ ,  $df = 4$ ;  $p < .05$ ; *Figs 2D and 3*). Also, the BPVEP was not significantly different from the monocular average response ( $108.4 \pm 2.7$  vs  $106.8 \pm 1.8$ ;  $t = 2.25$ ,  $df = 4$ ;  $p > .05$ ; *Fig. 1.4*). These findings differ from the results obtained in monocularly blurred normals and in amblyopic subjects, despite the similar interocular timing delays observed (*Table 2*).

## DISCUSSION

The purpose of our study was to examine the contribution that each monocular pathway brings to the timing of the binocular PVEP. To examine this issue, we compared the peak time of the BPVEP with that of the best monocular response in pathologies (amblyopia, optic neuritis) and in an experimental condition (monocularly blurred normals) known to produce a significant interocular timing difference by delaying the conduction time in the diseased or altered monocular pathway.

Our results indicate that, in normal subjects, the timing of the BPVEP is significantly faster (average: 2.7 msec) than the fastest

monocular pathway and faster than the monocular average response, indicating, as previously suggested by others [11, 13-15], that during binocular viewing a facilitatory process occurs. This binocular advantage has been attributed either to accommodation [14]; it being more accurate in binocular than in monocular viewing, or to striate cortex neurons with a fast conduction time that respond better to binocular stimulation than to either eye alone [15, 25, 26].

In monocularly blurred normals, where a mean significant interocular peak time difference of 14.2 msec was created by blurring one monocular pathway, the timing of the binocular response was on average 2.2 msec slower, but not significantly, than the response obtained from the non-blurred eye. These results indicate that, in binocular viewing, the artificially delayed inputs are suppressed and, consequently, do not seem to contribute to the making of the binocular response. Our results are in the same line of thought as a study [27] that showed that, when an interocular timing difference was created by adding a neutral density filter in front of one eye, the peak time of the BPVEP was similar to that of the unpatched eye (i.e. it did not increase in latency like the response evoked from the eye wearing the filter). From the above, it would appear that in normals with an experimentally slowed monocular pathway, the timing of the resulting BPVEP is obtained through a suppression of the altered input, and that irrespective of the

means used to alter the experimented visual pathway (i.e. modification of luminance, contrast or spatial frequency) [27].

In our amblyopic subjects, the affected pathway did not seem to have any effect on the latency of the BPVEP, since there is no significant difference between the binocular timing and that measured from the unaffected monocular pathway, and this despite the significant interocular peak time discrepancy observed. Thus, BPVEP timings in amblyopes behaved like those recorded in blurred normals, a finding which is in line with that of Johansson & Jakobsson [15] who found, with the same stimulus conditions as used in our study, no significant difference between binocular VEP latency and latency of the dominant eye of their amblyopic subjects. It has been shown that in the presence of amblyopia, the affected eye is less efficient and thus less competitive in establishing neural connectivity, and the fellow normal eye thus gradually develops more connections onto binocular neurons leading to abnormal binocular interactions [28, 29]. This could explain the suppression of the amblyopic pathway in the making of the binocular response.

In contrast to the above findings, a different picture is obtained from our optic neuritis group where the timing of the binocular response is, in all subjects, significantly slower (average: 6.8 msec) than that of the



best monocular response and not significantly different from the monocular average response. These results would suggest that, in optic neuritis, the BPVEP is obtained through an averaging process, where both monocular pathways appear to contribute equally. Similar results were previously reported for patients affected with multiple sclerosis [30] where, in some patients, the BPVEP appeared bifid, with each peak corresponding to the out-of-phase monocular response. In contrast, other studies have reported, in optic neuritis, binocular facilitation when testing contrast sensitivity functions [12] or saccadic latency [31]. The discrepancy between the above results could be attributed to the stage at which the optic neuritis patients were tested or to differences in methodologies. In our study, we only included patients where clinical evaluation indicated that they were past the acute phase (i.e. significant recovery of visual acuity).

In their study, Newman et al. [12] argued that since monocular optic neuritis usually occurs at an age where the maturation of the visual pathways (including the visual cortex) is completed, both visual pathways would continue to contribute to the making of the binocular response, despite the weakened and slowed down affected input. The above could explain why, with the BPVEP, binocular averaging is observed in these patients. However, if the above argument is valid, then why is it that binocular averaging is not demonstrated in our blurred

normals? As shown in *Table 2*, these two groups of subjects (blurred normals and optic neuritis) have similar interocular timing differences and monocular average responses and yet, their BPVEP is markedly different in that it shows binocular suppression in blurred normals and averaging in optic neuritis. We believe that the maturation hypothesis advanced by Newman et al. [12] cannot explain the above discrepancy since, in both cases, the visual pathways were mature at the time of optic neuritis attack or experiment.

An explanation that could be suggested is that the different modes of binocular interactions obtained in these two groups of subjects are related to the magnitude of interocular visual acuity differences, the latter being much less in the optic neuritis subjects than that created with the patch in the monocularly blurred subjects. However, this explanation is not supported by our data which shows that there is no direct relationship between interocular visual acuity differences and the form of binocular interaction obtained, as can be evidenced when comparing the visual acuity data in *Table 1* with the individual binocular minus best eye data plots in *Fig. 2*. In view of the latter, the following hypothesis is thus suggested to explain the above results. The finding that in optic neuritis, unlike that seen in monocularly blurred normals, both eyes contribute equally to the binocular response showing no suppression of the diseased eye could be due to the demyelinating nature of this pathology. It could

be that only specific fibers and their respective neural correlates are affected, but that the untouched ones, which still have adequate connections onto binocular neurons in the cortex, are still able to respond adequately. Thus the overall pathway would contribute to the binocular response, but in a slower fashion because of the decreased number of intact fibers. In contrast, the patch worn by the blurred normals would impact upon all neurons in that pathway and cause it to contribute little, or not at all, to the making of the BPVEP.

Although more research is needed to understand how the binocular response is generated, our results clearly indicate that different forms of binocular interaction are evidenced electrophysiologically in normals subjects, in amblyopia and in optic neuritis and that there are different possible mechanisms involved in the formation of the BPVEP. These findings also show that a comparison of the BPVEP timing with that of its corresponding monocular responses adds valuable information to clinical PVEP assessment in the differential diagnosis of primary visual pathway disorders.

## REFERENCES

1. Srebro R. The visually evoked response: Binocular facilitation and failure when binocular vision is disturbed. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 839-844.
2. Apkarian P, Nakayama K, Tyler CW. Binocularity in the human visual evoked potential: Facilitation, summation and suppression. *EEG clin Neurophysiol* 1981; 51: 32-48.
3. Bodis-Wollner I, Ghilardi MF, Mylin LH. The importance of stimulus selection in VEP practice: The clinical relevance of visual physiology. In: Cracco RQ, Bodis-Wollner I, eds. *Evoked potentials*. New York: Allan R. Liss, Inc., 1986: 15-27.
4. Shors TJ, Ary JP, Eriksen KJ, Wright KW. P100 amplitude variability of the pattern visual evoked potential. *EEG clin Neurophysiol* 1986; 65: 316-319.
5. Chiappa KH. Pattern-shift visual evoked potentials: Interpretation. In: Chiappa KH, ed. *Evoked potentials in clinical medicine*. New York: Raven Press 1990: 111-171.
6. Froehlich J, Kaufman DI. Effect of decreased retinal illumination on simultaneously recorded pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 310-318.

7. McKerral M, Lachapelle P, Benoit J. Comparative effects of luminance and scatter on the pattern visual evoked potential and eye-hand reaction time. *Doc Ophthalmol* 1992; 79: 177-185.
8. Halliday AM. The visual evoked potential in healthy subjects. In: Halliday AM, ed. *Evoked potentials in clinical testing*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1993: 57-113.
9. Moskowitz A, Sokol S. Developmental changes in the human visual system as reflected by the latency of the pattern reversal VEP. *EEG clin Neurophysiol* 1983; 56: 1-15.
10. Harding GFA. Technical issues in visual evoked cortical potential recording. In: Heckenlively JR, Arden GB, eds. *Principles and practice of clinical electrophysiology*. St-Louis: Mosby Year Book, Inc. 1991: 435-441.
11. McCulloch DL, Skarf B. Development of the human visual system: monocular and binocular pattern VEP latency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 2372-2381.
12. Newman NJ, Wolfe JM, Stewart MI, Lessell S. Binocular visual function in patients with a history of monocular optic neuritis. *Clin Vis Sci* 1991; 6: 95-107.
13. Wanger P, Nilsson BY. Visual evoked responses to pattern-reversal stimulation in patients with amblyopia and/or defective binocular functions. *Acta Ophthalmol* 1978; 56: 617-627.

14. Leguire LE, Fellows RR, Rogers GL, Bremer DL. Binocular summation and facilitation of latency in flash and pattern VERs in 6 to 30 month old children. *Binoc Vis* 1987; 2: 15-23.
15. Johansson B, Jakobsson P. VEP latency - A comparison between normal and defective binocularity. *Clin Vis Sci* 1993; 8: 245-251.
16. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked responses in optic neuritis. *Lancet* 1972; I: 982-985.
17. Arden GB, Barnard WM. Effect of occlusion on the visual evoked response in amblyopia. *Trans Ophthalmol Soc U.K.* 1979; 99: 419-426.
18. Bynke H, Rosen I, Sandberg-Wollheim M. Correlation of visual evoked potentials, ophthalmological and neurological findings after unilateral optic neuritis. *Acta Ophthalmol* 1980; 58: 673-687.
19. Sokol S. Pattern visual evoked potentials: Their use in pediatric ophthalmology. In: Sokol S., ed. *Electrophysiology and Psychophysics: Their use in ophthalmic diagnosis*. Boston: Little Brown 1980: 251-268.
20. Heinrichs IH, McLean DR. Evolution of visual evoked potentials in optic neuritis. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 394-396.
21. Beneish B, Lachapelle P, Polomeno RC, Lake N. Pattern VEP differences in strabismic and anisometropic amblyopia. *Clin Vis Sci* 1990; 5: 271-283.

22. Rimmer S, Iragui V, Klauber MR, Katz B. Retinocortical time exhibits spatial selectivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 2045-2049.
23. Erwin CW. Pattern reversal evoked potentials. *Amer J EEG Technol* 1981; 20: 161-165.
24. Yiannikas C, Walsh JC. The variation of the pattern shift visual evoked potential with the size of the stimulus field. *EEG clin Neurophysiol* 1983; 55: 427-435.
25. Minke B, Auerbach E. Latencies and correlation in single units and visual evoked potentials in the cat striate cortex following monocular and binocular stimulation. *Exp Brain Res* 1972; 14: 409-422.
26. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol* 1968; 195: 215-243.
27. Heravian-Shandiz J, Douthwaite WA, Jenkins TCA. Binocular interaction with neutral density filters as measured by the visual evoked response. *Optom Vis Sci* 1991; 68: 801-806.
28. Hubel DH, Wiesel TN. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol* 1965; 26: 1041-1059.
29. Cynader M. Competitive neuronal interactions underlying amblyopia. *Hum Neurobiol* 1982: 39-49.

30. Hoeppepner TJ. Binocular interaction in the visual evoked response: Temporal factors. *J Neurol Sci* 1980; 47: 49-58.
31. Brigell MG, Goodwin JA, Lorange R. Saccadic latency as a measure of afferent visual conduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 8: 1331-1338.



TABLE 1

Clinical data for the 12 amblyopic and 5 optic neuritis patients.

Patient	Age (yrs)	Acuity <sup>a</sup>	Refraction	Diagnosis <sup>b</sup>
1	20	OD 20/50*	+6.50+1.50x90°	SA
		OS 20/20	+5.00+0.75x90°	
2	13	OD 20/20	+4.00+2.00x90°	SA
		OS 20/50*	+3.50+2.25x95°	
3	10	OD 20/60*	+2.50+0.25x180°	SA
		OS 20/20	+2.50+0.50x180°	
4	17	OD 20/20	-1.75+0.5x10°	SA
		OS 20/50*	-1.75+0.50x165°	
5	17	OD 20/200*	+7.50+2.50x160°	SA
		OS 20/20	+1.50	
6	27	OD 20/30*	+0.50	SA
		OS 20/20	Plano	
7	13	OD 20/70*	+4.00+0.50x180°	AA
		OS 20/20	+2.00	
8	43	OD 20/20	+0.75	AA
		OS 20/50*	+0.75+6.00x80°	
9	10	OD 20/50*	+3.5+2.50x95°	AA
		OS 20/20	+1.5	

(continued next page)

(Table 1 continued from previous page)

Patient	Age (yrs)	Acuity <sup>a</sup>	Refraction	Diagnosis <sup>b</sup>
10	23	OD CF 1ft* OS 20/20	-15.00+0.50x115° -1.25	AA
11	14	OD 20/60* OS 20/20	-1.25+3.00x95° Plano+0.75x90°	AA
12	11	OD 20/20 OS 20/30*	Plano+1.25x90° +1.00+2.50x105°	AA
13	40	OD 20/30 OS 20/25*	+1.50+0.75x120° +2.0+0.75x60°	ON, 5 yrs
14	43	OD 20/50* OS 20/25	+0.75+0.75x170° +0.50x170°	ON, 7 wks
15	37	OD 20/20 OS 20/20*	Plano "	ON, 8 mos
16	32	OD 20/20* OS 20/40	Plano "	ON, 6 yrs
17	43	OD 20/25* OS 20/25	-0.75 -0.75	ON, 8 wks

<sup>a</sup> OD = right eye; OS = left eye; \* = affected eye; CF= counting fingers.

<sup>b</sup> ON = optic neuritis, time since acute phase.

TABLE 2

Mean monocular and binocular PVEP peak time measurements, binocular - best eye and interocular differences, and binocular - monocular average response (i.e. (OD+OD)/2) differences (in msec).

	Binocular	Best eye	Worst eye	Binoc. ~ best eye	Interocular difference	(OD+OS) 2	Binoc. - (OD+OS)/2
Normals (n = 6)	97.0±5.2	99.7±5.4	101.3±5.1	-2.7 p<.05*	1.7 p>.05	99.8±4.8	-2.3 p<.05*
Monocularly blurred normals (n = 6)	101.0±6.7	98.8±6.6	114.7±7.9	2.2 p>.05	14.2 p<.05*	107.4±5.8	-6.2 p<.05*
Amblyopes (n = 12)	99.3±5.8	100.4±6.6	109.9±8.0	-1.2 p>.05	9.5 p<.05*	109.9±8.0	-5.3 p<.05*
Optic neuritis (n = 5)	108.4±2.7	101.0±2.7	114.8±4.1	6.8 p<.05*	13.8 p<.05*	106.8±1.8	1.0 p>.05

\*statistically significant; two-tailed paired Student t-test.

## FIGURE LEGENDS

Figure 1

Representative monocular (best eye and worst eye: tracings A and B respectively) and binocular (tracings C) pattern visual evoked responses in a normal subject (1), a normal subject that was monocularly blurred (2), a strabismic amblyope (3) and a patient with resolved unilateral optic neuritis (4). Tracings D indicate the monocular average response (i.e. (OD+OS)/2) that we created. Vertical arrows indicate pattern reversal onset. Calibration: Horizontal: 50 msec; Vertical: 2  $\mu$ Volts.

Figure 2

Individual timing differences (in msec) obtained when comparing the binocular PVEP and that recorded from the best eye for the normal (A), monocularly blurred (B), amblyopic (C) and optic neuritis (D) subjects. The amblyopic and optic neuritis subjects are illustrated in the same order as presented in *Table 1*. Negative values indicate that the BPVEP peak time was shorter than that of the best eye.

Figure 3

Mean timing differences (in msec) between the binocular and best eye in the different groups tested. Negative values indicate that the BPVEP

peak time was shorter than that of the best eye. Norm.= normals; Blur.= monocularly blurred normals; Ambl.= amblyopes; ON= optic neuritis subjects.

FIGURE 1

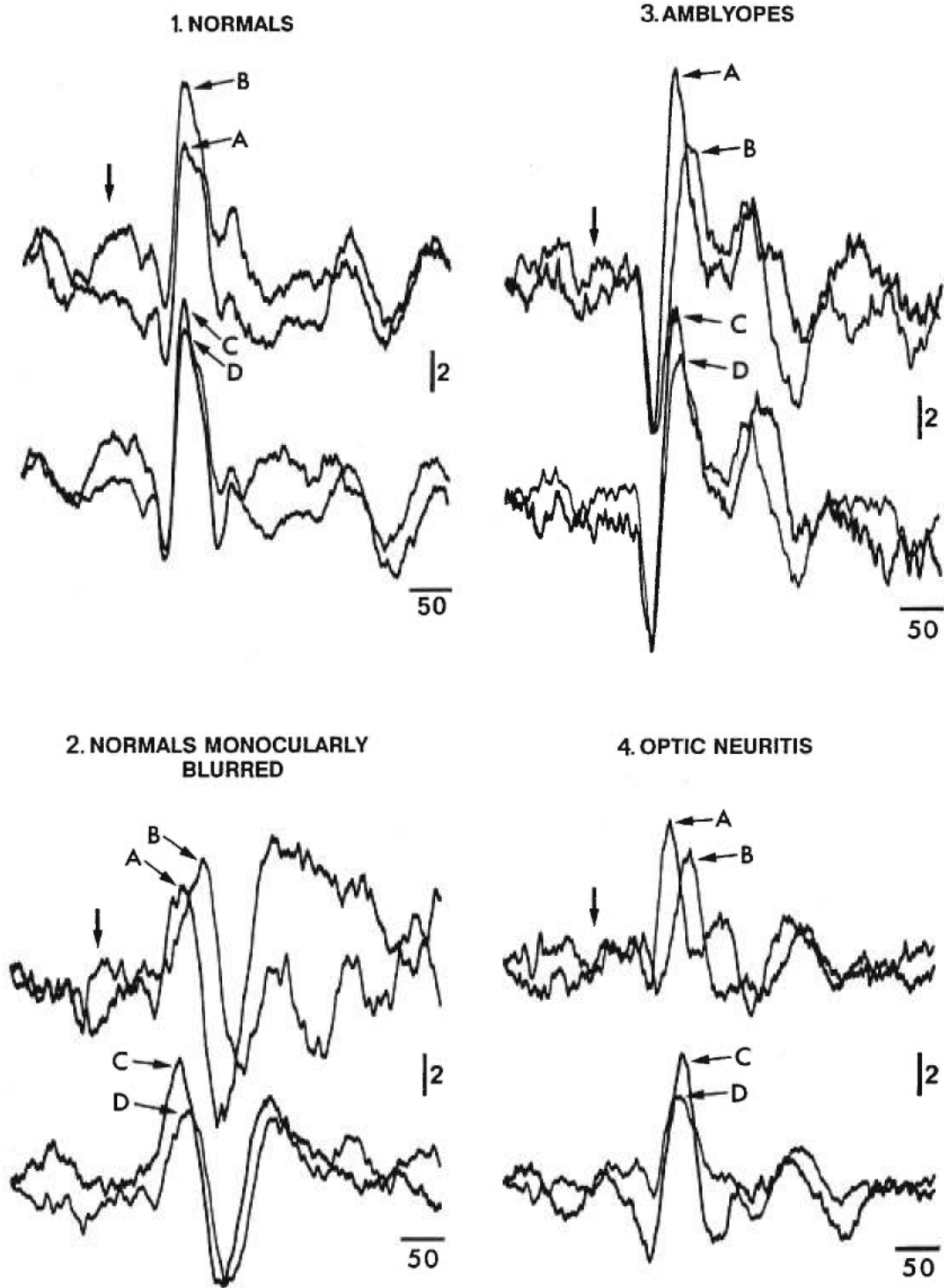


FIGURE 2

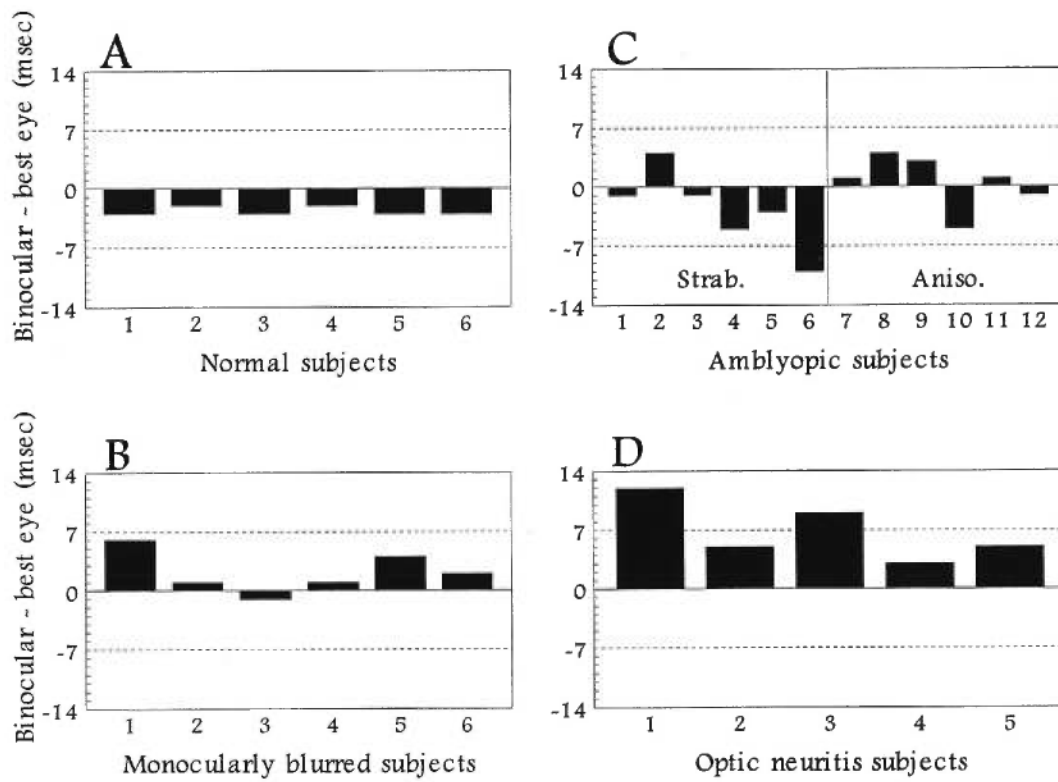
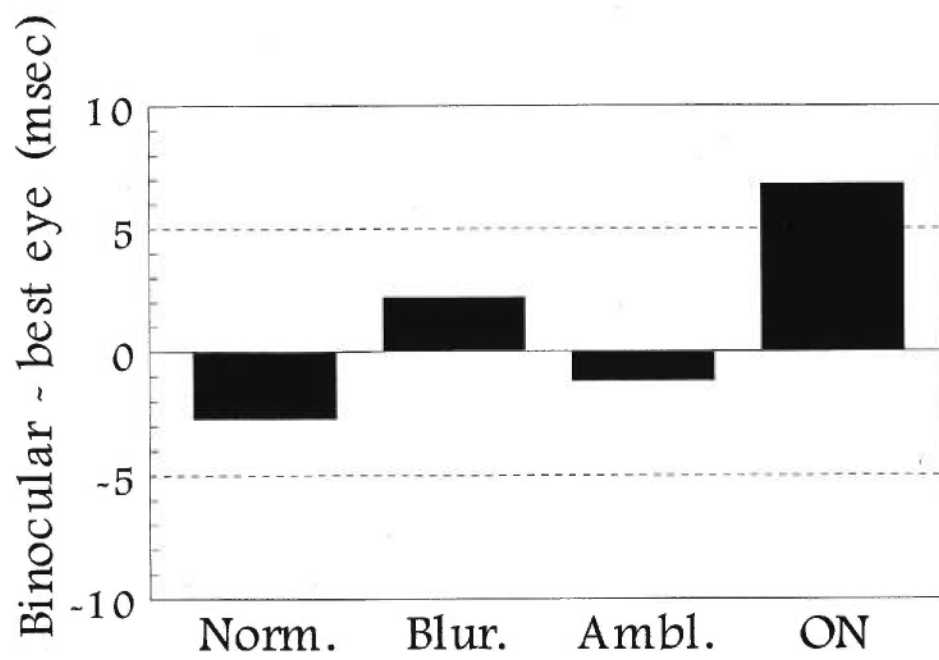


FIGURE 3





*CHAPITRE II*

Article #2

“Pattern VEP and reaction time measures of  
retinocortical timing in amblyopia”

## Pattern VEP and Reaction Time Measures of Retino-cortical Timing in Amblyopia

MICHELLE McKERRAL,<sup>1,2</sup> ROBERT C. POLOMENO,<sup>2</sup> FRANCO LEPORÉ,<sup>1</sup>  
PIERRE LACHAPELLE,<sup>1, 2,\*</sup>

Key words: Pattern reversal visual evoked potential (PVEP), motor reaction time (RT), amblyopia, strabismus, anisometropia, retinocortical conduction time

Animal classification: Human

Running head: PVEP and RT in amblyopia

This work was supported by the Medical Research Council of Canada (grant MT12153 to P.L.), by the "Fonds pour la Formation de Chercheurs et l'Aide à la Recherche" ("FCAR-Centre" grant to the GRENE, and 1996-97 scholarship to M.M.) and by the National Science and Engineering Research Council of Canada (1994-96 scholarship to M.M.).

Soumis à: *Vision Research*, juillet 1997

Last revision: June 30, 1997

---

<sup>1</sup> Groupe de Recherche en Neuropsychologie Expérimentale (GRENE), Département de Psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.

<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, McGill University-Montreal Children's Hospital Research Institute, 2300 Tupper Street, Montréal, Québec, Canada H3H 1P3 [Email mdpl@musica.mcgill.ca].

\*To whom all correspondence should be addressed.

## ABSTRACT

With the use of the pattern reversal visual evoked potential (PVEP) and the motor reaction time (RT), we sought to differentiate anisometropic amblyopia (AA) from strabismic amblyopia (SA) on the basis of the retinocortical conduction time. Our results show that while the PVEP peak time in SA and AA was significantly delayed, it could not distinguish the two types of amblyopia. In contrast, the RT was significantly longer than normal in SA but not in AA, and a significant interocular RT increment was found only in SA. Our findings thus show that it is possible to distinguish strabismic from anisometropic amblyopes with the RT. Furthermore, the fact that both measures are delayed in strabismics while only the PVEP is affected in anisometropes suggests that the neural insult at the origin of SA would be more severe than that leading to AA. Our results bring support to the contention that the two types of amblyopia represent different neural abnormalities and, more specifically, to studies suggesting that magnocellular and parvocellular visual pathways would be affected to different extents in AA and SA.

## INTRODUCTION

Functional amblyopia, which is known to develop during the first months of post-natal life, that is during the “critical period” of visual maturation (Demer, 1993; Horton & Stryker, 1993; von Noorden, 1973), is the most frequent cause of poor visual function in children, its incidence being approximately 1% to 4% of the general population (Regan, 1989; von Noorden, 1985). It often affects one eye, sometimes both, and has negative impacts on visual acuity, contrast sensitivity and binocular vision for which no organic cause can be identified on ophthalmological examination (Hess & Holliday, 1992; Levi & Klein, 1992; McKerral, Lachapelle, Tremblay, Polomeno, Roy, Beneish & Leporé, 1996; Odom, 1991; Rubin & Nelson, 1993; von Noorden, 1985).

The primary causes of functional amblyopia are anisometropia, which is identified as a difference between the refractive power of the two eyes, and strabismus, where the visual axis of one eye is misaligned compared to the other (Regan, 1989; von Noorden, 1967). These defects render the affected eye less efficient in its competition with the other eye to develop neural connections in the visual cortex (Demer, 1993; von Noorden, 1973). Thus, as demonstrated with the pioneering work of Hubel and Wiesel, when the integrity of the retinal image is

compromised, as it is the case in amblyopia, the number of cortical neurons responding to the amblyopic eye is much smaller than that driven by the unaffected eye (Hubel & Wiesel, 1965; Hubel, Wiesel & LeVay, 1977; Wiesel & Hubel, 1963). Functional cerebral imagery has also demonstrated a lower level of cortical activity following stimulation of the amblyopic eye compared to the normal eye (Demer, 1993).

It has been suggested that anisometropic amblyopia (AA) and strabismic amblyopia (SA) do not originate from a common pathophysiological process. Some have argued that SA would be caused mainly by abnormal binocular interactions, since before the development of amblyopia the deviated eye can receive a clear image under monocular viewing, while AA would result from form deprivation as well as abnormal binocular interactions (von Noorden, 1985). Others have hypothesized that the dysfunction in SA is limited to central vision, while the entire visual field is involved in AA (Abdolvahab-Emminger & Sireteanu, 1993; Campos, Prampolini & Gulli, 1984; Hess & Pointer, 1985). However, it has also been suggested that the distinction between AA and SA may be a matter of severity of magnocellular or parvocellular pathway defects, SA producing qualitatively similar but quantitatively more severe deficits than AA (Tychsen, 1992; Movshon, Eggers & Gizzi, 1987).

In monocular amblyopia in general, the functional discrepancy between the two eyes, which is much greater when spatial as opposed to luminance information is concerned (Levi & Manny, 1982), can be evidenced both electrophysiologically and psychophysically. It is usually evidenced in the pattern visual evoked potential (PVEP) response with a reduced P1 wave amplitude (Arden, Barnard & Mushin, 1974; Beneish, Lachapelle, Polomeno & Lake, 1990; Friendly, Weiss, Barnet, Saumweber & Walker, 1986) and a lengthening of its peak time (Sokol, 1980; Wanger & Nilsson, 1980). It has also been shown with the motor reaction time (RT), that the time taken to detect the stimulus is longer for the amblyopic eye than it is for the unaffected eye (Chelazzi, Marzi, Panozzo, Pasqualini, Tassinari & Tomazzoli, 1988; Hamasaki & Flynn, 1981).

However, more specifically, studies which compared AA and SA using electrophysiological or psychophysical methods have yielded mixed results. For example, interocular PVEP amplitude differences have been shown to be larger in anisometropic than in strabismic amblyopes (Beneish *et al.*, 1990), while positional accuracy studies have revealed that spatial judgments are less precise in SA than in AA (Levi, 1988). Furthermore, to our knowledge, there are no previous reports of a comparative investigation using both electrophysiological and psychophysical techniques to evaluate the same aspect of visual

function in the types of amblyopia in question. The purpose of our study was therefore to study AA and SA with the PVEP and the RT, using comparable stimulus parameters, to see if we could distinguish these two forms of amblyopia on the basis of the retinocortical conduction time.

## SUBJECTS AND METHODS

### Subjects and recording procedure:

PVEP and RT measurements were obtained from 9 normal subjects, all of whom had best corrected visual acuities of 20/20, and in 8 anisometric and 7 strabismic amblyopes (all monocular amblyopia). As reported in *Table 1*, the mean and range of the visual acuities of the affected eyes were comparable in the two amblyopic groups, and vision in the normal eye was 20/20. Also, the mean age of the subjects was comparable across the three groups. A signed informed consent was obtained from all subjects after the nature of the study had been fully explained.

... Approximate position for *Table 1* ...

Monocular full-field PVEPs were obtained to the reversal of a checkerboard screen (Grass model 10 visual pattern generator)

displayed on a black and white monitor measuring 24° horizontally by 18° vertically which was positioned 1.14 meters away from the subject (McKerral, Lachapelle & Benoit, 1992; McKerral *et al.*, 1996b). Check sizes of 0.5° and 0.25° of visual angle were tested at 83% contrast and stimulus luminance was held constant at 30 cd/m<sup>2</sup> across conditions. The temporal frequency was set at 1.36 reversals/second and PVEP samplings were performed at each reversal. Subjects were instructed to fixate, at all times, a small red dot placed in the center of the screen and ocular stability was monitored. A standard electrode montage was used to record the PVEP, with the active electrode placed at Oz and reference and ground clipped to the earlobes (Grass silver cup electrodes). Electrode impedance was kept below 5 k $\Omega$  (Grass electrode impedance meter, model EZM5). The PVEP signals were obtained within a 1-100 Hz bandwidth and amplified 50,000 times during 500 milliseconds epochs. A typical PVEP tracing, which represents an average of 100 responses, obtained from a normal subject is shown in *Fig. 1* (top).

... Approximate position for *Figure 1* ...

RTs were evoked to checks of 1° and 0.25° in size, 83% contrast, presented centrally on a monitor (Sony model PVM 1910) positioned at 57 cm in front of the subjects. Subjects were instructed to signal the detection of the stimuli by pressing a manual switch which was linked to an IBM-compatible computer equipped with specially designed



software (McKerral, Lachapelle & Benoit, 1992; Roy, Lachapelle, Polomeno, Frigon & Leporé, 1994) which not only performed the data acquisition, but also controlled the stimulus duration (32 ms) and the inter-stimulus interval (varying from 1-2 seconds to avoid anticipation). A total of 100 RTs were collected in blocks of 25 for each stimulus condition. A typical normal RT distribution is illustrated in *Fig. 1* (bottom).

#### Data analysis:

The peak time of the P1 wave of the FVEP was measured from reversal onset (at 0 ms) to peak and group means along with their standard errors (S.E.M.) were calculated for each stimulus condition. As for the RT, responses faster than 140 ms or slower than 500 ms were rejected on the grounds of anticipatory responses or due to fatigue, but were re-tested so that a total of 100 valid RTs were obtained for each stimulus condition. The software then calculated the mean group RTs and their standard errors for each condition. Data for the 0.25° stimuli were obtained from both eyes of amblyopic subjects, while that for the larger stimuli were obtained from amblyopic eyes and from the preferred eye of normal subjects. Statistical analyses were performed with repeated measures ANOVAs and paired Student t-tests when applicable.

## RESULTS

Since all our amblyopic subjects were monocular amblyopes, we compared the responses evoked from their unaffected eye with that obtained from the preferred eye of normal subjects to the  $0.25^\circ$  checks and found no significant ( $p > 0.05$ ) difference in PVEP peak time or in RT (*Fig. 2*), thus confirming the normalcy of the non-amblyopic eyes, a finding which permitted inter-group comparisons.

... Approximate position for *Figure 2* ...

Representative PVEP recordings and RT measurements obtained from one normal subject (Norm.), one anisometric amblyope (Aniso.) and one strabismic amblyope (Strab.) to large and small checks are shown in *Fig. 3*. Mean group results are graphically reported in *Fig. 4*. Intra-group analyses show that for all three groups there is a significant ( $p < 0.05$ ) increase in the peak time of the PVEP as well as in the RT with increasing spatial frequency. Inter-group comparisons demonstrate that: 1- PVEP peak times for large and small checks are significantly ( $p < 0.05$ ) longer than normal in AA and SA; 2- RT measurements obtained in AA with both check sizes are not significantly ( $p > 0.05$ ) different from normal; 3- there is a trend for strabismic amblyopes to show longer RTs to  $1^\circ$  checks, a finding which is confirmed with the

data obtained with the 0.25° checks, where the RT in SA is significantly ( $p < 0.05$ ) slower than normal.

... Approximate position for *Figures 3 and 4* ...

Furthermore, as graphically illustrated in *Fig. 5*, the magnitude of the interocular differences obtained with the 0.25° checks further distinguish the two amblyopic groups in that while in AA and SA there is no significant ( $p > 0.05$ ) interocular difference in PVEP timing, there is a marked interocular RT timing difference which is significantly ( $p < 0.05$ ) larger in SA.

... Approximate position for *Figure 5* ...

## DISCUSSION

Our results show that the effect of check size on the PVEPs and RTs obtained from normal subjects, anisometric amblyopes and strabismic amblyopes is comparable in that their timing is similarly lengthened with increasing spatial frequency. These findings in normal subjects are compatible with those of previous studies which showed, over the same spatial frequency range as that used in the present study, longer PVEP peak times (Kurita-Tashima, Tobimatsu, Nakayama-Hiromatsu & Kato, 1991; McKerral, Lachapelle, Leporé & Polomeno,

1996; Rimmer, Iragui, Klauber & Katz, 1989) and manual response times (Felipe, Buades & Artigas, 1993; McKerral *et al.*, 1996a; Parker & Dutch, 1987) with progressively smaller checks. As for the effect of spatial frequency in human amblyopia, a gradual increase in PVEP P1 wave peak times have been previously demonstrated with progressively higher spatial frequencies (Sokol, 1983), a finding that was also recently confirmed in a cat model of unilateral esotropia (Yin, Li, Pei, Vaegan & Fang, 1994).

As schematically represented in *Table 2*, a comparative analysis of the PVEP and RT reveals that the PVEP timing is significantly delayed in AA and SA, and consequently it cannot be used to differentiate these two forms of amblyopia. In contrast, the RT is significantly longer than normal in SA but not in AA, and a significant interocular timing increment was found only with RTs obtained from strabismic amblyopes (*Fig. 5*). Given that both the PVEP timing and the RT are affected in SA subjects while only the PVEP timing is delayed in AA subjects, our results would suggest that the neural insult leading to SA

... Approximate position for *Table 2* ...

is more severe than that causing AA. The above thus bring further support to the contention that AA and SA represent different neural abnormalities (von Noorden, 1985) which could result from a difference in severity of the magnocellular or parvocellular pathway

deficits (Movshon *et al.*, 1987). Supportive of the latter claim are results obtained from monkey experiments which showed that induced AA produced a diminished response from cortical parvocellular neurons (i.e. to high spatial frequency stimuli) (Kiorpes, Boothe, Hendrickson, Movshon, Eggers & Gizzi, 1987; Movshon *et al.*, 1987), while surgically induced strabismus not only resulted in more severe parvocellular deficits than those evidenced in AA, but also important magnocellular abnormalities (i.e. in the discrimination of stimulus motion direction) (Tychsen, 1992).

Taken together, the RT differences that we demonstrate between strabismic and anisometropic amblyopes for the  $0.25^\circ$  checks, but not for larger stimuli, could reflect the greater image uncorrelation (i.e. parvocellular deficit) which has been shown in SA compared to AA (Tychsen, 1992; Movshon *et al.*, 1987). Furthermore, it was recently shown that there exists, in cats with SA, a reduced synchronization in the neural responses of the primary visual cortex, particularly to stimuli of high spatial frequency (Roelfsema, König, Engel, Sireteanu & Singer, 1994). This deficit in firing synchronicity between cells corresponding to the amblyopic eye, by further reducing the efficacy of the response, could also account for the larger interocular RT increment that we obtained in SA.

Why is it that a difference between AA and SA could only be evidenced with RT and not PVEP measurements? In a previous study (McKerral *et al.*, 1996a), we showed that in normals the PVEP and RT responses were differently affected by the spatial frequency of the stimulus, the peak time and amplitude of the PVEP yielding a spatial frequency tuning (i.e. fastest response at 0.5°) while the timing of the RT measurements increased progressively as the spatial frequency was augmented. These findings suggested that the PVEP and the RT were differently mediated by the retinocortical pathways. Similarly, the PVEP-RT discrepancy that we are now reporting to distinguish AA and SA might also reflect a functional difference in the neural generators at the origin of these two measures of retinocortical conduction time.

It has been shown that the amplitudes of macropotentials are increased when the neural responses are more synchronized (Mitzdorf, 1985), a finding which has led others to hypothesize that the reduction in the amplitude of evoked potentials, which is characteristic of amblyopia, could be due to a desynchronization in the firing of those cells which would normally receive their main input from the amblyopic eye (Roelfsema *et al.*, 1994). These authors also demonstrated that the timing of neural response synchronization correlates better with amblyopic perceptual deficits than do amplitude response characteristics (Roelfsema *et al.*, 1994). Consequently, the

delayed PVEP timing that we measured in AA and SA for both 0.5° and 0.25° could directly reflect a desynchronization in the firing of cortical cells fed by the amblyopic eye, and thus be more affected than the RT measure, since it (i.e. the PVEP) is obtained directly at the level of the visual cortex.

On the other hand, as previously suggested (McKerral *et al.*, 1996a), the reported differences between the two measures could also suggest that the PVEP and the RT recruit contributions from specific but different portions of the visual neural population. The RT task, as compared to the VEP, involves the conscious detection of the stimulus in order for a response to be produced. Furthermore, during the experimental sessions, some of our subjects reported a subjective impression that the stimulus was moving, suggesting that the RT could have been initiated following the perception of movement of the stimulus.

Consequently, our results could also suggest that those neurons involved in the detection of motion (i.e. M pathway) contribute more to the RT, while neurons involved in generating the PVEP would be more closely linked to the pattern processing system (i.e. P pathway) as previously suggested by others (Kubová, Kuba, Spekreijse & Blakemore, 1995). Thus our findings, in showing that the RT in SA is significantly

slower than normal while it is like normal in AA, could also indicate that magnocellular neurons are more impaired in strabismic amblyopes (Tychsen, 1992).



## REFERENCES

- Abdolvahab-Emminger, H. & Sireteanu, R. (1993). Residual visual properties in human amblyopia after monocular deprivation in early life. *Clinical Vision Sciences*, *8*, 263-279.
- Arden, G.B., Barnard, W.M. & Mushin, A.S. (1974). Visually evoked responses in amblyopia. *British Journal of Ophthalmology*, *58*, 183-192.
- Beneish, R., Lachapelle, P., Polomeno, R.C. & Lake, N. (1990). Pattern VEP differences in strabismic and anisometropic amblyopia. *Clinical Vision Sciences*, *5*, 271-283.
- Campos, C.E., Prampolini, M.L. & Gulli, R. (1984). Contrast-sensitivity differences between strabismic and anisometropic amblyopia: objective correlate by means of visual evoked responses. *Documenta Ophthalmologica*, *58*, 45-50.
- Chelazzi, L., Marzi, C.A., Panozzo, G., Pasqualini, N., Tassinari, G. & Tomazzoli, L. (1988). Hemiretinal differences in speed of light detection in esotropic amblyopes. *Vision Research*, *28*, 95-104.
- Demer, J.L. (1993). Positron emission tomographic studies of cortical function in human amblyopia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *17*, 469-476.

- Felipe, A., Buades, M.J. & Artigas, J.M. (1993). Influence of the contrast sensitivity function on the reaction time. *Vision Research*, *33*, 2461-2466.
- Friendly, D.S., Weiss, I.P., Barnet, A.B., Saumweber, R. & Walker, J.A. (1986). Pattern-reversal visual-evoked potentials in the diagnosis of amblyopia in children. *American Journal of Ophthalmology*, *102*, 329-339.
- Hamasaki, D.I. & Flynn, J.T. (1981). Amblyopic eyes have longer reaction times. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *21*, 846-853.
- Hess, R.F. & Holliday, I.E. (1992). The spatial localization deficit in amblyopia. *Vision Research*, *32*, 1319-1339.
- Hess, R.F. & Pointer, J.S. (1985). Differences in the neural basis of human amblyopia: the distribution of the anomaly across the visual field. *Vision Research*, *25*, 1577-1594.
- Horton, J.C. & Stryker, M.P. (1993). Amblyopia induced by anisometropia without shrinkage of ocular dominance columns in human striate cortex. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, *90*, 5494-5498.
- Hubel, D.H. & Wiesel, T.N. (1965). Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *Journal of Neurophysiology*, *28*, 1041-1059.

- Hubel, D.H., Wiesel, T.N. & LeVay, S. (1977). Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society London, Series B*, 278, 377-409.
- Kiorpes, L., Boothe, R.G., Hendrickson, A.E., Movshon, J.A., Eggers, H.M. & Gizzi, M.S. (1987). Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. I. Behavioral observations. *Journal of Neuroscience*, 7, 1318- 1326.
- Kurita-Tashima, S., Tobimatsu, S., Nakayama-Hiromatsu, M. & Kato, M. (1991). Effect of check size on the pattern reversal visual evoked potential. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 80, 161-166.
- Levi, D.M. (1988). The Glenn A. Frey award lecture: the "spatial grain" of the amblyopic visual system. *American Journal of Optometry & Physiological Optics*, 65, 767-786.
- Levi, D.M. & Klein, S.A. (1992). The role of local contrast in the visual deficits of humans with naturally occurring amblyopia. *Neuroscience Letters*, 135, 63-66.
- Levi, D.M. & Klein, S.A. (1985). Vernier acuity, crowding and amblyopia. *Vision Research*, 25, 979-991.
- Levi, D.M. & Manny, R.E. (1982). The pathophysiology of amblyopia: electrophysiological studies. *Annals of the New York Academy of Science*, 243-263.

- McKerral, M., Lachapelle, P. & Benoit, J. (1992). Comparative effects of luminance and scatter on the pattern visual evoked potential and eye-hand reaction time. *Documenta Ophthalmologica*, 79, 177-185.
- McKerral, M., Lachapelle, P., Leporé, F. & Polomeno, R.C. (1996a). Functional evaluation of retinocortical pathways in normal humans. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 37, S447.
- McKerral, M., Lachapelle, P., Tremblay, F., Polomeno, R.C., Roy, M.-S., Beneish, R. & Leporé, F. (1996b). Monocular contribution to the peak time of the binocular pattern visual evoked potential. *Documenta Ophthalmologica*, 91, 181-193.
- Mitzdorf, U. (1985). Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigations of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiological Review*, 65, 37-100.
- Movshon, J.A., Eggers, H.M., Gizzi, M.S. (1987). Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. III. Physiological observations. *Journal of Neuroscience*, 7, 1340-1351.
- Odom, J.V. (1991). Amblyopia and clinical electrophysiology. In Heckenlively, J.R. & Arden, G.B. (Eds), *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision* (pp. 589-593). St-Louis: Mosby Year Book, Inc.
- Parker, D.M. & Dutch, S. (1987). Perceptual latency and spatial frequency. *Vision Research*, 27, 1279-1283.

- Regan, D. (1989). Clinical applications of visual evoked potentials. In Regan, D. (Ed.), *Human brain electrophysiology* (pp. 507-554). New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc.
- Rimmer, S., Iragui, V., Klauber, M.R. & Katz, B. (1989). Retinocortical time exhibits spatial selectivity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *30*, 2045-2049.
- Roelfsema, P.R., König, P., Engel, A.K., Sireteanu, R. & Singer, W. (1994). Reduced synchronization in the visual cortex of cats with strabismic amblyopia. *European Journal of Neuroscience*, *6*, 1645-1655.
- Roy, M.-S., Lachapelle, P., Polomeno, R.C., Frigon, J.Y. & Leporé, F. (1994). Human strabismus: Evaluation of the inter-hemispheric transfer time and hemiretinal deficits, using a reaction time task. *Behavioral Brain Research*, *62*, 63-70.
- Rubin, S.E. & Nelson, L.B. (1993). Amblyopia, diagnosis and management. *Pediatric Ophthalmology*, *40*, 727-735.
- Sokol, S. (1980). Pattern visual evoked potentials: their use in pediatric ophthalmology. In Sokol, S. (Ed.), *Electrophysiology and psychophysics: Their use in ophthalmic diagnosis* (pp. 251-268). Boston: Little Brown.
- Sokol, S. (1983). Abnormal evoked potential latencies in amblyopia. *British Journal of Ophthalmology*, *67*, 310-314.

- Tychsen, L. (1992). Binocular vision. In Hart W.H., Jr. (Ed.), *Adler's physiology of the eye, 9<sup>th</sup> ed.* (pp. 773-853). St. Louis: Mosby-Year Book, Inc.
- von Noorden, G.K. (1967). Classification of amblyopia. *American Journal of Ophthalmology, 63*, 238-244.
- von Noorden, G.K. (1973). Experimental amblyopia in monkeys. Further behavioral observations and clinical evaluations. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 12*, 721-726.
- von Noorden, G.K. (1985). Amblyopia: A multidisciplinary approach. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 26*, 1704-1716.
- Wanger, P. & Nilsson, B.Y. (1980). Visual evoked responses to pattern-reversal stimulation in childhood amblyopia. *Acta Ophthalmologica, 58*, 697-706.
- Wiesel, T.N. & Hubel, D.H. (1963). Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *Journal of Neurophysiology, 26*, 1003-1017.
- Yin, Z.-Q., Li, C.-Y., Pei, X., Vaegan & Fang, Q.-X. (1994). Development of pattern VEP spatial resolution in kittens with unilateral esotropia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 35*, 626-634.

TABLE 1

Means and ranges for age (yrs) and visual acuity for the normal and amblyopic subjects.

	Age (yrs)	Visual acuity	
		Normal eye	Amblyopic eye
Normals (n= 9)	28 (20-41)	20/20 ---	--- ---
Anisometropes (n= 8)	22 (13-46)	20/20 ---	20/79 (20/30-20/200)
Strabismics (n= 7)	20 (14-31)	20/20 ---	20/74 (20/30-20/200)

TABLE 2

Summary of findings.

	RT		PVEP	
	1°	0.25°	0.5°	0.25°
Anisometropic amblyopes	N	N	D	D
Strabismic amblyopes	→D	D	D	D

N= normal; →D: tendency towards delay; D= significant delay.



## LEGENDS FOR ILLUSTRATIONS

Figure 1

Typical examples of a PVEP with its major positive component, P1 (top), and a RT histogram (bottom) obtained from a normal subject. Calibration: PVEP: 5  $\mu$ Volts; RT: 5 responses.

Figure 2

Comparison of mean group PVEP peak times and RT measurements (in ms + 1 S.E.M.) evoked to 0.25° checks obtained from normal subjects (N) and from the non-amblyopic eyes of anisometropic (AA) and strabismic (SA) amblyopes.

Figure 3

Representative PVEP waves and RT values (indicated by vertical arrows) obtained from one normal subject (Norm.), one anisometropic amblyope (Aniso.) and one strabismic amblyope (Strab.) to large and small checks (left and right columns respectively).

Figure 4

Mean group PVEP peak time and RT data (in ms + 1 S.E.M.) collected from normal subjects (N) and from the affected eye of anisometropic (AA) and strabismic (SA) amblyopes for both large and

small checks (black bars= normals; cross-hatched bars= AA; gray bars= SA). Asterix indicate statistically significant differences. °= degrees of visual angle.

Figure 5

Comparison of PVEP and RT interocular timing differences (in ms + 1 S.E.M.) measured in anisometropic amblyopes (AA: black bars) and strabismic amblyopes (SA: cross-hatched bars) for 0.25° checks. Asterix indicate statistically significant differences. °= degrees of visual angle.

FIGURE 1

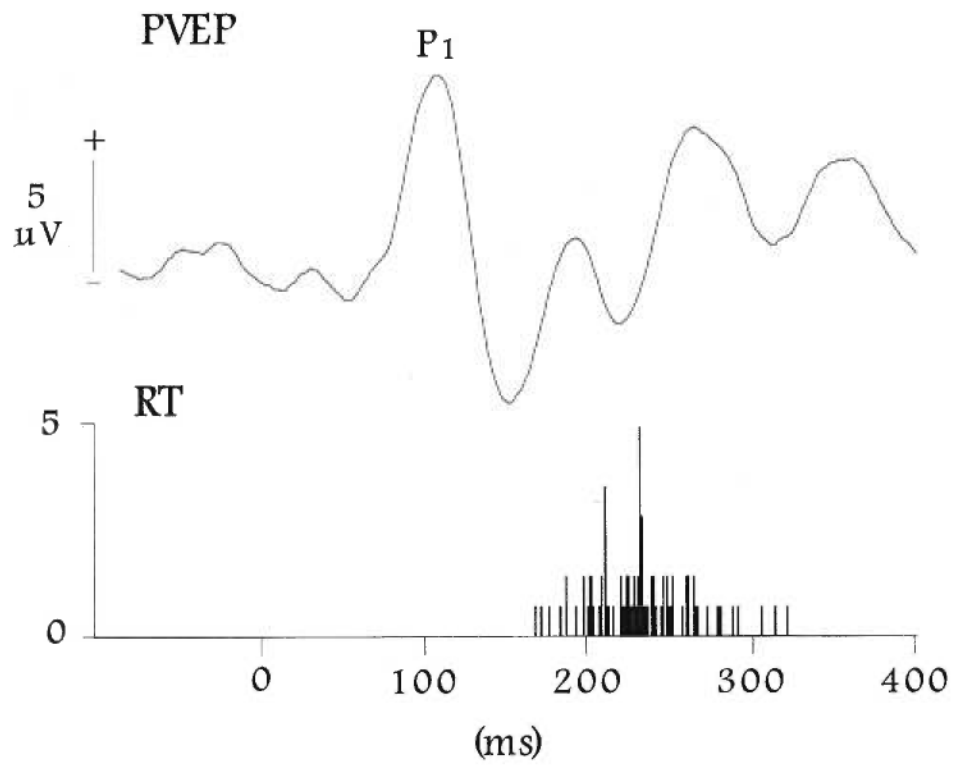


FIGURE 2

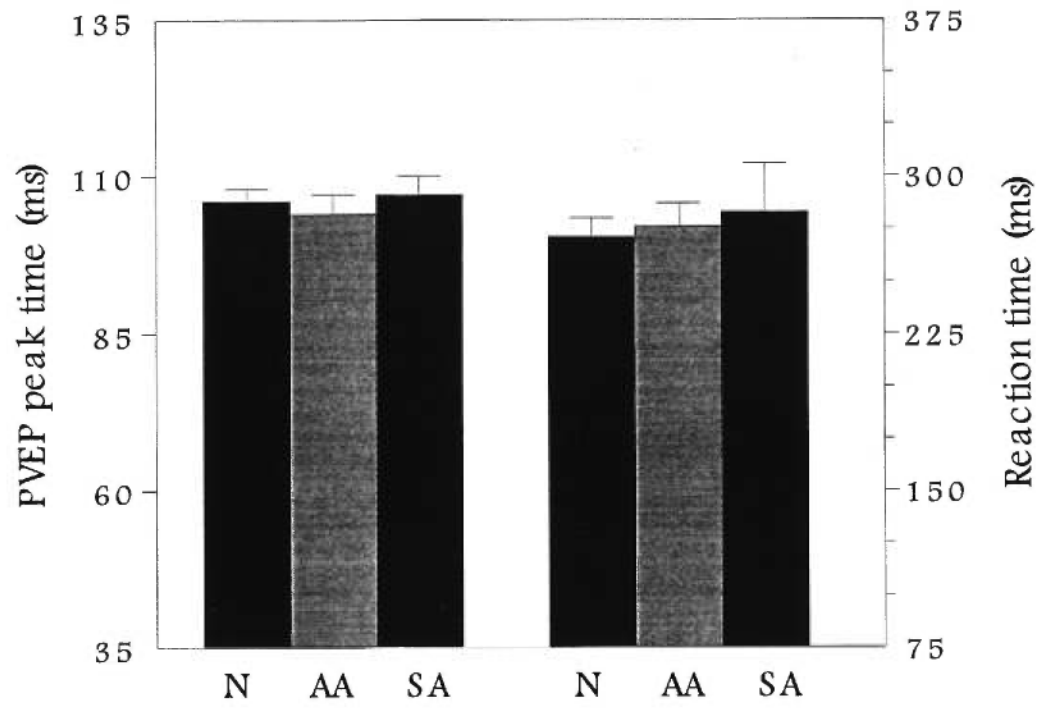


FIGURE 3

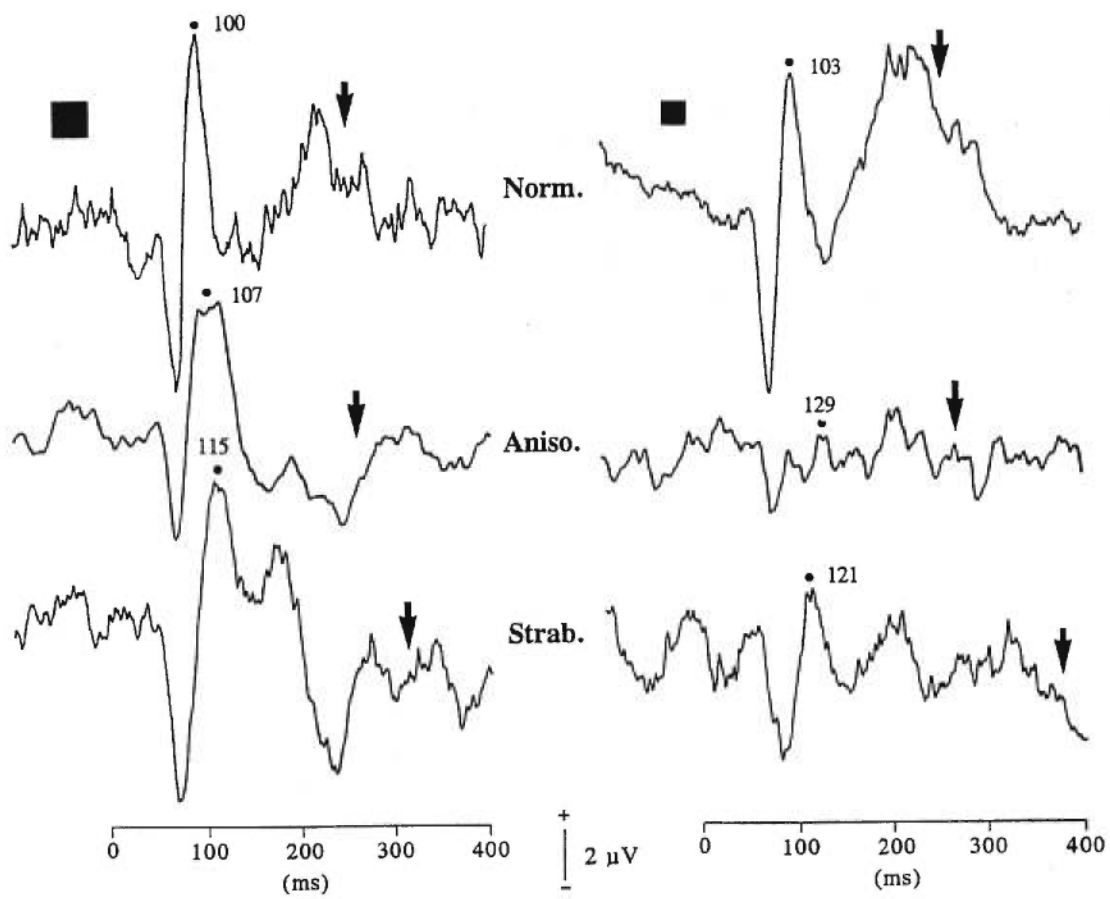


FIGURE 4

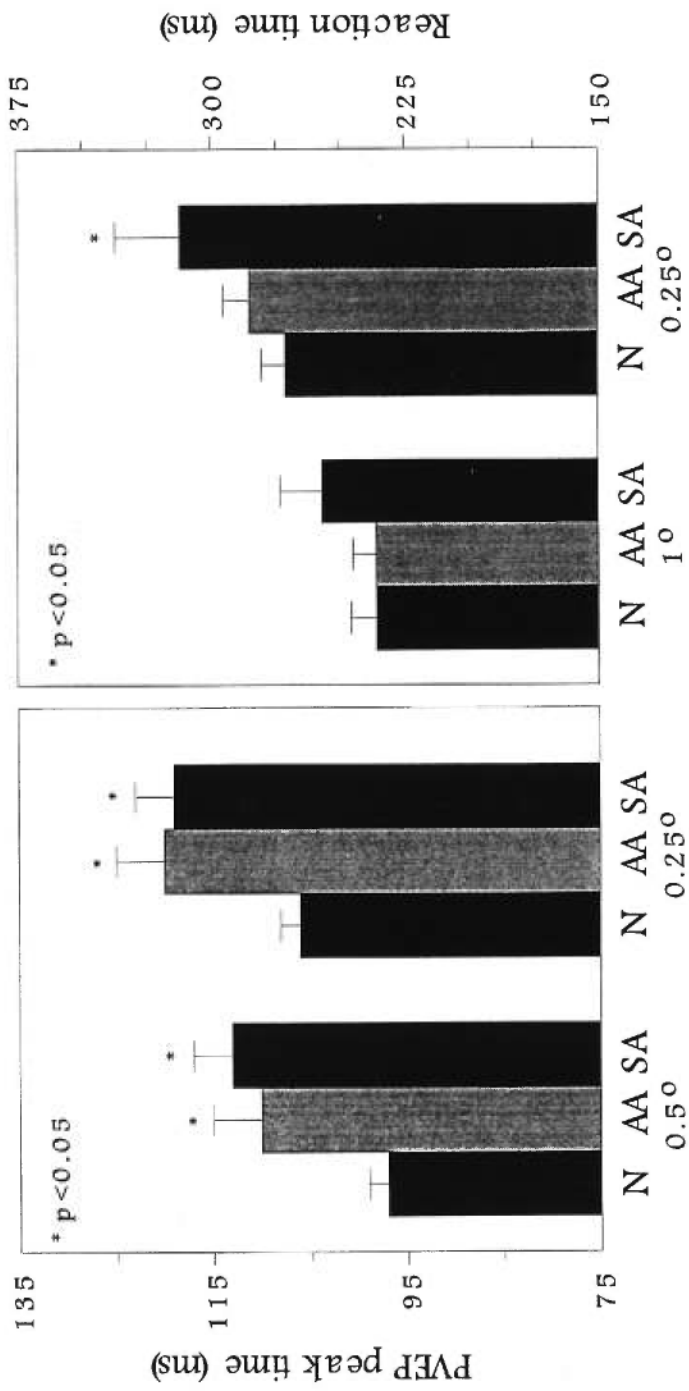
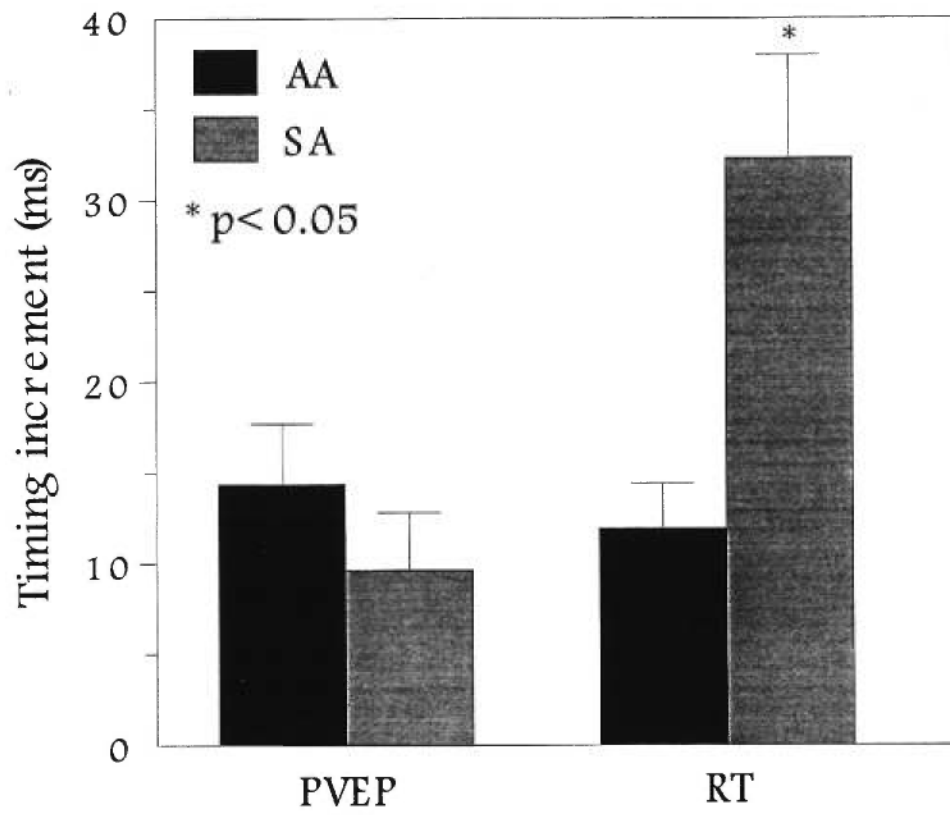


FIGURE 5



*CHAPITRE III*

Article #3

“Hemiretinal contribution to the timing of the  
full-field PVEP as determined with  
the motor reaction time”



## Hemiretinal Contribution to the Timing of the Full-Field PVEP as Determined with the Motor Reaction Time

MICHELLE MCKERRAL,<sup>1,2</sup> MARIE-SYLVIE ROY,<sup>3</sup> JULIE BENOIT,<sup>2</sup>  
FRANCO LEPORÉ,<sup>1</sup> PIERRE LACHAPELLE,<sup>2,1,\*</sup>

Key words: Pattern reversal visual evoked potential (PVEP), Motor reaction time (RT), Checkerboard, Luminance, Retina

Animal classification: Human

Running head: Hemiretinal contribution to the PVEP

This work was supported by the Medical Research Council of Canada (grant MT12153 to P.L.), by the "Fonds pour la Formation de Chercheurs et l'Aide à la Recherche" ("FCAR-Centre" grant to the GRENE and 1996-97 scholarship to M.M.) and by the National Science and Engineering Research Council of Canada (1994-96 scholarship to M.M.).

Publié dans: *Vision Research*, 37, 3193-3199, 1997

Last revision: November 4, 1996

---

<sup>1</sup>Groupe de Recherche en Neuropsychologie Expérimentale (GRENE), Dép. de Psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.

<sup>2</sup>Dept. of Ophthalmology, McGill University-Montreal Children's Hospital Research Institute, 2300 Tupper Street, Montreal, Quebec, Canada H3H 1P3 [*Email* mdpl@musica.mcgill.ca].

<sup>3</sup>Dép. d'Ophthalmologie, Hôpital Ste-Justine, 3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Québec, Canada H3T 1C5.

\*To whom all correspondence should be addressed.

## ABSTRACT

With the use of the simple motor reaction time (RT), we examined the contribution of the hemiretinas to the timing of the pattern reversal visual evoked potential (PVEP). RTs were obtained to the reversal of a progressively dimmer check falling either on the central, nasal, temporal, superior or inferior retina. Results were correlated with the peak time of the P1 wave evoked to the reversal of the entire checkerboard stimulus to the same luminance conditions as that used to generate the RT measurements. Our results clearly indicate that the time taken to trigger a manual response depends not only on the luminance of the stimulus, but also on where it falls on the retina. Comparing the above data with the peak time of the PVEP obtained to the reversal of the entire screen indicates that at brighter luminance the peak time of the P1 wave correlates with that measured from the most central retina, while at dimmer intensities it correlates with the mathematical average of all the retinal locations tested.

## INTRODUCTION

The visual evoked potential (VEP) identifies the biopotential recorded at the level of the visual cortex in response to a photic stimulus. The P1 wave, which is the most prominent component of the VEP, is thought to mostly represent neural activity generated by the central part of the retina (Sokol, 1976). The latter is not only due to the fact that the exposed surface of the visual cortex, that closer to the recording scalp electrodes, receives its inputs from the central retina, but also to the central retina being over-represented at the cortical level (e.g. cortical magnification factor) (Perry & Cowey, 1985; Sokol, 1976; Wässle, Grünert, Röhrenbeck & Boycott, 1990). Since the ability for fine spatial resolution is known to be subserved by cells in the central retina (DeMonasterio & Gouras, 1975; DeYoe & Van Essen, 1988), use of a pattern stimulus such as a checkerboard will further enhance the contribution of the central retina to the genesis of the VEP signal. Furthermore, unlike diffuse flashes, the stimulus used to generate the pattern VEP (PVEP) response is usually limited to about 20° of visual angle; consequently, under central fixation the PVEP response reflects, at most, the activation of a 10° square area of retina centered on the fovea (Sokol, 1976; Tychsen, 1992).

Despite this limitation, the retina cannot be thought of as a homogeneous tissue. Histological studies of monkey (Curcio, Sloan, Packer, Hendrickson & Kalina, 1987; Perry & Cowey, 1985) and human (Curcio & Allen, 1990; Curcio, Sloan, Kalina & Hendrickson, 1990; Curcio *et al.*, 1987) retinas have shown that the concentration of rods and cones varies with eccentricity and a similar relationship was also shown to exist for the retinal ganglion cells. The concentration of photoreceptors and ganglion cells is larger in the nasal retina than it is in the temporal one and this difference increases with eccentricity, suggesting that the two hemiretinas may not contribute equally to the timing of the PVEP response. Supportive of the above claim are results obtained with the simple motor reaction time (RT), a psychophysical method used to measure perceptual latency. Previous studies have shown a progressive increase in RT with eccentricity and for the same position, stimuli falling on the nasal retina always triggered faster RTs than those falling on the temporal one (Chelazzi, Marzi, Panozzo, Pasqualini, Tassinari & Tomazzoli, 1988; Payne, 1966; Rains, 1963; Roy, Lachapelle, Polomeno, Frigon & Leporé, 1994). This naso-temporal RT difference was also shown to be enhanced when progressively dimmer stimuli were used (Rains, 1963).

The purpose of this study was thus to investigate which of the following best explains the timing of the PVEP: 1) is it the most rapid

retinal region that determines the peak time of the PVEP?; 2) or does each region exert a similar contribution? In order to investigate the above, we examined the contribution of selected retinal locations to the peak time of the P1 wave of the PVEP by comparing RTs evoked to a reversing check falling on the central, nasal, temporal, superior or inferior retina to the peak time of the P1 wave of the PVEP response evoked to the reversal of a full-field checkerboard stimulus. The luminance of the stimuli was decreased progressively and the resulting PVEP and RT timing modifications were compared.

## SUBJECTS AND METHODS

Monocular full-field PVEPs and simple eye-hand RTs, evoked from five different retinal eccentricities, were obtained from five normal subjects aged 19-31 years old, all of whom had best corrected visual acuities of 20/20. A signed informed consent was obtained from all subjects after the nature of the study had been fully explained.

The stimulus used to evoke the PVEP and RT responses was a standard checkerboard generated by a Grass model 10 visual pattern generator and displayed on a black and white monitor positioned 1.14 meters from the subjects. The stimulus field covered 24° horizontal by

18° vertical. PVEPs and RTs were elicited monocularly from the preferred eye and the other eye was occluded with a black patch to which the subjects were equally adapted prior to initiation of testing sessions. The subjects were instructed to fixate a central fixation point (red light-emitting diode) in order to ascertain that the expected retinal positions would be stimulated accurately. Ocular stability was verified visually by the experimenter. In order to ascertain that all the data would be collected while the subjects were in optimal state of alertness, measurements were obtained in four different recording sessions (one for the PVEP and three for the RT) which occurred on different days. The check size used represented 30 minutes of arc of visual angle. Stimulus luminance was initially of 40 cd.m<sup>-2</sup> (unattenuated) and was reduced with the use of neutral density filters of 0.9, 1.8 or 2.7 log units. The contrast level remained constant (83%) with luminance attenuation. Right-handed subjects (n=4) had their right eye tested and responded with their right hand while the reverse was done for a left-handed subject. The results were statistically evaluated using repeated measures ANOVAs, and paired or unpaired Student t-tests when applicable.

#### Pattern visual evoked potential (PVEP):

Full-field PVEP signals were recorded with Grass silver cup electrodes pasted at O<sub>1</sub> and O<sub>2</sub> with reference and ground electrodes clipped to each earlobe. Electrode impedance was measured and kept

below 5 kW (Grass electrode impedance meter, model EZM5). The rate of reversal of the checkerboard was set at 1.36 reversals/second and the signal was amplified 10,000x (Grass P511 preamplifiers) within a 1-100 Hz bandwidth (6 dB of attenuation). An average of 200 reversals was obtained with a Nicolet Med-80 signal averager (dwell time: 500  $\mu$ sec; sweep time: 500 ms; prestimulus delay: 100 ms). A hard copy of the response was obtained with a Hewlett Packard 7010B x-y recorder and the waveforms were then stored on floppy disk (Nicolet Nic-299 disk storage unit) for further analysis. Since there was no significant difference (Pearson's correlation coefficient  $>0.98$ ;  $n= 514$  data points/signal) in amplitude, peak time and morphology between the PVEPs recorded from  $O_1$  and  $O_2$ , data analysis was performed on a waveform obtained by computer averaging the two signals (e.g.  $(O_1+O_2)/2$ ). The peak time of the P1 wave of the resulting PVEP was measured from reversal onset to peak.

#### Reaction time (RT):

The method used to collect the RT data was a modified version of that previously published by our laboratory (McKerral, Lachapelle & Benoit, 1992; Roy *et al.*, 1994). More specifically, simple motor RTs were evoked to the reversal of a single 30 minutes of arc check, with the remainder of the screen completely masked, located either at the center ( $0^\circ$  eccentricity) or nasal, temporal, superior or inferior extremities

(+12° or -12° on the horizontal meridian; +9° or -9° on the vertical meridian; outer edge of check at screen extremity) of the same checkerboard screen as that used to evoke the PVEP. Thus, the entire screen, except for one check, was covered with an opaque black filter. The subjects were instructed to signal the reversal of the check by pressing a manual switch, which emitted a 5 Volt signal to a computer equipped with a data acquisition software (Computerscope-Enhanced Graphics Acquisition and Analysis: EGAA, RC Electronics, Inc., Goleta, CA). The data were then graphically reported in the form of a post-stimulus time histogram (PSTH) where each vertical bar represents one or more RT response. The interstimulus interval varied between 1 and 2 seconds to avoid anticipation and a total of 100 RTs (in 2 blocks of 50) were collected for each eccentricity and luminance condition. RTs faster than 140 ms or slower than 400 ms, which accounted for less than 2% of the trials, were rejected on the grounds of anticipatory response or due to inattention (Roy *et al.*, 1994). The individual RT values, in milliseconds, were then transferred to a spreadsheet (Quattro Pro, Borland International, Inc., Scotts Valley, CA) and the mean RT values, along with their standard errors, were calculated.



## RESULTS

### Pattern visual evoked potential (PVEP):

Representative full-field PVEP responses recorded from two normal subjects are illustrated in *Figs 1A and B*. On average (*Table 1*), the peak time of the P1 wave increases from 97.2 ms (unattenuated) to 150 ms (at 2.7 log units of attenuation), and for each attenuation in the luminance of the stimulus there is a significant ( $p < .05$ ) increase in the timing of the PVEP P1 wave. As illustrated with the accompanying graph of *Fig. 1A*, a 0.9 log unit attenuation augments the peak time of P1 by 10 ms while a 2.7 log units attenuation increases by more than 50 ms. Similarly, for the subject illustrated in *Fig. 1B*, reducing the luminance of the stimulus by 0.9 and 2.7 log units lengthens the peak time of the P1 wave by 6 ms and 59 ms respectively. Group data (*Table 1*) reveal that, following a reduction in the luminance of the stimulus, the average timing increments of the P1 wave range from 8.6 ms (0.9 log unit) to 52.8 (2.7 log units).

... Approximate position for *Figure 1* and *Table 1* ...

### Reaction time (RT):

*Fig. 2* illustrates representative RT measurements obtained from the same subjects whose PVEPs are shown in *Fig. 1*. As clearly evidenced with the PSTHs (*A and B*) and the accompanying graphs (*C and D*), a

gradual reduction in the luminance of the stimulus causes a progressive increase in the RTs obtained from each retinal eccentricity tested. Group data (*Table 1*) shows that, for all retinal locations tested, each level of attenuation in the luminance of the stimulus yields a significant ( $p < .05$ ) increase in the RT. *Figs 2A* and *B* also further illustrate the high reproducibility of the RT data since, as shown with the PSTHs, there is little dispersion around the mean. Group data analyses (*Table 1*) further indicate that there is no significant ( $p > .05$ ) difference between the mean coefficients of variability, which ranged between 10.9% (central stimulus) and 14.5% (nasal stimulus).

... Approximate position for *Figure 2* ...

Group data also show that the central RT is significantly ( $p < .05$ ) faster than RTs obtained from more eccentric locations (e.g. nasal, temporal, superior, inferior) for each luminance level. Moreover, nasal RTs are always faster than temporal ones. As shown in *Table 1*, not only was this naso-temporal difference significant ( $p < .05$ ) at all luminance levels except for the 0 log unit of attenuation condition, but it also increased with dimmer luminance. The above contrasts with the results obtained along the vertical meridian which were found to be less consistent. For instance, the inferior RT was significantly ( $p < .05$ ) faster than the superior RT for the brightest stimulus (unattenuated), while the reverse was seen for the dimmest (2.7 log units of attenuation).

### Relationship between PVEP and RT:

We compared PVEP and RT data in order to examine if it was possible to determine which retinal location most influenced the PVEP timing variable. The result of this analysis is illustrated in *Fig. 3* where, for each luminance level, the resulting RT and PVEP timing increments are reported in a normalized fashion (e.g. ms/log unit of attenuation) where each level represents a 0.9 log-unit decrease in luminance. Consequently, in a situation where a stepwise uniform decrease in luminance simply adds a constant value to the original one, one should expect a straight line uniting the data points from all three luminance levels. This is what we obtained for all but central RT and PVEP data. The central RT and the PVEP timing increments measured at 0.9 (0.9-0) log units are significantly different ( $p < .05$ ) from those obtained at 1.8 (1.8-0.9) log units (PVEP: 9.6 ms Vs 16.9 ms; RT: 10.4 ms Vs 16.8 ms).

Thus, at 0.9 (0.9-0) log units of attenuation, the PVEP and central RT increments are both significantly ( $p < .05$ ) smaller than those obtained from more eccentric locations. However, at 2.7 (2.7-1.8) log units of attenuation both the PVEP (19.5 ms) and central RT (17.0 ms) are not significantly ( $p > .05$ ) different from the average RT (e.g. average of all eccentricities: 18.0 ms).

... Approximate position for *Figure 3* ...

## DISCUSSION

The purpose of this study was to use RT measurements in order to determine the contribution of the different retinal areas to the genesis of the full-field PVEP timing. To do so we measured luminance-dependent changes in RTs obtained to stimulation of selected retinal locations and compared the variations observed with those seen in the P1 wave of the PVEP, also evoked to stimuli of decreasing luminance. Our results show that both variables (e.g. PVEP and RT) are increased in timing following the progressive attenuation in luminance of the stimulus, findings which parallel those obtained in previous studies (Froehlich & Kaufman, 1991; Halliday, McDonald & Mushin, 1973; McKerral *et al.*, 1992; Rains, 1963; Sokol, 1980; Vaughan, Costa & Gilden, 1966). The comparison of RT data with the peak time of the PVEP P1 wave shows that the two were linearly related over the range of luminance levels tested, results which are in close agreement with those of Vaughan *et al.* (1966) who compared VEPs and RTs for different stimulus intensities, and of Hartwell and Cowan (1993) who studied the VEP and RT over a range of contrasts and temporal modulations.

Our data also show that decreasing the luminance of the stimulus by 0.9 log unit steps causes the RT response functions obtained from eccentric locations to remain parallel to each other. In contrast, both the

central RT and PVEP timing showed small increases in bright stimulus conditions, but with further luminance reduction they became similar to the mathematical average of all the retinal positions tested (see *Fig. 3*). These findings indicate that, at bright intensities, the peak time of the P1 wave of the PVEP correlates well with the central RT. The latter, along with the fact that the central retina exhibits a faster response time at higher luminance levels (Baylor, 1987; Tessier-Lavigne, 1991) suggest that PVEP timing reflects, at least under bright stimulating conditions, the activation of the most central part of the retina. These results extend those of other studies reporting a similar disproportionate contribution of the fovea to the PVEP P1 component (Kubová, Kuba, Juran & Blakemore, 1996; Sokol, 1980). However, since at dimmer luminance levels all hemiretinas were similarly affected and the PVEP timing was correlated with the arithmetic mean of all retinal locations tested, it can be suggested that peripheral retinal locations could exert some contribution and possibly interact with the central retina to determine the PVEP timing at lower intensities.

Further, we proved that the RT was modified according to the retinal location stimulated, where it was faster for central than more eccentric stimulation. We found, at all luminance levels tested, a naso-temporal asymmetry where RTs evoked to stimuli falling on the nasal retina were faster than those measured for stimuli falling on the temporal

retina, this difference becoming greater with decreasing luminance. These results are compatible with those previously reported by others and were suggested to reflect ganglion cell density and distribution across the horizontal meridian of the retina (Chelazzi, Marzi, Panozzo, Pasqualini, Tassinari & Tomazzoli, 1988; Clarke & Zaidel, 1989; Payne, 1966; Rains, 1963; Roy, Lachapelle, Polomeno, Frigon & Leporé, 1994). In fact, it has been suggested that at least 50% of all ganglion cells are concentrated in the macula, thus explaining the faster timing of the central retina (Dawson, Palmer, Marion-Hope & Trick, 1984; Wandell, 1995). Also, a recent study (Curcio & Allen, 1990) showed that the density of ganglion cells in the nasal retina was three times greater than that measured in the temporal retina, a difference which could also explain the timing advantage of the nasal retina over the temporal retina.

We also studied the timing contributions of locations along the vertical meridian of the retina, which showed no similar consistent superior-inferior asymmetry. To our knowledge, only one other study (Payne, 1966) reported RT results obtained from other meridians of the retina and the author showed that RTs collected along the oblique 45-225° meridian varied in a different fashion than those evoked from positions along the horizontal one. This difference in timing between the horizontal and vertical meridians could also reflect the neural organization across these sectors of the retina. This conclusion is

supported by an anatomical study of human retinas which identified a higher number of ganglion cells along the horizontal meridian than the vertical one (Curcio & Allen, 1990). Moreover, Curcio and Allen (1990) also found a superior-inferior asymmetry in human ganglion cell distribution, but not as consistently as the naso-temporal asymmetry. They demonstrated an important interindividual variation in ganglion cell numbers across the vertical meridian, which could account for our failure to show any reproducible superior-inferior RT asymmetry. On the basis of our results obtained with the simple motor RT we can thus suggest that this technique could represent a valid, reliable and inexpensive method to measure the retinocortical conduction time and that it could be used to estimate, provided a normal and constant motor component, the integrity of the visual pathways in pathologies such as media opacities which were shown to produce a luminance attenuation even early in the disease process (Froehlich & Kaufman, 1991).

We have shown discrepancies between central and peripheral response times, the central retina exerting an advantage at bright intensities. These results probably not only reflect the distribution (Curcio *et al.*, 1987, 1990) and the luminance-detection properties (Baylor, 1987; Tessier-Lavigne, 1991) of photoreceptors and ganglion cells of the retina, but also the resolution capacity of the entire visual streams (Dreher, Fukada & Rodieck, 1976; Van Essen & DeYoe, 1995).

Our findings thus suggest that additional processes are implicated in the luminance-response timing of the PVEP, where the latter would be determined by complex interactions taking place between peripheral and central retinal areas and along the parallel visual pathways.

In conclusion, with the use of the simple motor RT to study the contribution of different retinal locations to the PVEP, we found that the time taken to trigger a manual response depends on the luminance of the stimulus as well as where it falls on the retina. As discussed above, the different retinal eccentricities tested on the horizontal and vertical meridians yielded different detection times and in turn were differently modified by the attenuation in luminance of the stimulus. These results, along with the fact that the central RT showed timing increments which were similar to those obtained for the PVEP P1 wave, strongly support a central retinal origin for the PVEP but at bright intensities only, since at dimmer luminance levels the making of the PVEP P1 wave appears to recruit a larger retinal area. Our results thus accentuate the need to control the luminance conditions under which PVEP experiments are conducted and to insure proper fixation during PVEP testing. Eccentric fixation could lead to slower or faster PVEP timing depending on which hemiretina is over- or understimulated.



## REFERENCES

- Baylor, D. A. (1987). Photoreceptor signals and vision. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 28, 34-49.
- Chelazzi, L., Marzi, C. A., Panozzo, G., Pasqualini, N., Tassinari, G. & Tomazzoli, L. (1988). Hemiretinal differences in speed of light detection in esotropic amblyopes. *Vision Research*, 28, 95-104.
- Clarke, J. M. & Zaidel, E. (1989). Simple reaction times to lateralized light flashes. *Brain*, 112, 849-870.
- Curcio, C. A. & Allen, K. A. (1990). Topography of ganglion cells in human retina. *Journal of Comparative Neurology*, 300, 5-25.
- Curcio, C.A., Sloan, K. R., Kalina, R. E. & Hendrickson, A. E. (1990). Human photoreceptor topography. *Journal of Comparative Neurology*, 292, 497-523.
- Curcio, C. A., Sloan, K. R. Jr., Packer, O., Hendrickson, A. E. & Kalina, R. E. (1987). Distribution of cones in human and monkey retina: Individual variability and radial asymmetry. *Science*, 236, 579-582.
- Dawson, W.W., Palmer, R., Marion-Hope, G. & Trick, G.L. (1984). Excitation and inhibition of pattern evoked retinal response in the foveate animal. *Documenta Ophthalmologica Proceeding Series*, 40, 11-20.

- DeMonasterio, F. M. & Gouras, P. (1975). Functional properties of ganglion cells of the rhesus monkey retina. *Journal of Physiology (London)*, *251*, 167-195.
- DeYoe, E. A. & Van Essen, D. C. (1988). Concurrent processing streams in monkey visual cortex. *Trends in Neuroscience*, *11*, 219-226.
- Dreher, B., Fukada, Y. & Rodieck, R.W. (1976). Identification, classification and anatomical segregation of cells with X-like and Y-like properties in the lateral geniculate nucleus of old-world primates. *Journal of Physiology (London)*, *258*, 433-452.
- Froehlich, J. & Kaufman, D. I. (1991). Effect of decreased retinal illumination on simultaneously recorded pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *32*, 310-318.
- Halliday, A. M., McDonald, W. I. & Mushin, J. (1973). Delayed pattern evoked responses in optic neuritis in relation to visual acuity. *Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom*, *93*, 315-324.
- Hartwell, R. C. & Cowan, J. D. (1993). Evoked potentials and simple motor reaction times to localized visual patterns. *Vision Research*, *33*, 1325-1337.
- Kubová, Z., Kuba, M., Juran, J. & Blakemore, C. (1996). Is the motion system relatively spared in amblyopia? Evidence from cortical evoked responses. *Vision Research* *36*, 181-190.

- McKerral, M., Lachapelle, P. & Benoit, J. (1992). Comparative effects of luminance and scatter on the pattern VER and eye-hand reaction time. *Documenta Ophthalmologica*, 79, 177-185.
- Payne, W. H. (1966). Reaction time as a function of retinal location. *Vision Research*, 6, 729-732.
- Perry, H. & Cowey, A. (1985). The ganglion cell and cone distribution in the monkey's retina: Implications for central magnification factors. *Vision Research*, 25, 1795-1810.
- Rains, J. D. (1963). Signal luminance and position effects in human reaction time. *Vision Research*, 3, 239-251.
- Roy, M.-S., Lachapelle, P., Polomeno, R.C., Frigon, J.-Y. & Leporé, F. (1994). Human strabismus: evaluation of the interhemispheric transmission time and hemiretinal differences using a reaction time task. *Behavioral Brain Research*, 62, 63-70.
- Sokol, S. (1976). Visually evoked potentials: Theory, techniques and clinical applications. *Survey of Ophthalmology*, 21, 18-44.
- Sokol, S. (1980). Pattern visual evoked potentials: their use in pediatric ophthalmology. In Sokol, S. (Ed.), *Electrophysiology and psychophysics: Their use in ophthalmic diagnosis* (pp. 251-268). Boston: Little Brown.

- Tessier-Lavigne, M. (1991). Phototransduction and information processing in the retina. In Kandel, E. R., Schwartz, J. H. & Jessell, T. M. (Eds), *Principles of neural science*, 3<sup>rd</sup> ed. (pp. 401-417). Norwalk: Appleton & Lange.
- Tychsen, L. (1992). Binocular vision. In Hart W. H., Jr. (Ed.), *Adler's physiology of the eye*, 9<sup>th</sup> ed. (pp. 773-853). St. Louis: Mosby-Year Book, Inc.
- Van Essen, D.C. & DeYoe, E.A. (1995). Concurrent processing in the primate visual cortex. In Gazzaniga, M.S. (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 383-400). Cambridge: Bradford-MIT Press.
- Vaughan, H. G. Jr., Costa, L. D. & Gildea, L. (1966). The functional relation of visual evoked response and reaction time to stimulus intensity. *Vision Research*, 6, 645-656.
- Wandell, B. A. (1995). *Foundations of vision* (pp. 111-152). Sunderland: Sinauer Associates, Inc.
- Wässle H., Grünert U., Röhrenbeck J. & Boycott B. B. (1990). Retinal ganglion cell density and cortical magnification factor in the primate. *Vision Research*, 30, 1897-1911.

TABLE 1

Mean PVEP peak times and RTs (in ms) for all retinal positions tested for luminance attenuations of 0, 0.9, 1.8 and 2.7 log units.

	PVEP	Central RT	Nasal RT	Temporal RT	Superior RT	Inferior RT
0	97.2 (1.5)*	221.5 (11.7)	244.8 (16.4)	248.5 (11.9)	247.6† (14.9)	235.4 (11.7)
0.9 <sup>a</sup>	105.8 (2.0)	230.9 (12.9)	258.1§ (16.9)	265.6 (14.5)	261.0 (13.5)	258.9 (13.1)
1.8 <sup>a</sup>	125.8 (1.9)	251.8 (9.9)	271.7§ (17.1)	286.5 (18.2)	270.7 (17.1)	276.5 (16.1)
2.7 <sup>a</sup>	150.0 (2.8)	267.3 (12.3)	283.6§ (18.1)	302.2 (21.5)	284.0† (14.9)	303.9 (19.6)
Cv <sup>b</sup>	3.8 (0.2)	10.9 (0.8)	14.5 (0.2)	12.4 (1.6)	11.8 (0.6)	12.5 (0.8)

<sup>a</sup>significant ( $p < .05$ ) increase, from the previous luminance level, in the timing of the PVEP and of the RT at each retinal location; <sup>b</sup>mean coefficient of variability; \*standard error of the mean; §significant ( $p < .05$ ) difference between nasal and temporal RT; †significant ( $p < .05$ ) difference between superior and inferior RT.

## LEGENDS FOR ILLUSTRATIONS

Figure 1

Representative PVEPs (left) obtained from two different subjects (A, B) to stimulus luminances of 0, 0.9, 1.8 and 2.7 log units of attenuation. Vertical arrows indicate pattern reversal onset. Calibration: horizontal: 100 ms; vertical: 2  $\mu$ Volts. Respective timing increments (in ms) measured with luminance attenuation are graphically reported at right.

Figure 2

Representative RTs (A, B) obtained from the same two subjects whose PVEPs are illustrated at *Fig. 1*. The terms "Superior", "Nasal", "Central", "Temporal" and "Inferior" correspond to the retinal eccentricities stimulated to obtain the RTs. Each vertical line represents one or more motor response and each histogram consists of 100 responses. Calibration: horizontal: 123 ms; vertical: 3 responses. The two graphs (C, D) report the subjects' respective timing increments (in ms) obtained with a decrease in stimulus luminance for each retinal position tested.

Figure 3

Graphic representation of normalized mean RT and PVEP timing increments (in ms/log unit of attenuation) for luminance levels of 0.9-0,

1.8-0.9 and 2.7-1.8 log units, each level representing a 0.9 log-unit decrease in luminance. "Average"= arithmetic mean of all retinal locations tested. Error bars were omitted for greater clarity. At the 0.9-0 log unit level, PVEP timing (crosses) and central RT (open circles) increments are significantly ( $p < .05$ ) smaller than those obtained from more eccentric locations. There are no such significant differences at the 2.7-1.8 log units level.

FIGURE 1

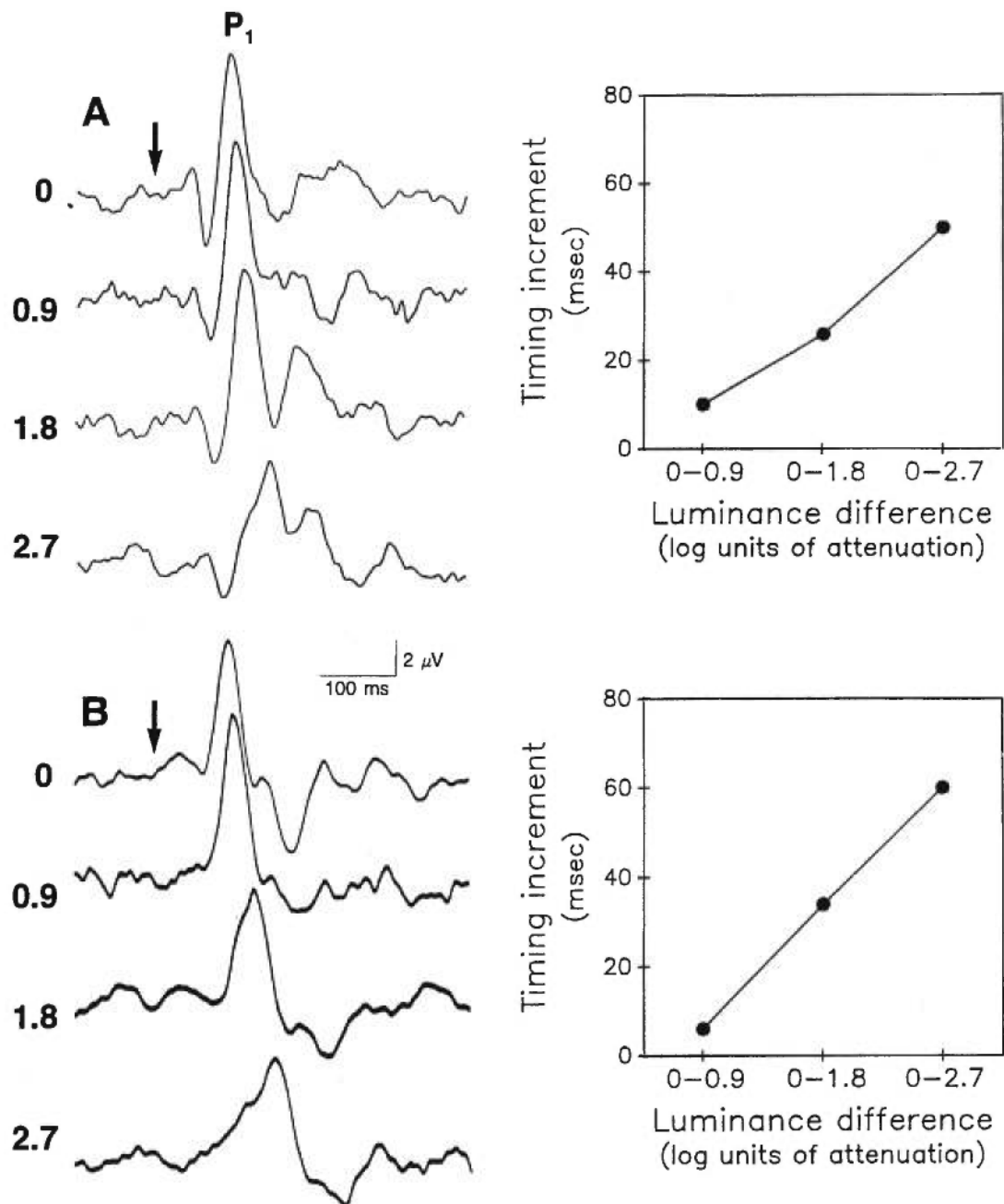




FIGURE 2

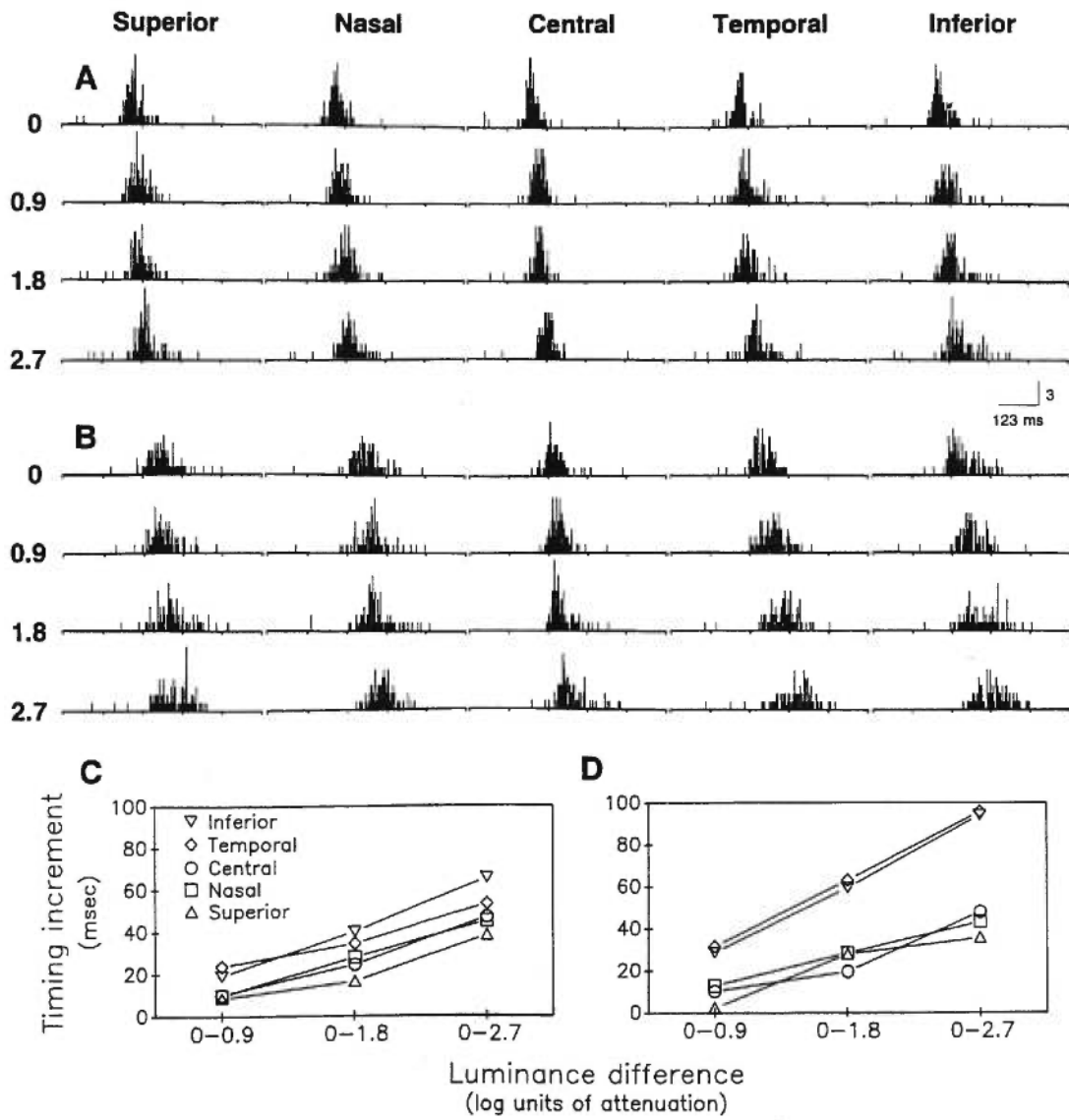
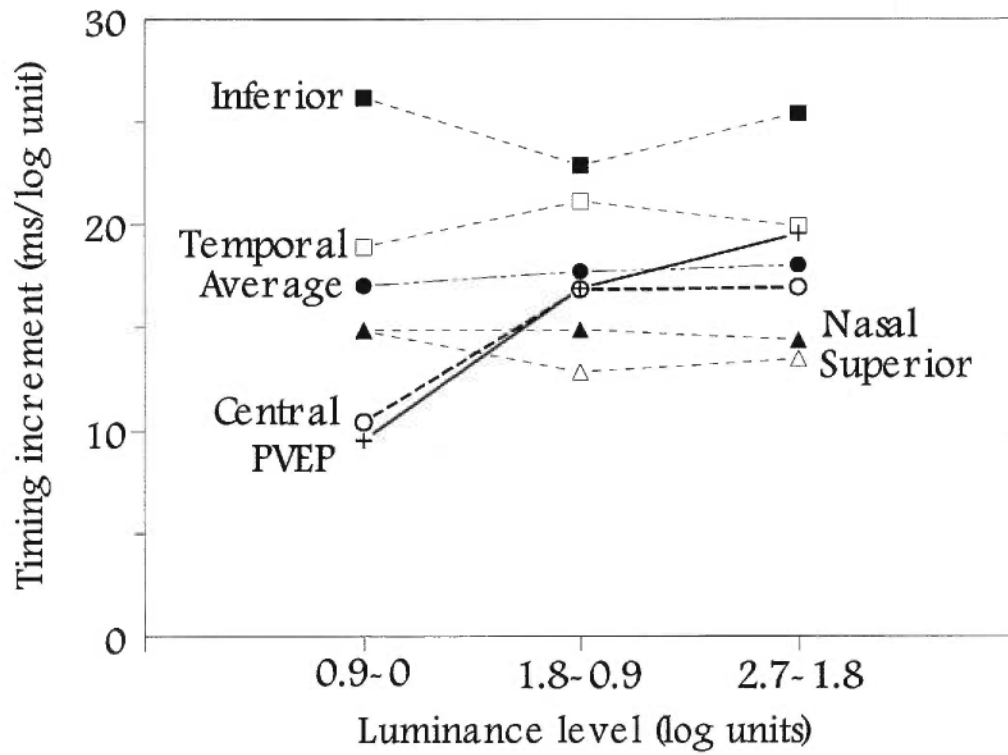


FIGURE 3



*CHAPITRE IV*

Article #4

“Functional evaluation of the retinocortical  
pathways in normal humans”

## Functional Evaluation of the Retinocortical Pathways in Normal Humans

MICHELLE McKERRAL,<sup>1,2</sup> FRANCO LEPORÉ,<sup>1</sup> PIERRE LACHAPELLE,<sup>1,2,\*</sup>

Key words: Pattern reversal visual evoked potential (PVEP), motor reaction time (RT), contrast, spatial frequency, retinocortical conduction time

Animal classification: Human

Running head: Simultaneous PVEP and RT measurements

This work was supported by the Medical Research Council of Canada (grant MT12153 to P.L.), by the “Fonds pour la Formation de Chercheurs et l’Aide à la Recherche” (“FCAR-Centre” grant to the GRENE and 1996-97 scholarship to M.M.) and by the National Science and Engineering Research Council of Canada (1994-96 scholarship to M.M.).

Soumis à: *Investigative Ophthalmology & Visual Science*,  
juillet 1997

Last revision: June 30, 1997

---

<sup>1</sup> Groupe de Recherche en Neuropsychologie Expérimentale (GRENE), Département de Psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.

<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, McGill University-Montreal Children’s Hospital Research Institute, 2300 Tupper Street, Montréal, Québec, Canada H3H 1P3 [Email mdpl@musica.mcgill.ca].

\*To whom all correspondence should be addressed.

## ABSTRACT

Simultaneous pattern visual evoked potentials (PVEPs) and simple motor reaction times (RTs) were recorded over a range of spatial frequencies and contrasts in order to study the functional relationship between these two techniques. Our results show that the RT is not directly correlated with the peak time of the P1 wave of the PVEP, the timing of the PVEP demonstrating a spatial frequency selectivity, while the RT does not. We interpret these findings as evidence that the PVEP and RT responses are differently modulated by the P and M systems while traveling along the retinocortical pathway. Further, analysis of the PVEP sub-components reveals that wave N1 is differently modulated compared to waves P1 and N2, since: 1- the amplitude of N1 shows a different relationship with check size and is less contrast-dependent than components P1 and N2 which vary similarly; and 2- unlike wave N1, waves P1 and N2 are larger in amplitude and faster in timing in P-compared to M-recruiting stimulus conditions. It would appear from our results that the simultaneous recording of the PVEP and RT combined with a careful analysis of the PVEP sub-components could allow for a selective assessment of the M and P visual pathways.

## INTRODUCTION

It is now well documented that the visual system of the primate is organized in a parallel and hierarchic fashion consisting of two major pathways, referred to as magnocellular (M) and parvocellular (P), which were shown to subserve complementary roles in the analysis of the visual scene (Livingstone & Hubel, 1987; Stone, 1983; Van Essen & DeYoe, 1995). Neurons forming the P pathway, from the retina to the primary visual cortex, are known to be involved in the processing of color and high-resolution vision as well as in the detection of slow motion; responding better to high spatial frequencies, high contrasts and low temporal frequencies. In contrast, neurons of the M pathway subserve low-resolution vision and motion perception; they are more sensitive to low contrasts, and low spatial and high temporal frequencies (DeMonasterio & Gouras, 1975; DeYoe & Van Essen, 1988; Dreher, Fukada & Rodieck, 1976). The above differences between the two parallel visual pathways appear to be maintained beyond the primary visual cortex, the P-pathway projecting to a ventral pathway leading to the inferior temporal lobe which is mainly implicated in object recognition, while the M-pathway feeds into a dorsal stream which projects to the parietal lobe and middle temporal area which are responsible for the visual guidance of movement and the decoding of

spatial relations (Mishkin, Ungerleider & Macko, 1983; Schiller, Logothetis & Charles, 1990; Maunsell & Newsome, 1987).

In humans, the clinical assessment of the retinocortical pathway is often based on the amplitude and peak time characteristics of the scalp-recorded pattern-reversal visual evoked potential (PVEP) (Chiappa, 1990; Halliday, McDonald & Mushin, 1972; Regan, 1989) whose components are thought to mainly originate from prestriate and striate cortical areas (Ducati, Fava & Motti, 1988; Maier, Dagnelie, Spekrijse & van Dijk, 1987). There is still, however, some debate over the respective contribution of the M and P pathways to the generation of the PVEP. For example, while the effect of contrast and spatial frequency on the major positive wave of the PVEP (i.e. P1) has been the object of several studies (Kubová, Kuba, Spekrijse & Blakemore, 1995; Musselwhite & Jeffreys, 1985; Tobimatsu, Kurita-Tashima, Nakayama-Hiromatsu & Kato, 1993), none of them were able to firmly establish if this PVEP component is modulated specifically by one of the two parallel visual pathways, or if both systems contribute equally to its genesis.

The simple motor reaction time (RT) method is also considered as an alternate means to measure the retinocortical transmission time. Previous studies have shown that the RT latency was also contrast- and

spatial frequency-dependent (Felipe, Buades & Artigas, 1993; Parker & Dutch, 1987). Moreover, Schwartz (1992) recently investigated RT distributions obtained in stimulus conditions designed to isolate the chromatic (i.e. P) and achromatic (i.e. M) systems. The purpose of his study was to test the claim, originally advanced by Barlow & Levick (1969), that M-dominated responses are: 1- of shorter latency because M neurons are faster-responding, and 2- less variable since these neurons respond in a more transient fashion compared to the sustained P cells. Schwartz (1992) confirmed that RTs evoked to achromatic stimuli yielded shorter latencies and the responses were more tightly clustered compared to those obtained to chromatic stimuli, a finding which suggested an M-pathway activation.

Previous studies which compared the PVEP and RT suggested that their relationship varied depending on the stimulus parameters studied (Baedeker & Wolf, 1987; Hartwell & Cowan, 1993; McKerral, Lachapelle & Benoit, 1992; Musselwhite & Jeffreys, 1985). For example, while some studies revealed a linear relationship between the PVEP and RT over a specific range of contrasts (Hartwell & Cowan, 1993), others could only demonstrate a partial (McKerral, Lachapelle & Benoit, 1992) or no correlation at all (Musselwhite & Jeffreys, 1985) between the two measures over a limited range of luminances or spatial frequencies respectively. Furthermore, most studies which compared



PVEPs with RTs were performed without obtaining the two measures simultaneously, while others used different stimuli to evoke the two responses.

Given the above discrepancies, the purpose of our study was to compare the contrast- and spatial frequency-dependence of the amplitude and peak time of the P1 wave of the PVEP with that of the simultaneously recorded simple motor RT in order to examine if these two measures of the retinocortical conduction time were similarly modulated. Taking advantage of our experimental protocol, we also tested Barlow and Levick's (1969) M vs P hypothesis with the PVEP and RT responses evoked to stimuli varying in contrast and spatial frequency. We postulated that stimuli designed to recruit M-pathway activity should yield a PVEP response of shorter peak time and a RT distribution with a faster mean latency and a smaller standard deviation (i.e. less variation) than PVEP and RT measurements evoked to stimuli recruiting P-pathway activity.

Finally, in reviewing the literature, it came to our attention that little attention has been given to the other waves composing the PVEP (i.e. N1 and N2), and the few studies which did investigate the latter seldom considered both amplitude and peak time parameters in their analyses and yielded conflicting results (Kubová *et al.*, 1995;

Musselwhite & Jeffreys, 1985; Tobimatsu, Kurita-Tashima, Nakayama-Hiromatsu & Kato, 1993). Consequently, the present study also included a comparative analysis of the contrast and spatial frequency dependence of the other PVEP components, namely N1 and N2, in order to investigate if the different PVEP components can, when evoked with appropriate stimuli, also reflect the specific activation of the two parallel visual pathways.

Our results, in showing that the RT and PVEP are not similarly modified by the stimulus combinations used, would suggest that these two measures of the retinocortical conduction time are processed differently along the parallel visual pathways, presumably involving the M and P systems to a different extent. Our findings also suggest distinct neural contributions for wave N1 and for waves P1 and N2 of the PVEP.

## SUBJECTS AND METHODS

### Subjects and recording procedure:

Simultaneous recordings of monocular full-field PVEPs and RTs were obtained from seven normal subjects aged 12-32 years, all of whom had best corrected visual acuities of 20/20 or better. A signed informed consent was obtained from all subjects after the nature of the

study had been fully explained. PVEP and RT responses were evoked to the reversal of a checkerboard screen generated by a Grass model 10 visual pattern generator and displayed on a black and white monitor positioned 2.28 meters from the subjects. The stimulus field covered 12° horizontal by 9° vertical. The subjects were instructed to fixate a small red dot placed in the center of the screen and ocular stability was verified visually by the experimenter. PVEPs and RTs were evoked to checks of 0.12°, 0.5° and 3° of visual angle in size and 93% and 3% contrast levels, for a total of six stimulus conditions which were presented in random fashion. Stimulus luminance was held constant at 30 cd/m<sup>2</sup> across conditions. The interstimulus interval varied between one and two seconds in order to eliminate anticipatory RT responses (Roy, Lachapelle, Polomeno, Frigon & Leporé, 1994).

A standard electrode montage (McKerral, Roy, Benoit, Leporé & Lachapelle, in press; McKerral, Lachapelle, Tremblay, Polomeno, Roy, Beneish & Leporé, 1996) was used to record the PVEP, with the active electrode placed at O<sub>z</sub> and reference and ground clipped to each earlobe (Grass silver cup electrodes). Electrode impedance was measured and kept below 5 kΩ (Grass electrode impedance meter, model EZM5). The PVEP signals (sweep duration: 600 milliseconds) were obtained within a 1-100 Hz bandwidth and amplified 50,000x. For RT measurements, the subjects were instructed to signal the reversal

of the checkerboard stimulus by pressing a manual switch which generated a 5 volt signal that was fed to a computer equipped with data acquisition software (Computerscope-Enhanced Graphics Acquisition and Analysis: EGAA, RC Electronics, Inc., Goleta, CA). One hundred PVEP and RT measurements were recorded simultaneously in blocks of 50 for each stimulus condition. Each PVEP tracing illustrated represents an average of 100 responses (see *Fig. 1*). For the RT, the data were graphically reported in the form of post-stimulus time histograms (PSTH) containing 100 RTs, where each vertical bar represents one or more responses (see *Fig. 1*).

#### Data analysis:

The amplitude of the P1 wave of the PVEP (linked by vertical line to abscissa in *Fig. 1*) was measured in a peak-to-peak fashion (i.e. from the preceding trough to the P1 peak) and its peak time was measured from reversal onset (at 0 ms) to peak. For the RT, the individual measurements obtained for each stimulus condition were transferred to a spreadsheet (Quattro Pro, Borland International, Inc., Scotts Valley, CA) where responses faster than 140 ms or slower than 400 ms, which accounted for less than of 3% of the trials, were rejected on the grounds of anticipatory responses or responses due to inattention (Roy *et al.*, 1994). The mean RT values were then calculated for each stimulus condition. Furthermore, based on the above-mentioned M Vs P

hypothesis proposed by Barlow and Levick (1969) and considering the physiological response characteristics of the M- and P-pathways (DeMonasterio & Gouras, 1975; DeYoe & Van Essen, 1988; Dreher, Fukada & Rodieck, 1976), the 3% contrast, 3° stimulus condition was considered as that recruiting a M-dominated response, while the 93% contrast, 0.12° one was chosen to mainly recruit a P-dominated response. The amplitude and peak time of the P1 component of the PVEP and the RT mean, mode and standard deviation parameters were thus compared in responses obtained to the latter stimulus conditions. Amplitude (from preceding trough to peak) and peak time measurements were also calculated for the N1 and N2 waves of the PVEP and compared to those obtained for the P1 wave. Statistical analyses were performed with repeated measures ANOVAs and Student t-tests when applicable.

## RESULTS

Representative PVEP waves and RT histograms obtained from one subject to stimuli differing in contrast and spatial frequency are shown in *Fig. 1*. The timing of the P1 wave of the PVEP demonstrates a spatial frequency selectivity in that it is faster in response to the 0.5° stimuli compared to that measured at larger or smaller check sizes, and that

irrespective of the contrast level used. Conversely, the RT is progressively delayed as the check size decreases. These results are confirmed with group data analysis (*Fig. 2*) which reveals that at both high and low contrasts, the P1 wave yields a statistically significant ( $p < 0.05$ ) spatial frequency tuning with the fastest timing obtained with the  $0.5^\circ$  stimuli. There is no such evidence of a spatial frequency selectivity for RT measurements. Rather, the latter demonstrate, at both contrast levels, a gradual and significant ( $p < 0.05$ ) increase in timing with progressively smaller target sizes. Notwithstanding the above, it is important to note that a reduction in contrast from 93% to 3% significantly ( $p < 0.05$ ) and similarly lengthens the timing of the PVEP P1 component and the RT evoked to all the check sizes used.

... Approximate position for *Figures 1* and *2* ...

Based on the hypothesis proposed by Barlow and Levick (1969), we sought to correlate our observations with the selective response characteristics of the two parallel visual pathways in order to identify their respective contributions to the RT and to the different components of the PVEP. The 3% contrast,  $3^\circ$  stimulus condition was selected to primarily recruit an M-dominated response, while the 93% contrast,  $0.12^\circ$  one was chosen to mainly recruit a P-dominated response. The RT and PVEP results obtained in response to these stimulating conditions are reported in *Figs 3* and *4* respectively. For the RT (*Fig. 3*), we

compared the mode, mean and standard-deviation parameters. Results show that the mean RT is shorter, although not quite significantly in the M condition, and the mode occurs at a significantly ( $p < 0.05$ ) faster time in the M compared to the P condition. Furthermore, the reaction time variability, as reflected with the standard-deviation, is significantly ( $p < 0.05$ ) smaller in the M-recruiting stimulus condition. In comparison, PVEP results (*Fig. 4*) obtained to the same stimulus conditions reveal that the amplitudes of waves P1 and N2 are significantly ( $p < 0.05$ ) larger and their peak times significantly ( $p < 0.05$ ) shorter for the stimulus favoring a P activation, whereas N1 does not demonstrate any significant ( $p > 0.05$ ) amplitude or peak time differences between the two conditions.

... Approximate position for *Figures 3 and 4* ...

*Fig. 5* illustrates the comparative effects of spatial frequency and contrast on the amplitude (*Fig. 5A*) and peak time (*Fig. 5B*) of the three PVEP components (i.e. N1, P1 and N2). Amplitude data (*Fig. 5A*) reveals that at 93% contrast, the amplitude of N1 is not significantly ( $p > 0.05$ ) modulated with spatial frequency, while P1 and N2 tend to exhibit spatial frequency tuning curves with smaller amplitudes at  $0.5^\circ$  (i.e. V-shaped functions). Results obtained at 3% contrast further exemplify the differences between N1, P1 and N2. While the amplitude of N1 now demonstrates a progressive increase with higher spatial frequencies, the

amplitudes of P1 and N2 still show a spatial frequency tuning at  $0.5^\circ$ . Interestingly however, the curve depicting the latter relationship is inverted compared to that obtained with the 93% contrast (i.e. largest Vs smallest amplitude at  $0.5^\circ$  respectively). Furthermore, lowering the contrast from 93% to 3% also demonstrates that N1 is modulated differently from P1 and N2, where the latter become significantly ( $p < 0.05$ ) smaller in amplitude with decreasing contrast, while N1 is much less contrast-modulated showing a significant ( $p < 0.05$ ) amplitude decrease with contrast for  $3^\circ$  checks only. Peak time results (*Fig. 5B*), however, show that at both high and low contrast levels all PVEP components similarly tend to yield a spatial frequency selectivity with the fastest timing obtained with the  $0.5^\circ$  checks. Similarly, all three PVEP waves yield a significant ( $p < 0.05$ ) and almost equivalent increase in timing with decreasing contrast.

... Approximate position for *Figure 5* ...

Furthermore, it is interesting to note (*Fig. 5A* vs *Fig. 5B*) that at the 93% contrast level there is a linear correlation between the amplitude and peak time of the PVEP components, where the fastest timings correspond to the smallest amplitudes. However, at 3% contrast they are inversely correlated in that the fastest peak times correspond to the largest amplitudes. These findings show that the



amplitude and peak time of the PVEP are not similarly modified by the retinocortical pathways, a finding that merits further study.

## DISCUSSION

In this study, we have investigated the contrast and spatial frequency dependence of simultaneously recorded PVEPs and simple motor RTs. The originality of the present study not only lies in the fact that we concomitantly varied the contrast and spatial frequency of the stimulus, but also that PVEP and RT responses were recorded simultaneously. In contrast, previous reports which compared PVEP and RT responses did so with measures obtained separately (Musselwhite & Jeffreys, 1985). Similarly, those strictly interested in PVEP responses either obtained their data with a range of spatial frequencies and only one contrast level (i.e. high contrast) (Previc, 1988; Török, Meyer & Wildberger, 1992), or with a range of contrasts and only one check size (i.e. intermediate spatial frequency) (Previc, 1988).

Our results show that at both high and low contrast levels, the peak time of the P1 wave of the PVEP demonstrates a spatial frequency selectivity at  $0.5^\circ$ , while the RT does not exhibit a similar spatial

frequency tuning, its timing increasing as the size of the stimulus decreases, and that irrespective of contrast. Our results are in line with previous studies which also showed a spatial frequency selectivity for the peak time of the P1 wave obtained at high contrast (Kurita-Tashima *et al.*, 1991; Musselwhite & Jeffreys, 1985; Rimmer, Iragui, Klauber & Katz, 1989), as well as with studies which demonstrated a gradual lengthening of manual response times with increasing spatial frequency (Felipe *et al.*, 1993; Parker & Dutch, 1987).

The fact that the RT does not exhibit a spatial frequency selectivity similar to that seen with the major component of the PVEP (i.e. P1), even when both measures are obtained simultaneously, indicates that the PVEP and RT are either relayed by different components of the retinocortical pathways or modulated by different aspects of the stimulus. Both methods of estimating the retinocortical conduction time can be broken down into the following three steps, namely: 1- perceptual integration time, 2- transmission time, and 3- delay in response process. However, the RT differs from the PVEP in that this psychophysical method also includes a motor component. It is, nonetheless, unlikely that the discrepancy between these two measures is due to the latter, since it is assumed that it adds a constant to the perceptual latency, given that there is no change in the task across stimulus conditions (Ejima & Ohtani, 1987).

One could hypothesize that the PVEP (as represented with the P1 wave) and the RT recruit contributions from specific but different portions of the visual neural population. The P1 wave of the PVEP was, at one time, suggested to reflect a response to motion (i.e. M pathway) due to the apparent lateral movement that a checkerboard produces while reversing (Spekreijse *et al.*, 1985). However, other authors demonstrated a major foveal contribution to the P1 wave of the PVEP (Kubová *et al.*, 1996; Sokol, 1980), that is the retinal region which comprises the highest number and density of neurons projecting to the P pathway (Dowling, 1987; Stone, 1983; Van Essen & DeYoe, 1995). Consequently our results, in showing that the P1 wave is highly dependent on contrast, along with those described above, are in line with the findings of a recent study which suggested that the P1 wave of the PVEP would be produced by the contrast reversal of the black and white checkerboard (Kubová *et al.*, 1995), and thus suggest that the P1 wave would reflect specific activation of the pattern processing system (i.e. P pathway).

As for the RT task, it requires, in contrast to the PVEP, a conscious detection of the stimulus in order for a response to be produced. Furthermore, during the recording sessions, some subjects reported a subjective impression that the stimulus was moving, suggesting that the RT could have been initiated following the perception of movement of

the stimulus. Consequently, it could be postulated that with our experimental procedure where the subjects had to respond to the reversal of a checkerboard screen, neurons involved in the detection of motion (i.e. M pathway) contributed more to the RT than to the PVEP (as represented with the P1 wave), the latter being more closely related to the pattern processing system (i.e. P pathway) (Kubová *et al.*, 1995). Thus, the distinct tuning curves obtained with the shift in spatial frequency which characterize the PVEP and RT responses could ultimately reflect the physiological differences which distinguish M and P contributions to these two measures, where the faster portions of the RT tuning curve (i.e. those corresponding to lower spatial frequencies) would reflect M pathway activation, while the spatial tuning curve of the P1 wave of the PVEP would primarily reflect P pathway activity.

The purpose of our study was also to test the hypothesis proposed by Barlow and Levick (1969) which stipulated that responses modulated by the M pathway would be of shorter latency and less variable, since M cells respond faster and more transiently than P cells. Our results support the above hypothesis in that we showed that the mean and mode of RT distributions (i.e. visual latency) occurred at faster times in the M- than in the P-recruiting conditions, and the standard-deviation (i.e. variability) was smaller for the M-recruiting stimulus. Using hetero- and homochromatic stimuli, Schwartz (1992)

reached a similar conclusion in showing shorter latencies and more tightly clustered RT distributions in stimulus conditions associated with the achromatic (i.e. M) than the chromatic (i.e. P) system. These findings suggest that the stimulus combinations used in our study to produce simple motor RT histograms did recruit the specific activity of the M and P pathways. Thus, provided that appropriate stimuli are utilized, our results clearly indicate that the RT technique represents a reliable alternative (to PVEP recording) to investigate separately the function of the parallel visual pathways.

Finally, another aim of the present study was to examine how the contrast and spatial frequency of the stimulus modified the different waves of the PVEP, namely N1, P1 and N2. It has been previously shown that the PVEP signal encodes information about the spatial frequency as well as about contrast sensitivity (Jones & Keck, 1978), but to our knowledge, a comparative analysis of the amplitude and timing characteristics of the three PVEP components obtained to varying contrasts and spatial frequencies has not been documented. Our findings demonstrate that, at high and low contrasts, changing the check size modifies the amplitude of N1 differently from that of P1 and N2. More precisely, P1 and N2 tend to show spatial frequency tunings to  $0.5^\circ$ , exhibiting V-shaped (high contrast) or inverted V-shaped (low contrast) amplitude modulation with check size, while the amplitude of

N1 exhibits a linear relationship with spatial frequency. Our PVEP amplitude results for high contrast stimuli are in agreement with previously published findings (Kurita-Tashima *et al.*, 1991).

As for peak time results, all PVEP waves demonstrate a spatial frequency selectivity at both high and low contrast levels. The spatial frequency tunings obtained with the peak time of the N1 and P1 waves of the PVEP evoked at high contrast are in accord with previous studies (N1: Jones & Keck, 1978; P1: Kurita-Tashima *et al.*, 1991; Musselwhite & Jeffreys, 1985; Rimmer, Iragui, Klauber & Katz, 1989). There are, however, some aspects of our PVEP findings which differ from those obtained in previous studies which examined the relationship between spatial frequency and PVEP amplitude and peak time. However, these discrepancies between other studies and ours could be accounted for by differences in recording (Musselwhite & Jeffreys, 1985) and measurement (Previc, 1988) techniques, and also by the fact that, as described earlier, other studies did not investigate spatial frequency and contrast concomitantly (Previc, 1988; Musselwhite & Jeffreys, 1985; Török *et al.*, 1992).

Our finding that the N1 wave exhibits a different spatial frequency-amplitude response function compared to waves P1 and N2 could suggest functional differences between the generators of these

waves. The latter is supported with our results which show that the amplitudes of P1 and N2 are much more contrast-dependent than that of N1. The amplitudes of P1 and N2 are clearly very dependent upon contrast since they increased dramatically as the contrast was raised, while that of N1 was much less contrast-modulated. Kubová *et al.* (1995) also looked at the effect of contrast on waves P1 and N2 and found that the amplitude of N2 and, to a lesser extent, its latency were less dependent on contrast than P1, and thus postulated that N2 could arise from the M system. However, it is only with the  $0.5^\circ$  checks that we demonstrate a larger contrast-dependent increase in the amplitude of P1 compared to N2. Consequently, the results they obtained for N2 are probably due to the check size used (i.e.  $0.5^\circ$ ) since we showed that, for other spatial frequencies, N2 is as dependent if not more on contrast as P1 is (see *Fig. 3A*). Furthermore, in studying more specifically the still debated selective response contributions of the M and P visual channels to the different components of the PVEP, we also showed a difference between wave N1 and waves P1 and N2. P1 and N2 were significantly larger in amplitude and shorter in timing in the P-recruiting condition, whereas there were no such significant amplitude or peak time differences for N1.

Taken together, the above findings would suggest that PVEP wave N1 reflects the activation of a different neural population than P1 and

N2, where N1 would reflect a M-dominated response, while P1 and possibly N2 a P-dominated one. The above would find support in previous studies which have suggested that P1 reflects mainly the response of the central retina (Kubová, Kuba, Juran & Blakemore, 1996; Sokol, 1976), which is the region with the highest number and density of neurons projecting to the P system (Dowling, 1987; Stone, 1983; Van Essen & DeYoe, 1995). Furthermore, it is probable that the fast M cells would contribute more to a shorter-latency PVEP component than P neurons. In fact, it was suggested (Kubová *et al.*, 1996) that the P1 wave of the PVEP, obtained to the reversal of a black and white checkerboard, could reflect activity from the P visual channel.

In conclusion, we have shown that the methods used are differently mediated by the retinocortical components, where the RT would solicit a stronger response from the M system. Our results would also support the concept that wave N1 and waves P1 and N2 of the PVEP reflect the involvement of M and P neural populations respectively. Consequently, a simultaneous PVEP-RT evaluation along with a careful analysis of the PVEP subcomponents could allow the selective evaluation of the M and P pathways. However, the combined use of these techniques in other stimulating conditions which would better isolate responses from the two visual pathways (i.e. motion and color stimuli= M and P systems) is needed in order to verify our



hypotheses. Moreover, studying patients afflicted with disorders of the retinocortical pathways, such as amblyopia or optic neuritis to name a few, is also essential to firmly establish the selective contribution of the retinocortical pathways to the PVEP and RT, and consequently to increase their diagnostic power.

## REFERENCES

- Baedeker, C. & Wolf, W. (1987). Influence of saccades on manual reactions - A reaction time and VEP study. *Vision Research*, *27*, 609-619.
- Barlow, H.B. & Levick, W.R. (1969). Three factors limiting the reliable detection of light by retinal ganglion cells of the cat. *Journal of Physiology (London)*, *200*, 1-24.
- Chiappa, K.H. (1990). Principles of evoked potentials. In Chiappa, K.H. (Ed.), *Evoked potentials in clinical medicine*, 2<sup>nd</sup> ed. (pp. 1-35). New York: Raven Press, Ltd.
- DeMonasterio, F.M. & Gouras, P. (1975), Functional properties of ganglion cells of the rhesus monkey retina. *Journal of Physiology (London)*, *251*, 167-195.
- DeYoe, E.A. & Van Essen, D.C. (1988). Concurrent processing streams in monkey visual cortex. *Trends in Neuroscience*, *11*, 219-226.
- Dowling, J.E. (1987). *The retina. An approachable part of the brain* (282 p.). Cambridge: Belknap Press of Harvard University Press.
- Dreher, B., Fukada, Y. & Rodieck, R.W. (1976). Identification, classification and anatomical segregation of cells with X-like and Y-like properties in the lateral geniculate nucleus of old-world primates. *Journal of Physiology (London)*, *258*, 433-452.

- Ducati, A., Fava, E. & Motti, E.D.F. (1988). Neuronal generators of the visual evoked potentials: intracerebral recording in awake humans. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, *71*, 89-99.
- Ejima, Y. & Ohtani, Y. (1987). Simple reaction time to sinusoidal grating and perceptual integration time: contributions of perceptual and response processes. *Vision Research*, *27*, 269-276.
- Felipe, A., Buades, M.J. & Artigas, J.M. (1993). Influence of the contrast sensitivity function on the reaction time. *Vision Research*, *33*, 2461-2466.
- Halliday, A.M., McDonald, W.I. & Mushin, J. (1972). Delayed visual evoked responses in optic neuritis. *Lancet*, *1*, 982-985.
- Hartwell, R.C. & Cowan, J.D. (1993). Evoked potentials and simple motor reaction times to localized visual patterns. *Vision Research*, *33*, 1325-1337.
- Jones, R. & Keck, M.J. (1978). Visual evoked response as a function of grating spatial frequency. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *17*, 652-659.
- Kubová, Z., Kuba, M., Juran, J. & Blakemore, C. (1996). Is the motion system relatively spared in amblyopia? Evidence from cortical evoked responses. *Vision Research*, *36*, 181-190.
- Kubová, Z., Kuba, M., Spekreijse, H. & Blakemore, C. (1995). Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Research*, *35*, 197-205.

- Kurita-Tashima, S., Tobimatsu, S., Nakayama-Hiromatsu, M. & Kato, M. (1991). Effect of check size on the pattern reversal visual evoked potential. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, *80*, 161-166.
- Livingstone, M.S. & Hubel, D.H. (1987). Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement and depth. *Journal of Neuroscience*, *7*, 3416-3468.
- Maier, J., Dagnelie, G., Spekreijse, H. & van Dijk, B.W. (1987). Principal components analysis for source localization of VEPs in man. *Vision Research*, *27*, 165-177.
- Maunsell, J.H. & Newsome, W.T. (1987). Visual processing in monkey extrastriate cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *10*, 363-401.
- McKerral, M., Lachapelle, P. & Benoit, J. (1992). Comparative effects of luminance and scatter on the pattern visual evoked potential and eye-hand reaction time. *Documenta Ophthalmologica*, *79*, 177-185.
- McKerral, M., Lachapelle, P., Tremblay, F., Polomeno, R.C., Roy, M.-S., Beneish, R. & Leporé, F. (1996). Monocular contribution to the peak time of the binocular pattern visual evoked potential. *Documenta Ophthalmologica*, *91*, 181-193.
- McKerral, M., Roy, M.-S., Benoit, J., Leporé, F. & Lachapelle, P. Hemiretinal contribution to the timing of the full-field PVEP as determined with the motor reaction time. *Vision Research*, in press.

- Mishkin, M., Ungerleider, L.G. & Macko, K.A. (1983). Object vision and spatial vision: Two cortical pathways. *Trends in Neuroscience*, *6*, 414-417.
- Musselwhite, M.J. & Jeffreys, D.A. (1985). The influence of spatial frequency on the reaction time and evoked potentials recorded to grating pattern stimuli. *Vision Research*, *25*, 1545-1555.
- Parker, D.M. & Dutch, S. (1987). Perceptual latency and spatial frequency. *Vision Research*, *27*, 1279-1283.
- Previc, F.H. (1988). The neurophysiological significance of the N1 and P1 components of the visual evoked potentials. *Clinical Vision Sciences*, *3*, 195-202.
- Regan, D. (1989). Clinical applications of visual evoked potentials. In Regan, D. (Ed.), *Human brain electrophysiology* (pp. 507-554). New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc.
- Rimmer, S., Iragui, V., Klauber, M.R. & Katz, B. (1989). Retinocortical time exhibits spatial selectivity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *30*, 2045-2049.
- Roy, M.-S., Lachapelle, P., Polomeno, R.C., Frigon, J.-Y. & Leporé, F. (1994). Human strabismus: evaluation of the interhemispheric transmission time and hemiretinal differences using a reaction time task. *Behavioural Brain Research*, *62*, 63-70.

- Schiller, P.H., Logothetis, N.K. & Charles, E.R. (1990). Role of the color-opponent and broad-band channels in vision. *Visual Neuroscience*, *5*, 321-346.
- Schwartz, S.H. (1992). Reaction time distributions and their relationship to the transient/sustained nature of the neural discharge. *Vision Research*, *32*, 2087-2092.
- Sokol, S. (1976). Visually evoked potentials: Theory, practice and clinical applications. *Survey of Ophthalmology*, *21*, 18-44.
- Stone, J. (1983). *Parallel processing in the visual system* (438 p.). New York: Plenum Press.
- Tobimatsu, S., Kurita-Tashima, S., Nakayama-Hiromatsu, M. & Kato, M. (1993). Effect of frequency on transient and steady-state VEPs: stimulation with checkerboard, square-wave grating and sinusoidal grating patterns. *Journal of the Neurological Sciences*, *118*, 17-24.
- Török, B., Meyer, M. & Wildberger, H. (1992). The influence of pattern size on amplitude, latency and wave form of retinal and cortical potentials elicited by checkerboard pattern reversal and stimulus onset-offset. *Electroencephalography & clinical Neurophysiology*, *84*, 13-19.
- Van Essen, D.C. & DeYoe, E.A. (1995). Concurrent processing in the primate visual cortex. In Gazzaniga, M.S. (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 383-400). Cambridge: Bradford-MIT Press.

## LEGENDS FOR ILLUSTRATIONS

Figure 1

Representative PVEP waves and RT histograms obtained from one subject for the three spatial frequencies tested at 93% (A) and 3% (B) contrast levels. Vertical lines link the peak of the three PVEP waves (N1, P1 and N2) to the abscissa in order to better appreciate the peak time shifts across spatial frequencies. °= degrees of visual angle; C= contrast. Note that with increasing spatial frequency there is little difference in variability of the RT distribution across the contrast levels and spatial frequencies tested, attesting to the reproducibility of this measure.

Figure 2

Mean group timing results (in ms  $\pm$  1 S.E.M.) across spatial frequency for the P1 wave of the PVEP and for the RT at 93% (filled symbols, thick lines) and 3% (open symbols, thin lines) contrast levels. C= contrast. Asterix indicate statistically significant differences across spatial frequency.

Figure 3

Mean group RT (in ms  $\pm$  1 S.E.M.) mean and mode (left ordinate) and standard deviation (right ordinate) data for the M-recruiting (3°

checks, 3% contrast; hatched bars) and P-recruiting (0.12° checks, 93% contrast; black bars) stimulus conditions. S.D.= standard deviation.

#### Figure 4

Mean group PVEP amplitude (in  $\mu\text{Volts} \pm 1 \text{ S.E.M.}$ ; left ordinate) and peak time (in  $\text{ms} \pm 1 \text{ S.E.M.}$ ; right ordinate) results for components N1, P1 and N2 obtained to the M-recruiting (3° checks, 3% contrast; hatched bars) and P-recruiting (0.12° checks, 93% contrast; black bars) stimulus conditions. Amp.= amplitude; PT= peak time.

#### Figure 5

Mean group amplitude (A; in  $\mu\text{Volts} \pm 1 \text{ S.E.M.}$ ) and peak time (B; in  $\text{ms} \pm 1 \text{ S.E.M.}$ ) results across spatial frequency for the N1, P1 and N2 waves (squares, circles and triangles respectively) of the PVEP at 93% (filled symbols, thick lines) and 3% (open symbols, thin lines) contrast levels. °= degrees of visual angle; C= contrast. Asterix indicate statistically significant differences across spatial frequency.



FIGURE 1

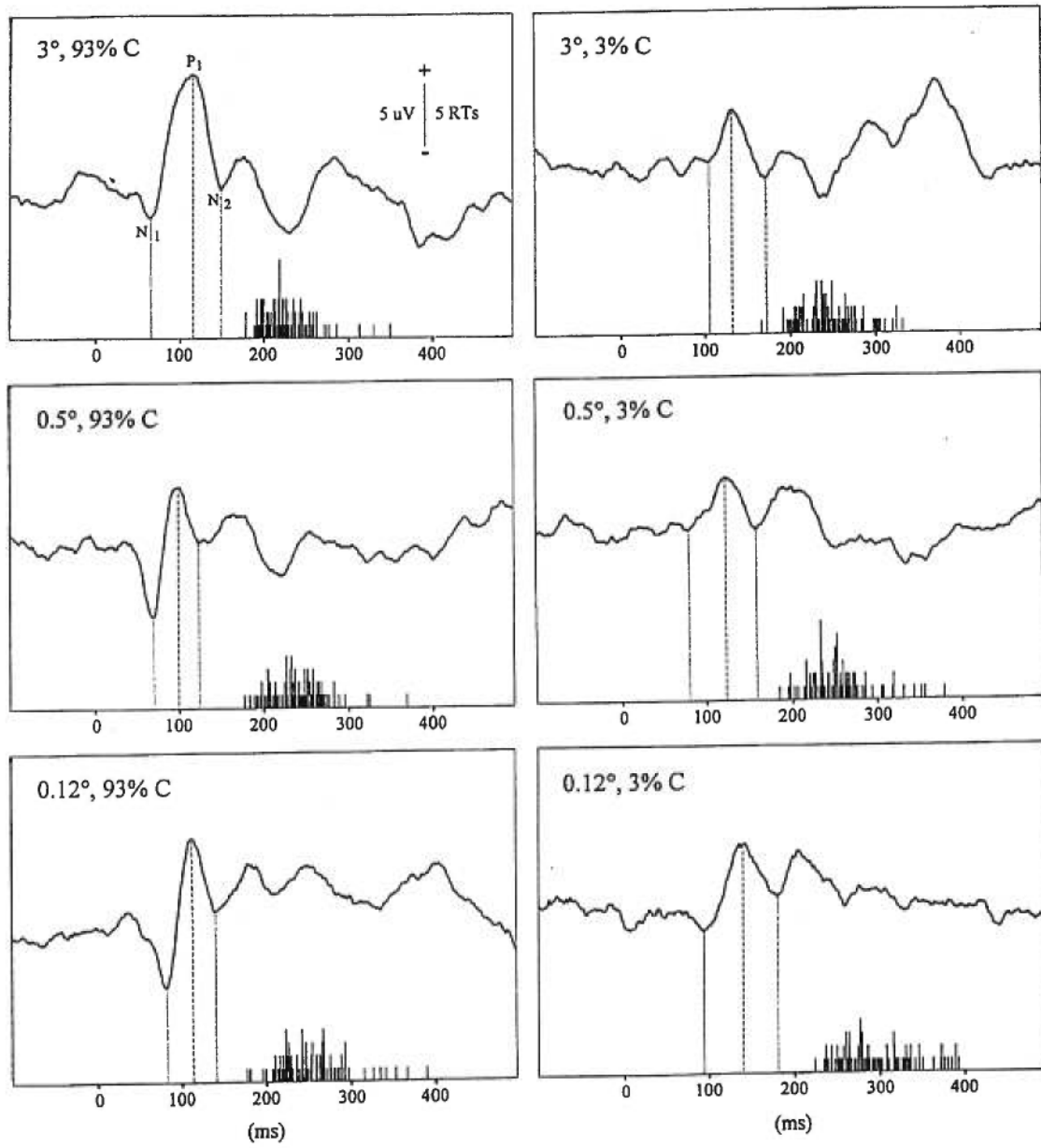


FIGURE 2

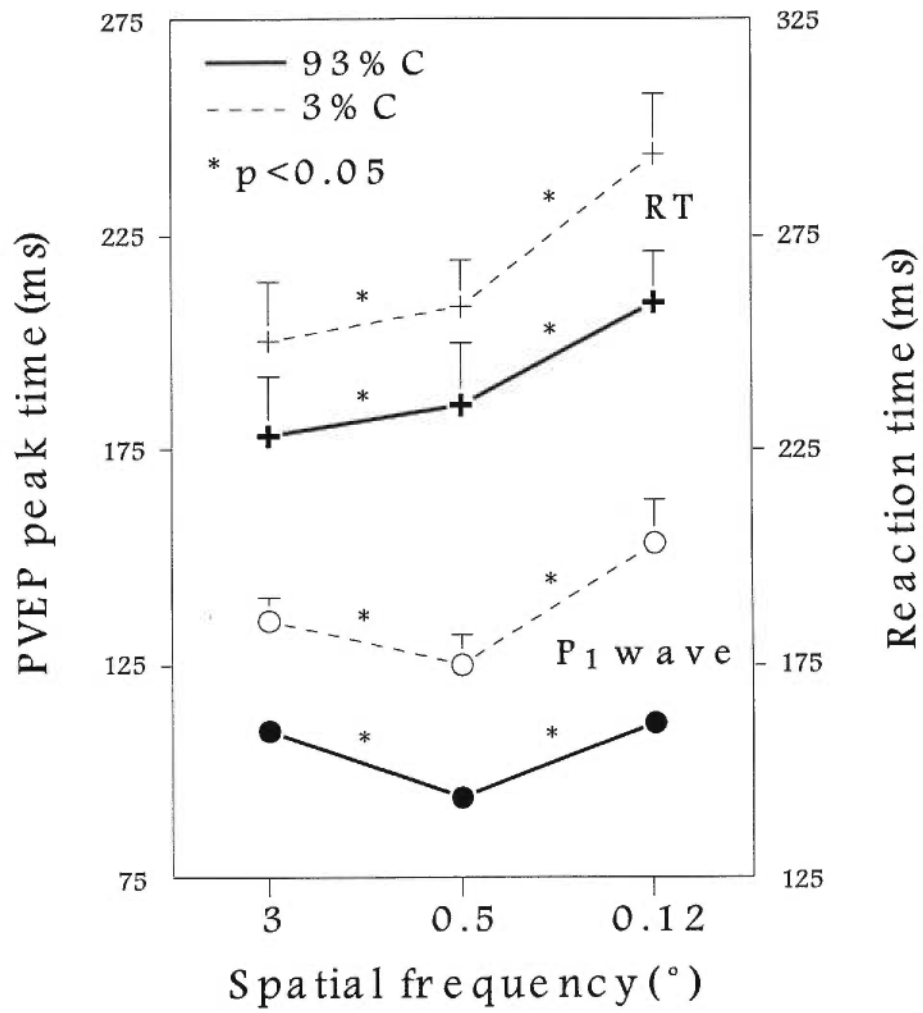


FIGURE 3

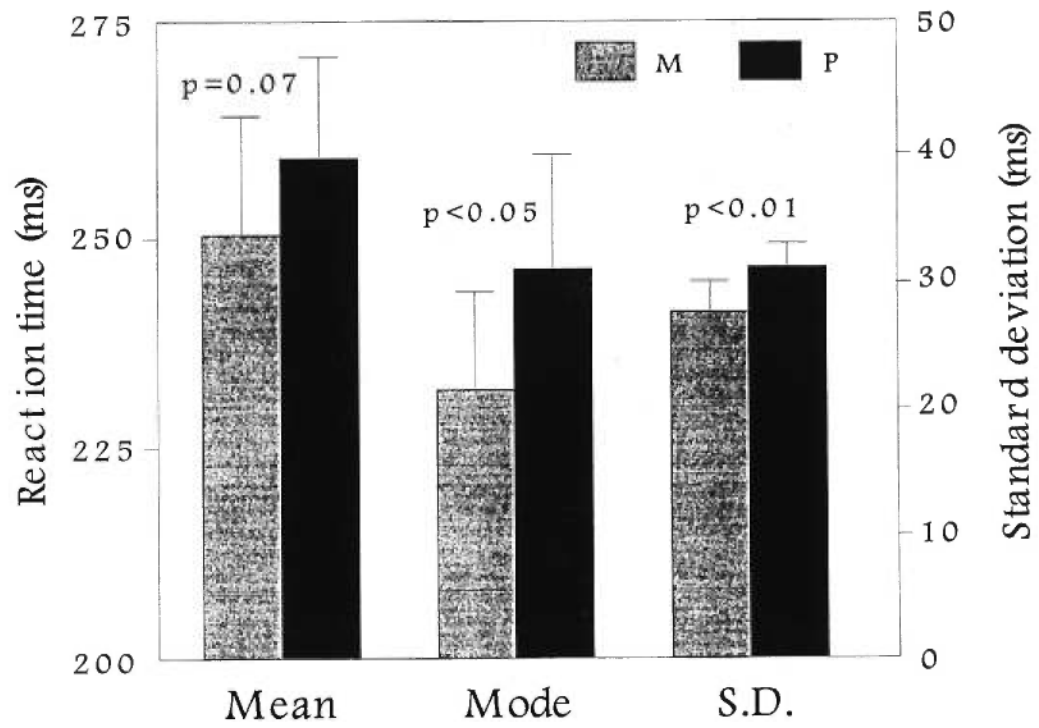


FIGURE 4

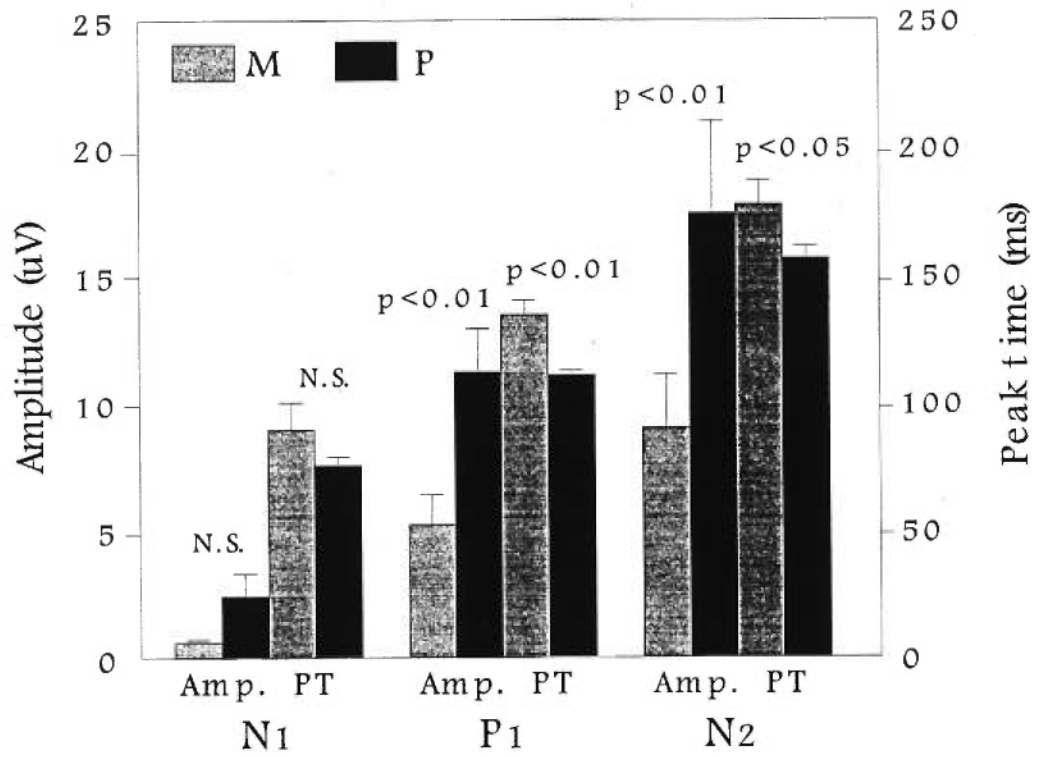
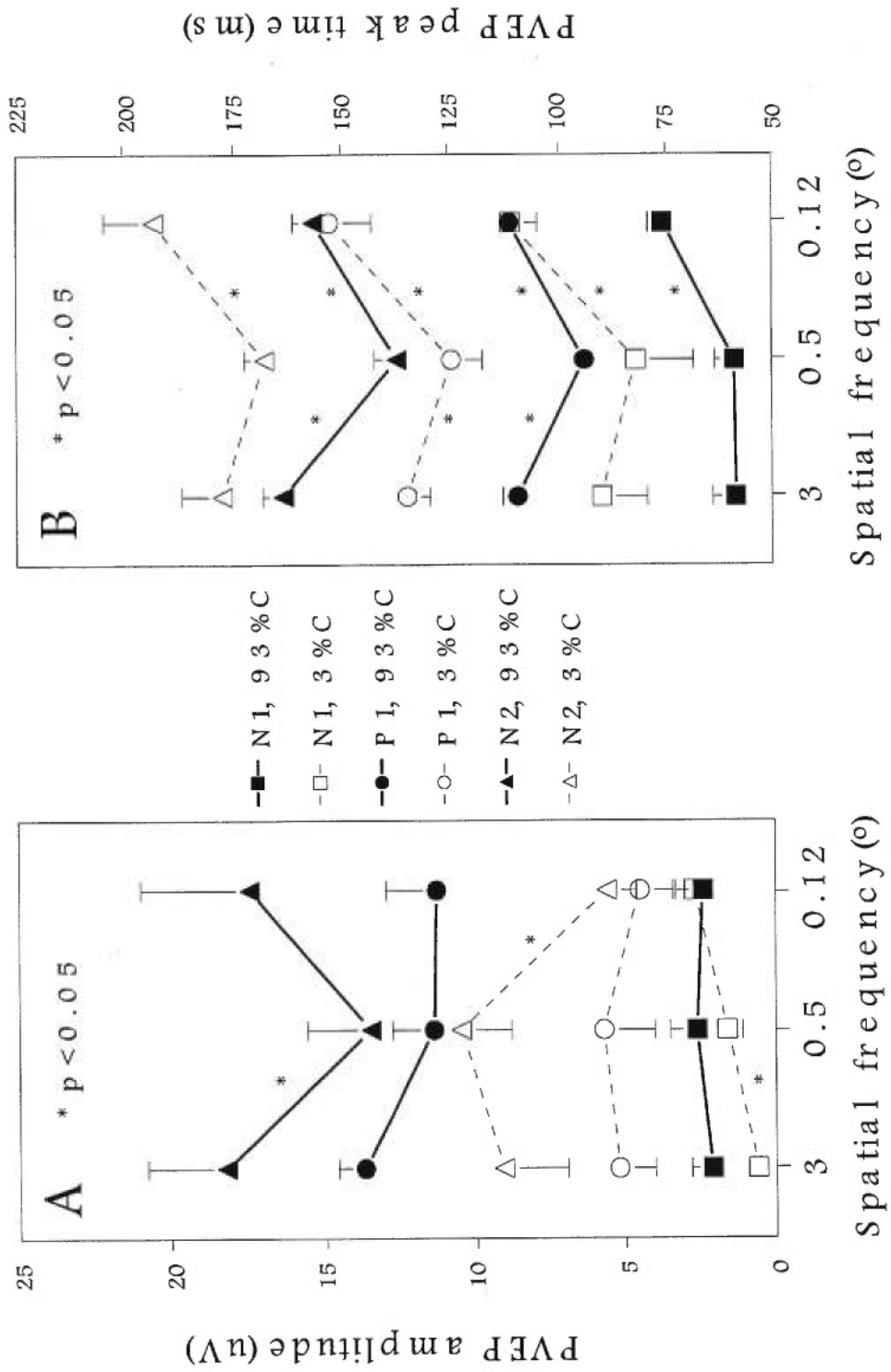


FIGURE 5



## *DISCUSSION GÉNÉRALE*

Les quatre expériences rapportées dans la présente thèse avaient pour buts: 1- de mettre en évidence les différences qui existent au niveau de la transmission rétino-corticale d'informations monoculaires et binoculaires entre un système visuel normal et un autre ayant une voie monoculaire altérée (i.e. amblyopie ou névrite optique); 2- de vérifier s'il était possible de différencier, sur la base du temps de transmission rétino-cortical, les deux formes d'amblyopie les plus courantes (i.e. AA et AS); 3- de comparer la façon dont les mesures de PEV et de TR sont modulées par le contraste et la fréquence spatiale du stimulus afin de déterminer s'ils transitent par les mêmes voies rétino-corticales.

Les résultats de la première expérience (article #1, chapitre I) démontrent qu'il est possible de distinguer différents processus pathologiques sur la base des interactions binoculaires telles que reflétées dans le temps de culmination du PEV. Les données confirment notre hypothèse initiale que différentes formes d'interaction binoculaire peuvent être mises en évidence, soit une facilitation binoculaire chez les sujets normaux, une suppression binoculaire chez les sujets normaux où une voie monoculaire est brouillée à l'aide d'un filtre diffuseur (i.e. qui provoque une diminution au niveau du contraste et de la fréquence spatiale) et des sujets ayant une amblyopie monoculaire, et un

moyennage binoculaire observé chez des sujets ayant eu une névrite optique unilatérale. La nette facilitation binoculaire mise en évidence chez les sujets normaux, où la réponse binoculaire est plus rapide que la réponse monoculaire de plus courte latence, confirment les données rapportées antérieurement à cet effet (Johansson & Jakobsson, 1993; Leguire, Fellows, Rogers & Bremer, 1987; McCulloch & Skarf, 1991). Deux mécanismes peuvent être suggérés pour expliquer cet avantage temporel obtenu en condition de vision binoculaire. Le premier invoque la capacité d'accommodation des yeux, qui a été démontrée comme étant plus efficace en vision binoculaire qu'en condition monoculaire (Leguire *et al.*, 1987). Le second, qui explique probablement en majeure partie le phénomène de facilitation binoculaire, impliquerait l'activation de cellules visuelles corticales qui répondent plus rapidement et de façon dominante lors d'une stimulation binoculaire (Hubel & Wiesel, 1968; Johansson & Jakobsson, 1993; Minke & Auerbach, 1972).

Lorsque, chez ces mêmes sujets normaux, une différence interoculaire entre les temps de culmination des PEV monoculaires est créée à l'aide d'un filtre diffuseur, nous notons des interactions binoculaires de type suppression. Chez ces sujets, la réponse binoculaire n'est pas différente de celle obtenue de l'oeil non brouillé, indiquant que la voie monoculaire ralentie artificiellement ne contribue



pas à la réponse binoculaire. Ce résultat va dans le même sens que les données obtenues lors d'expériences similaires utilisant des filtres de densité neutre pour créer une différence interoculaire dans le temps de culmination du PEV (Heravian-Shandiz *et al.*, 1991). Ces expériences démontrent que quelle que soit la méthode artificielle utilisée pour altérer la vitesse de conduction dans une des deux voies monoculaires (i.e. modification dans la luminance ou la résolution spatiale), la différence interoculaire ainsi créée provoque une incongruité entre les images reçues par les deux yeux. En conséquence, les signaux provenant de la voie monoculaire ralentie sont supprimés au profit de ceux originant de la voie non altérée.

Les résultats obtenus chez les sujets amblyopes mettent aussi en évidence une suppression binoculaire, où la voie monoculaire atteinte ne semble avoir aucun impact sur le temps de culmination du PEV binoculaire. Chez les sujets amblyopes, la voie monoculaire affectée semble être inhibée au niveau du cortex visuel, ce qui résulte en un temps de culmination du PEV binoculaire qui est presque entièrement, ou totalement, déterminé par les afférences venant de la voie monoculaire saine (Arden & Barnard, 1980; Hoepfner, 1980). Cette suppression binoculaire obtenue chez les amblyopes est en accord avec les résultats d'une étude précédente effectuée dans des conditions de stimulation similaires à celles utilisées ici (Jakobsson & Johansson, 1993). Une telle

suppression peut être expliquée par le fait que lors de la période de maturation visuelle, l'atteinte à l'intégrité d'un oeil réduit significativement ou peut même éliminer les chances pour cet oeil de développer des connexions synaptiques avec les neurones corticaux (Crawford *et al.*, 1991; Cynader, 1982; Hubel & Wiesel, 1965). Il en résulte alors des interactions binoculaires anormales qui, dans le cas des sujets amblyopes, prennent la forme d'une suppression des informations provenant de la voie monoculaire atteinte.

En contrepartie, chez les sujets ayant eu une névrite optique unilatérale, malgré qu'ils présentent des différences interoculaires dans le temps de culmination du PEV qui sont similaires à celles retrouvées chez les sujets amblyopes, le temps de culmination du PEV binoculaire est significativement plus lent que celui de la meilleure réponse monoculaire. De plus, la réponse binoculaire n'est pas différente de celle obtenue lorsqu'on moyenne les PEV enregistrés des deux yeux séparément. Ce qui précède suggère que dans la névrite optique le temps de culmination du PEV est déterminé par un processus de moyennage binoculaire. Ces résultats sont compatibles avec des mesures de PEV obtenues chez des sujets atteints de sclérose en plaques et ayant eu une névrite optique unilatérale (Hoeppner, 1980).

Toutefois, ces données vont à l'encontre d'autres études qui ont démontré un processus de facilitation binoculaire en utilisant des méthodes mesurant la sensibilité au contraste (Newman, Wolfe, Stewart & Lessell, 1991) ou la latence des mouvements oculaires (Brigell, Goodwin & Lorange, 1988). Deux explications peuvent être invoquées pour expliquer la divergence entre les résultats. Premièrement, il est possible que les différentes études ont utilisé des sujets qui étaient à différents stades de névrite optique (i.e. pendant la phase aiguë, névrite optique en résorption ou après résorption). Notre étude rapporte les résultats de sujets qui n'étaient plus dans la phase aiguë de la névrite optique (i.e. acuité visuelle considérablement rétablie), alors que ces précisions cliniques ne sont pas disponibles pour les autres études.

Deuxièmement, les auteurs ayant obtenu une facilitation binoculaire avec une mesure de sensibilité au contraste argumentent que puisque la névrite optique est survenue à l'âge adulte, c'est-à-dire après la maturation complète du cortex visuel, il se pourrait que les deux voies monoculaires contribuent à la réponse binoculaire, au même titre qu'un sujet normal, malgré l'afférence affaiblie d'un oeil (Newman *et al.*, 1991). La même hypothèse pourrait aussi être avancée pour expliquer le moyennage binoculaire obtenu dans notre étude chez les sujets ayant eu une névrite optique. Toutefois, cet argument est invalidé par le fait que chez les sujets normaux qui avaient un oeil brouillé artificiellement, une

suppression et non un moyennage binoculaire est obtenue, et ce malgré l'état mature du cortex visuel. Il pourrait aussi être suggéré que les différentes formes d'interaction binoculaire obtenues chez ces deux groupes de sujets sont liées au fait que le groupe de névrite optique présente des différences interoculaires d'acuité visuelle qui sont moindres que celles du groupe où une voie monoculaire est ralentie artificiellement. Toutefois, ceci n'est pas le cas puisqu'il n'existe aucune corrélation entre les différences interoculaires d'acuité visuelle et le type d'interaction binoculaire obtenu.

Une hypothèse plus probable est que les sujets ayant eu une névrite optique, qui présentent une atteinte (i.e. démyélinisation) de certaines fibres nerveuses du nerf optique produisant un délai dans le temps de culmination du PEV (Halliday *et al.*, 1972), conserveraient ainsi des connexions normales avec des neurones binoculaires au niveau du cortex visuel. Ceci est supporté par le fait que chez la plupart des individus ayant eu une névrite optique unilatérale, un certain degré de vision binoculaire semble préservé (Fleishman, Beck, Linares & Klein, 1987), contrairement aux amblyopes où il y a généralement une perte de la vision stéréoscopique (Tychsen, 1992). En effet, une absence de vision stéréoscopique fut mise en évidence chez tous nos sujets amblyopes. Ainsi, dans le cas de la névrite optique, les fibres non atteintes maintiendraient des branchements adéquats avec des neurones

binoculaires corticaux et la voie monoculaire continuerait d'offrir une contribution à la réponse binoculaire, mais qui serait ralentie à cause du nombre réduit de fibres intactes. Le temps de réponse binoculaire résultant serait donc équivalent à celui d'un moyennage entre le temps de réponse des deux voies monoculaires, tel que démontré dans la présente expérience. Inversement, chez le groupe de sujets normaux où une voie monoculaire est brouillée artificiellement, le filtre diffuseur utilisé causerait un ralentissement de l'ensemble des fibres de cette voie monoculaire et ce faisant l'empêcherait de contribuer à la réponse binoculaire (i.e. suppression).

Ce travail avait comme second but de déterminer s'il était possible de distinguer l'amblyopie due à une anisométrie de l'amblyopie due à un strabisme sur la base du temps de conduction rétino-cortical. Une des hypothèses de la première expérience postulait que des différences au niveau des interactions binoculaires seraient retrouvées entre les deux formes d'amblyopie. Bien que nos résultats ne confirment pas cette hypothèse, ils démontrent toutefois une tendance pour les deux groupes d'amblyopes à exhiber différents types d'interaction binoculaire (i.e. 4/6 anisométriques = PEV binoculaire plus lent que la réponse du bon oeil; 5/6 strabiques = PEV binoculaire plus rapide que la réponse de l'oeil normal). La raison pour laquelle les résultats n'ont pas atteint un degré statistiquement significatif pourrait

être que les conditions expérimentales utilisées n'étaient pas suffisamment discriminantes ou que le nombre de sujets n'était pas assez élevé. Toutefois, puisque les résultats obtenus ne sont pas corrélés avec les différences interoculaires d'acuité visuelle, ils pourraient refléter les différences sous-jacentes au niveau des processus pathophysiologiques impliqués dans ces deux types d'amblyopie.

Conséquemment, la deuxième expérience présentée dans cette thèse (article #2, chapitre II) avait pour but de voir s'il était possible de distinguer, avec la réponse monoculaire, les deux formes d'amblyopie en utilisant le PEV ainsi qu'une mesure psychophysique du temps de transmission rétinocorticale, soit le TR. Notre hypothèse, basée sur la littérature existante, était que l'AS aurait un impact plus marqué sur le temps de conduction rétinocortical monoculaire que l'AA. Cette expérience démontre que dans les deux groupes d'amblyopes le temps de culmination du PEV est allongé peu importe la fréquence spatiale utilisée. Ce résultat est compatible avec les données rapportées antérieurement par Chelazzi *et al.* (1988) et Hamasaki & Flynn (1981) à l'effet que l'oeil amblyope prend plus de temps à détecter une cible que l'oeil normal.

Toutefois, cette expérience révèle aussi que le TR des anisométropes est normal pour les deux fréquences spatiales utilisées,

alors qu'à basse fréquence spatiale les strabiques tendent à montrer un TR plus lent que la normale, résultat qui se confirme de façon significative lorsque la réponse est évoquée par des stimuli de fréquence spatiale plus élevée. Ces observations indiquent clairement que l'AS peut être distinguée de l'AA sur la base du temps de conduction rétinocortical mesuré à l'aide du TR, mais pas du PEV. Ainsi, ces résultats confirment l'hypothèse que l'AA et l'AS ont un impact différent sur le temps de conduction rétinocortical et supportent le postulat que les deux types d'amblyopie n'originent pas des mêmes processus pathophysiologique (von Noorden, 1985).

Plus spécifiquement, le fait que seulement le PEV soit affecté chez les anisométriques, tandis que le PEV et le TR le sont chez les strabiques, suggère que l'atteinte neuronale produisant l'AS est plus sévère que celle conduisant à l'AA. Ces données sont en accord avec les résultats d'études précédentes qui suggéraient que les deux types d'amblyopie pouvaient être différenciés par la sévérité des atteintes des systèmes M et/ou P (Movshon *et al.*, 1987). Il a été démontré, chez le singe amblyope par anisométrie induite, que l'utilisation de stimuli à fréquence spatiale élevée produisait une diminution des réponses neuronales corticales, suggérant une atteinte des cellules parvocellulaires (Kiorpes, Boothe, Hendrickson, Movshon, Eggers & Gizzi, 1987; Movshon *et al.*, 1987). Des singes strabiques montrent

aussi des déficits parvocellulaires, mais qui sont plus sévères que ceux retrouvés chez les anisométropes, et ils manifestent aussi des atteintes magnocellulaires importantes, notamment au niveau de la discrimination de la direction du mouvement (Tychsen, 1992).

Nos résultats renforcent ainsi le postulat que l'AS produit des déficits qualitativement similaire, mais quantitativement plus sévères que l'AA. Il a récemment été démontré, chez le chat strabique, que la synchronisation entre les réponses des neurones visuels corticaux est diminuée, particulièrement lorsque des stimuli à haute fréquence spatiale sont utilisés (Roelfsema, König, Engel, Sireteanu & Singer, 1994). Ce déficit au niveau du synchronisme des décharges neuronales correspondant à l'oeil amblyope par strabisme réduirait ainsi l'efficacité de la réponse de cet oeil et pourrait donc expliquer le ralentissement rétino-cortical plus important retrouvé chez les sujets strabiques. De plus, il est connu que l'AS survient généralement à un âge plus précoce que l'AA; les anisométropes bénéficient donc d'une plus longue période de développement normal comparativement aux strabiques, ce qui pourrait expliquer l'atteinte moins sévère dans l'AA (Tychsen, 1992).

Néanmoins, ce qui précède explique difficilement la tendance, mise en évidence dans la première expérience, que manifestent les sujets strabiques à produire des PEV binoculaires plus rapides que ceux



évoqués du bon oeil, alors que les anisométropes tendent à générer des PEV binoculaires plus lents que ceux évoqués de l'oeil normal. Ceci indique que, dans les deux types d'amblyopie, les mécanismes impliqués dans la formation du PEV binoculaire sont affectés différemment de ceux responsables de la génération du signal cortical monoculaire, aspects qui nécessitent d'être étudiés plus à fond.

Toutefois, pourquoi le TR et non le PEV permet de différencier les deux types d'amblyopie? Ces deux mesures seraient-elles modulées différemment lors du trajet rétino-cortical? Les troisième et quatrième expériences avaient pour but de répondre à ces questions. La troisième expérience (article #3, chapitre III) consistait en une étude normative qui visait à déterminer, à l'aide du TR, la contribution temporelle des différents quadrants rétiniens à la production du temps de culmination du PEV. Les résultats obtenus confirment notre hypothèse à l'effet que le TR est modifié selon la position rétinienne stimulée: le TR est plus rapide pour une stimulation centrale que nasale ou temporale, et l'hémirétine nasale produit une réponse plus rapide que l'hémirétine temporale, différence qui s'amplifie avec une réduction de la luminance du stimulus. Ces résultats sont compatibles avec ceux d'études antérieures et serait attribuable, en partie, à l'inéquité dans la distribution des cellules ganglionnaires sur le méridien rétinien horizontal, la plus grande densité étant au niveau nasal de la rétine

(Chelazzi *et al.*, 1988; Clarke & Zaidel, 1989; Curcio & Allen, 1990; Payne, 1966; Rains, 1963; Roy *et al.*, 1994).

En contrepartie, l'étude du méridien vertical ne démontre pas de différence cohérente entre les positions rétinienne supérieure et inférieure, ce qui suggère que l'organisation neuronale au niveau du méridien rétinien vertical est différente de celle du méridien horizontal. Curcio et Allen (1990) ont démontré qu'il existe, chez l'humain, une importante variation inter-individuelle dans le nombre de cellules ganglionnaires sur le plan vertical de la rétine, comparativement à la distribution horizontale, résultat qui peut expliquer l'absence d'une asymétrie temporelle supérieure-inférieure.

Les données de cette expérience démontrent aussi qu'à une intensité lumineuse élevée, le temps de culmination de l'onde P1 du PEV est corrélée avec le TR obtenu de la rétine centrale, confirmant notre hypothèse principale. Ceci suggère que le temps de culmination du PEV reflète, du moins dans des conditions de luminance élevée, l'activation de la portion la plus centrale de la rétine. Ces résultats sont en accord avec les études antérieures sur les propriétés de réponse des cellules rétinienne à l'effet que la rétine centrale produit des réponses plus rapides dans des conditions de luminance élevée (Baylor, 1987; Tessier-Lavigne, 1991). De plus, ce qui précède supporte aussi les données

d'autres études ayant démontré une contribution plus importante de la fovéa à l'onde P1 du PEV (Kubová, Kuba, Juran & Blakemore, 1996; Sokol, 1980).

Toutefois, lorsque la luminance est atténuée, tous les quadrants rétiniens sont ralentis de façon similaire et le temps de culmination du PEV est corrélé avec la moyenne arithmétique de toutes les positions rétiniennes évaluées. Ceci suggère qu'à faible intensité lumineuse, les régions rétiniennes périphériques contribuent davantage à la formation du temps de culmination du PEV. Conséquemment, les résultats obtenus reflètent non seulement la distribution (Curcio *et al.*, 1990; Curcio, Sloan, Packer, Hendrickson & Kalina, 1987) et les propriétés luminance-réponse (Baylor, 1987; Tessier-Lavigne, 1991) des photorécepteurs et cellules ganglionnaires de la rétine, mais aussi le pouvoir de résolution des voies rétino-corticales entières (Dreher *et al.*, 1976; Van Essen & DeYoe, 1995). La formation du temps de culmination du PEV implique ainsi plusieurs processus et résulte d'une multitude d'interactions complexes se produisant tout au long des voies visuelles parallèles.

La quatrième expérience (article #4, chapitre IV) avait donc pour but de valider une approche expérimentale, soit l'enregistrement simultané PEV-TR, d'effectuer une étude comparative de ces deux

mesures et de déterminer si elles sollicitent les mêmes composantes rétino-corticales. L'originalité de la présente expérience réside dans le fait que les paramètres de contraste et de fréquence spatiale ont été variés de façon concomitante afin d'évoquer le PEV et le TR, et que ces deux mesures furent enregistrées simultanément. En contrepartie, les études antérieures ayant comparé ces deux mesures les ont obtenues séparément (Musselwhite & Jeffreys, 1985) et les études s'intéressant au PEV ont utilisé plusieurs fréquences spatiales, mais un seul niveau de contraste (i.e. contraste élevé) (Previc, 1988; Török *et al.*, 1992), ou alors ont étudié une variété de contrastes, mais une seule fréquence spatiale (i.e. fréquence spatiale intermédiaire) (Previc, 1988).

Nos résultats indiquent que le TR n'est pas directement corrélé avec le temps de culmination de l'onde P1 du PEV. Alors que le temps de culmination du PEV démontre une sélectivité spatiale à une fréquence intermédiaire, et ce peu importe le niveau de contraste, le TR enregistré simultanément ralentit progressivement avec une augmentation de la fréquence spatiale. Une telle sélectivité spatiale de l'onde P1 du PEV avait déjà été démontrée, mais pour un contraste élevé seulement (Kurita-Tashima *et al.*, 1991; Musselwhite & Jeffreys, 1985; Rimmer *et al.*, 1989). La relation linéaire observée entre le TR et la fréquence spatiale confirme aussi les données antérieures (Felipe, Buades & Artigas, 1993; Parker & Dutch, 1987). Le fait que les deux

mesures sont modifiées différemment par la fréquence spatiale alors qu'elles sont enregistrées simultanément suggère soit: 1- que le PEV et le TR sont modulés de façon distincte par les différentes composantes des systèmes M et P; ou alors 2- que ces deux mesures sont modulés par différents aspects du stimulus.

Les deux méthodes utilisées pour estimer la vitesse de transmission rétino-corticale peuvent être divisées en trois étapes, soit: 1- le temps d'intégration perceptuelle; 2- le temps de transmission; et 3- le délai au niveau du processus de réponse. Le TR comporte, en plus, une composante motrice. Il est peu probable, toutefois, que cette étape additionnelle soit responsable des différences obtenues puisqu'il est présumé que cette dernière n'ajoute qu'une constante à la latence perceptuelle pourvu qu'il n'y ait aucun changement dans la tâche à exécuter selon les différentes conditions de stimulation utilisées (Ejima & Ohtani, 1987).

Afin d'expliquer ces résultats, on pourrait avancer l'hypothèse que le PEV (tel que représenté par l'onde P1) et le TR recruteraient une contribution majoritaire de populations neuronales différentes. Lorsqu'un stimulus à damier est utilisé, l'alternance entre les carreaux blancs et noirs donne l'impression d'un déplacement latéral apparent des carreaux. Certains auteurs avaient donc postulé qu'une

composante de mouvement (i.e. système M) pourrait être impliquée dans la production de l'onde P1 du PEV (Spekreijse, Dagnelie, Maier & Regan, 1985). Toutefois, d'autres recherches ont mis en évidence une contribution plus importante de la fovéa à l'onde P1 du PEV (Kubová *et al.*, 1996; Sokol, 1980), région rétinienne qui comprend la plus grande densité de neurones projetant au système P (Dowling, 1987; Stone, 1983; Van Essen & DeYoe, 1995). Ainsi, nos données à l'effet que l'onde P1 montre une forte dépendance sur le contraste, de pair avec celles qui précèdent, vont dans le sens des résultats d'une étude récente indiquant que l'onde P1 du PEV serait plutôt produite par l'inversion de contraste entre les carreaux blancs et noirs (Kubová *et al.*, 1995). Ceci suggère donc que l'onde P1 serait liée à l'activation spécifique du système de traitement de la forme (i.e. voie P) (Kubová *et al.*, 1995).

En ce qui a trait au TR, nos données démontrent que ce dernier représente une technique fiable pour évaluer les fonctions spécifiques des voies visuelles parallèles pourvu que des stimuli appropriés soient employés. Ceci appuie les résultats d'une étude antérieure ayant comparé des stimuli homochromatiques et hétérochromatiques (Schwartz, 1992). Néanmoins, la tâche de TR, comparativement à celle du PEV, implique une détection explicite du stimulus afin qu'une réponse puisse être enregistrée. Aussi, plusieurs de nos sujets ont rapporté percevoir le damier en mouvement, malgré qu'il ne se

produisait qu'une inversion entre les carrés blancs et noirs. Il peut donc être postulé que comparativement au PEV (i.e. onde P1), qui a été corrélé avec une réponse de la voie P (Kubová *et al.*, 1995), le TR pourrait plutôt être initié suite à la perception d'un mouvement quelconque. Conséquemment, il pourrait être suggéré que les cellules impliquées dans la détection du mouvement (i.e. voie M) offrent une plus grande contribution au TR qu'au PEV.

L'hypothèse ci-haut est appuyée par les résultats de notre deuxième expérience. Les amblyopes par anisométrie démontraient une atteinte au PEV seulement, tandis que les amblyopes par strabisme exhibaient un ralentissement significatif du temps de culmination du PEV ainsi que du TR. Tel que discuté plus haut, il a été précédemment suggéré que, contrairement à l'AA, l'AS était caractérisée par des déficits importants au niveau des cellules de type M, notamment au niveau de la discrimination de la direction du mouvement (Tychsen, 1992). Cette atteinte profonde du système M mise en évidence chez les strabiques pourrait donc se refléter au niveau de la mesure de TR, donnant ainsi lieu à une réponse plus lente que la normale.

Si l'on mène la discussion un peu plus loin, une autre composante pourrait aussi être invoquée pour expliquer certaines des différences retrouvées entre le TR et le PEV, soit l'attention. Il a été

précédemment suggéré que l'attention soutenue sur une cible quelconque, par exemple une tâche de détection, produit une facilitation du traitement sensoriel au niveau du cortex visuel extrastrié (Hillyard, Mangun, Woldorff & Luck, 1995). Il est ainsi possible que cette facilitation soit absente chez les sujets strabiques et produise conséquemment un TR plus lent que la normale, contrairement aux sujets anisométropes. Toutefois, les circuits neuronaux exacts impliqués dans un tel processus demeurent inconnus et cette question mérite donc d'être explorée davantage.

La quatrième expérience avait aussi pour but d'effectuer, en modulant le contraste et/ou la fréquence spatiale du stimulus, une étude comparative de l'amplitude et du temps de culmination des différentes composantes du PEV, soit les ondes N1, P1 et N2. Les données obtenues indiquent que l'onde N1 est modulée différemment des ondes P1 et N2, ces dernières variant de façon similaire. Premièrement, les amplitudes de P1 et N2 exhibent une sélectivité spatiale pour une fréquence spatiale intermédiaire et démontrent d'importantes modifications en fonction du contraste, tandis que l'onde N1 varie peu avec la fréquence spatiale et est beaucoup moins dépendante du contraste. En ce qui a trait au temps de culmination, les trois ondes montrent une sélectivité spatiale à bas et haut contrastes. En second lieu, contrairement à N1, P1 et N2 sont de plus grande



amplitude et leur temps de culmination est plus rapide dans les conditions favorisant l'activation du système P comparativement à celles recrutant la voie M.

La sélectivité spatiale obtenue au niveau du temps de culmination de N1 et de P1 sont compatibles avec les données antérieures rapportées pour des contrastes élevés (Jones & Keck, 1978; Kurita-Tashima *et al.*, 1991; Musselwhite & Jeffreys, 1985; Rimmer *et al.*, 1989). Certains aspects des résultats obtenus dans la présente étude diffèrent toutefois de ceux d'études précédentes s'intéressant à la relation entre l'amplitude du PEV et la fréquence spatiale. Ces désaccords peuvent toutefois être justifiés par des différences au niveau de la technique d'enregistrement (Musselwhite & Jeffreys, 1985) et de mesure (Previc, 1988) utilisées, et aussi par le fait que, tel que décrit plus haut, les autres études n'ont pas examiné les paramètres de fréquence spatiale et de contraste de façon concomitante (Previc, 1988; Musselwhite & Jeffreys, 1985; Török *et al.*, 1992). De plus, Kubová *et al.* (1995) ont suggéré, contrairement à ce que démontrent les résultats de la présente étude, que l'onde N2 serait davantage modulée par le système M puisque cette dernière montrait, pour un stimulus de 0.5°, peu de dépendance au contraste comparativement à P1. Ce résultat semble toutefois attribuable à la fréquence spatiale employée puisque les données de notre expérience démontrent, pour toutes les autres

fréquences spatiales utilisées, que N2 dépend autant, sinon plus, du contraste que P1.

Conséquemment, les résultats qui précèdent indiquent que l'onde N1 du PEV refléterait l'activation d'une population neuronale différente de celle générant les ondes P1 et N2, où N1 semblerait davantage modulée par le système M, tandis que P1 et N2 impliqueraient la voie P. Cette hypothèse est appuyée par les données d'études antérieures à l'effet que l'onde P1 reflète principalement l'activation de la rétine centrale (Kubová *et al.*, 1996; Sokol, 1976, 1980), région comprenant le nombre ainsi que la densité les plus importants de neurones projetant au système P (Dowling, 1987; Stone, 1983; Van Essen & DeYoe, 1995). Il est, de plus, probable que les cellules M, qui ont une vitesse de conduction plus rapide que les neurones du système P (Barlow & Levick, 1969), contribuent davantage à une composante électrophysiologique ayant une plus courte latence.

À la lumière des résultats obtenus, nous pouvons énoncer les trois conclusions suivantes: 1- le PEV et le TR sont altérés différemment dans l'AA et l'AS, ce qui suggère que ces deux formes d'amblyopie résultent d'anomalies neuronales distinctes; 2- l'analyse comparée du PEV et du TR évoqués de stimuli adéquats permettraient de distinguer les deux voies rétino-corticales; et 3- la technique d'enregistrement simultané du

PEV et du TR représente une méthode fiable et reproductible permettant l'évaluation de l'intégrité des voies visuelles.

Évidemment, les propriétés fonctionnelles des voies visuelles étant d'une extrême complexité, les expériences effectuées dans le cadre de la présente thèse ne font qu'effleurer le sujet. L'utilisation de contrastes plus faibles et de fréquences spatiales plus élevées, ainsi que d'autres paramètres de stimulation, permettraient d'isoler davantage les contributions des voies visuelles parallèles et de dégager des conclusions plus précises. Par exemple, des stimuli de couleur accentueraient la contribution du système P, alors que l'utilisation de stimuli animés d'un mouvement (i.e. damier ou barres à mouvement horizontal) solliciterait de façon préférentielle une réponse du système M.

Enfin, d'innombrables liens réciproques ont été identifiés entre les diverses aires visuelles corticales (Felleman & Van Essen, 1991). Ceci démontre que la ségrégation entre les voies rétino-corticales est loin d'être absolue et laisse place à une multitude d'interactions, ce qui complique l'exploration fonctionnelle du sujet présentant une pathologie visuelle. D'autres études sont donc requises afin de déterminer s'il est vraiment possible de départager les contributions spécifiques des voies rétino-corticales à l'aide de méthodes non invasives chez l'humain.

## *CONCLUSION GÉNÉRALE*

Les travaux présentés dans cette thèse s'intéressent à l'étude, au moyen de techniques non invasives, de divers aspects fonctionnels des voies rétino-corticales chez le sujet normal ainsi que chez celui où l'on retrouve un déficit unilatéral dans la transmission d'informations visuelles causé par un processus pathologique (i.e. amblyopie ou névrite optique).

L'ensemble des résultats démontre qu'il est possible de distinguer différents processus pathologiques à l'aide du PEV ainsi que du TR. Premièrement, une analyse comparative du temps de culmination des PEV monoculaires et binoculaire indique que différentes formes d'interaction binoculaire peuvent être mises en évidence dans différentes conditions normales et pathologiques. Ces données ajoutent de précieuses informations à l'évaluation clinique et servent à mieux différencier certaines atteintes visuelles, telles l'amblyopie et la névrite optique. En second lieu, les résultats obtenus avec le TR permettent de différencier les sous-types d'amblyopie les plus fréquemment rencontrés, soit l'AA et l'AS. Nos données suggèrent que, chez les sujets strabiques, l'atteinte neuronale est plus profonde que chez les anisométropes, un constat qui supporte le postulat que différents processus pathophysiologiques sont en cause dans les deux types

d'amblyopie (i.e. atteinte prédominante du système P chez les anisométropes; atteinte des systèmes M et P chez les strabiques).

Nos études démontrent aussi que les mesures de PEV et de TR sont modulées différemment en fonction du contraste et de la fréquence spatiale. Ainsi, ces deux mesures ne semblent pas solliciter les voies rétino-corticales de la même façon; le TR recevrait une contribution prépondérante du système M, tandis que l'onde N1 et les ondes P1 et N2 du PEV reflèteraient l'activation respective des populations neuronales M et P. Conséquemment, l'utilisation simultanée du PEV et du TR jumelée à une analyse minutieuse des différentes composantes du PEV permettraient l'investigation sélective des voies visuelles parallèles.

Les expériences effectuées dans le cadre de la présente thèse ont donc permis de préciser davantage la validité clinique du PEV et du TR et ainsi d'augmenter nos connaissances sur plusieurs aspects fonctionnels du système visuel chez le sujet normal et celui où l'intégrité d'une voie monoculaire est compromise. Une utilisation simultanée de ces techniques chez une plus grande population de sujets présentant des déficits de transmission visuelle, notamment des amblyopes, est néanmoins nécessaire afin de confirmer sans équivoque les contributions sélectives des voies visuelles rétino-corticales au PEV et au TR et, conséquemment, d'augmenter leur pouvoir diagnostique.

## *RÉFÉRENCES GÉNÉRALES*

- Apkarian, P., Nakayama, K. & Tyler, C.W. (1986). Binocularity in the human visual evoked potential: Facilitation, summation and suppression. *EEG & Clinical Neurophysiology*, *51*, 32-48.
- Arden, G.B. & Barnard, W.M. (1980). Effect of occlusion on the visual evoked response in amblyopia. *Transactions of the Ophthalmological Society UK*, *99*, 419-426.
- Baedeker, C. & Wolf, W. (1987). Influence of saccades on manual reactions - A reaction time and VEP study. *Vision Research*, *27*, 609-619.
- Barlow, H.B. & Levick, W.R. (1969). Three factors limiting the reliable detection of light by retinal ganglion cells of the cat. *Journal of Physiology (London)*, *200*, 1-24.
- Baylor, D. A., Photoreceptor signals and vision. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *28*, 34-49.
- Beneish, R., Lachapelle, P., Polomeno, R.C. & Lake, N.. (1990). Pattern VEP differences in strabismic and anisometropic amblyopia. *Clinical Vision Sciences*, *5*, 271-283.
- Bodis-Wollner, I., Ghilardi, M.F. & Mylin, L.H. (1986). The importance of stimulus selection in VEP practice: The clinical relevance of visual physiology. Dans Cracco, R.Q. & Bodis-Wollner, I. (éds), *Evoked potentials* (pp. 15-27). New York: Alan R. Liss, Inc.



- Breitmeyer, B.G. (1975). Simple reaction time as a measure of the temporal response properties of transient and sustained channels. *Vision Research*, *15*, 1411-1412.
- Brigell, M.G., Goodwin, J.A. & Lorange, R. (1988). Saccadic latency as a measure of afferent visual conduction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *8*, 1331-1338.
- Campos, C.E., Prampolini, M.L. & Gulli, R. (1984). Contrast-sensitivity differences between strabismic and anisometropic amblyopia: objective correlate by means of visual evoked responses. *Documenta Ophthalmologica*, *58*, 45-50.
- Chelazzi, L., Marzi, C.A., Panozzo, G., Pasqualini, N., Tassinari, G. & Tomazzoli, L. (1988). Hemiretinal differences in speed of light detection in esotropic amblyopes. *Vision Research*, *28*, 95-104.
- Chiappa, K.H. (1990a). Principles of evoked potentials. Dans Chiappa, K.H. (éd.), *Evoked potentials in clinical medicine*, 2<sup>ième</sup> édition (pp. 1-35). New York: Raven Press, Ltd.
- Chiappa, K.H. (1990b). Pattern-shift visual evoked potentials: Methodology. Dans Chiappa, K.H. (éd.), *Evoked potentials in clinical medicine*, 2<sup>ième</sup> édition (pp. 37-109). New York: Raven Press, Ltd.
- Chiappa, K.H. (1990c). Pattern-shift visual evoked potentials: Interpretation. Dans Chiappa, K.H. (éd.), *Evoked potentials in clinical medicine*, 2<sup>ième</sup> édition (pp. 111-171). New York: Raven Press, Ltd.

- Chino, Y.M., Shansky, M.S. & Hamasaki, D.I. (1980). Development of receptive field properties of retinal ganglion cells in kittens raised with a convergent squint. *Experimental Brain Research*, *39*, 313-320.
- Clarke, J. M. & Zaidel, E. (1989). Simple reaction times to lateralized light flashes. *Brain*, *112*, 849-870.
- Crawford, M.L.J., Pesch, T.W., von Noorden, G.K., Harwerth, R.S. & Smith, E.L. (1991). Bilateral form deprivation in monkeys. Electrophysiologic and anatomic consequences. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *32*, 2328-2336.
- Curcio, C.A. & Allen, K.A. (1990). Topography of ganglion cells in human retina. *Journal of Comparative Neurology*, *300*, 5-25.
- Curcio, C.A., Sloan, K.R., Kalina, R.E. & Hendrickson, A.E. (1990). Human photoreceptor topography. *Journal of Comparative Neurology*, *292*, 497-523.
- Curcio, C. A., Sloan, K. R. Jr., Packer, O., Hendrickson, A. E. & Kalina, R. E. (1987). Distribution of cones in human and monkey retina: Individual variability and radial asymmetry. *Science*, *236*, 579-582.
- Cynader, M. (1982). Competitive neuronal interactions underlying amblyopia. *Human Neurobiology*, 39-49.
- Demer, J.L. (1993). Positron emission tomographic studies of cortical function in human amblyopia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *17*, 469-476.

- DeMonasterio, F.M. & Gouras, P. (1975). Functional properties of ganglion cells of the rhesus monkey retina. *Journal of Physiology (London)*, *251*, 167-195.
- DeYoe, E.A. & Van Essen, D.C. (1988). Concurrent processing streams in monkey visual cortex. *Trends in neuroscience*, *11*, 219-226.
- Dowling, J.E. (1987). *The retina. An approachable part of the brain* (282 p.). Cambridge: Belknap Press of Harvard University Press.
- Dreher, B., Fukada, Y. & Rodieck, R.W. (1976). Identification, classification and anatomical segregation of cells with X-like and Y-like properties in the lateral geniculate nucleus of old-world primate. *Journal of Physiology (London)*, *258*, 433-452.
- Eggers, H.M. & Blakemore, C. (1978). Physiological basis of an isometric amblyopia. *Science*, *201*, 264-267.
- Ejima, Y. & Ohtani, Y. (1987). Simple reaction time to sinusoidal grating and perceptual integration time: contributions of perceptual and response processes. *Vision Research*, *27*, 269-276.
- Enroth-Cugell, C. & Robson, J.G. (1966). The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *Journal of Physiology (London)*, *187*, 517-552.
- Felipe, A., Buades, M.J. & Artigas, J.M. (1993). Influence of the contrast sensitivity function on the reaction time. *Vision Research*, *33*, 2461-2466.
- Felleman, D.J. & Van Essen, D.C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, *1*, 1-47.

- Fleishman, J.A., Beck, R.W., Linares, O.A. & Klein, J.W. (1987). Deficits in visual function after recovery from optic neuritis. *Ophthalmology*, *94*, 1029-1035.
- Halliday, A.M., McDonald, W.I. & Mushin, J. (1972). Delayed visual evoked responses in optic neuritis. *Lancet*, *1*, 982-985.
- Hamasaki, D.I. & Flynn, J.T. (1981). Amblyopic eyes have longer reaction time. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *21*, 846-853.
- Harding, G.F.A. (1991). Technical issues in visual evoked cortical potential recording. Dans Heckenlively, J.R. & Arden, G.B. (éds), *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision* (pp. 435-441). St-Louis: Mosby Year Book, Inc.
- Hartwell, R.C. & Cowan, J.D. (1993). Evoked potentials and simple motor reaction times to localized visual patterns. *Vision Research*, *33*, 1325-1337.
- Heravian-Shandiz, J., Douthwaite, W.A. & Jenkins, T.C.A. (1991). Binocular interaction with neutral density filters as measured by the visual evoked response. *Optometry & Vision Science*, *68*, 801-806.
- Hess, R.F. & Holliday, I.E. (1992). The spatial localization deficit in amblyopia. *Vision Research*, *32*, 1319-1339.
- Hillyard, S.A., Mangun, G.R., Woldorff, M.G. & Luck, S.J. (1995). Neural systems mediating selective attention. Dans Gazzaniga, M.S. (éd.), *The cognitive neurosciences* (pp. 665-681). Cambridge: Bradford-MIT Press.

- Hoeppner, T.J. (1980). Binocular interaction in the visual evoked response: Temporal factors. *Journal of Neurological Sciences*, 47, 49-58.
- Horton, J.C. & Stryker, M.P. (1993). Amblyopia induced by anisometropia without shrinkage of ocular dominance columns in human striate cortex. *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A.*, 90, 5494-5498.
- Hubel, D.H. & Wiesel, T.N. (1965). Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *Journal of Neurophysiology*, 28, 1041-1059.
- Hubel, D.H. & Wiesel, T.N. (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *Journal of Physiology*, 195, 215-243.
- Hubel, D.H., Wiesel, T.N. & LeVay, S. (1977). Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society London, Series B*, 278, 377-409.
- Ikeda, H. & Tremain, K.E. (1978). Amblyopia resulting from penalisation: Neuro-physiological studies of kittens reared with atropinisation of one or both eyes. *British Journal of Ophthalmology*, 62, 21-28.
- Ikeda, H. & Tremain, K.E. (1979). Amblyopia occurs in retinal ganglion cells in cats reared with convergent squint without alternating fixation. *Experimental Brain Research*, 35, 559-582.

- Ikeda, H. & Wright, M.J. (1976). Properties of LGN cells in kittens reared with convergent squint: a neurophysiological demonstration of amblyopia. *Experimental Brain Research*, 25, 63-77.
- Jacobson, S.G. & Ikeda, H. (1980). Behavioural studies of spatial vision in cats reared with convergent squint: Is amblyopia due to arrest of development? *Experimental Brain Research*, 34, 11-26.
- Jakobsson, P. & Johansson, B. (1992). The effect of spatial frequency and contrast on the latency of the visual evoked potential. *Documenta Ophthalmologica*, 79, 187-194.
- Jakobsson, P. & Lennerstrand, G. (1985). Binocular interaction in the VEP to grating stimulation. II. Spatial frequency effects. *Acta Ophthalmologica (Copenhagen)*, 63, 290-296.
- Johansson, B. & Jakobsson, P. (1993). VEP latency: a comparison between normal and defective binocularity. *Clinical Vision Sciences*, 8, 245-251.
- Jones, R. & Keck, M.J. (1978). Visual evoked response as a function of grating spatial frequency. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 17, 652-659.
- Kaas, J.H. (1987). The organization and evolution of neocortex. Dans Wise, S.P. (éd.), *Higher Brain Functions*. New York: John Wiley.
- Katsumi, O., Tanino, T. & Hirose T. (1986). Objective evaluation of binocular function using the pattern reversal visual evoked response. II. Effect of mean luminosity. *Acta Ophthalmologica*, 64, 199-205.

- Kiorpes, L., Boothe, R.G., Hendrickson, A.E., Movshon, J.A., Eggers, H.M. & Gizzi, M.S. (1987). Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. I. Behavioral observations. *Journal of Neuroscience*, 7, 1318- 1326.
- Kubová, Z., Kuba, M., Juran, J. & Blakemore, C. (1996). Is the motion system relatively spared in amblyopia? Evidence from cortical evoked responses. *Vision Research*, 36, 181-190.
- Kubová, Z., Kuba, M., Spekreijse, H. & Blakemore, C. (1995). Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Research*, 35, 197-205.
- Kurita-Tashima, S., Tobimatsu, S., Nakayama-Hiromatsu, M. & Kato, M. (1991). Effect of check size on the pattern reversal visual evoked potential. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 80, 161-166.
- Lachica, E.A., Beck, P.D. & Casagrande, V.A. (1992). Parallel pathways in macaque monkey striate cortex: anatomically defined columns in layer III. *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A*, 89, 3566-3570.
- Leguire, L.E., Fellows, R.R., Rogers, G.L. & Bremer, D.L. (1987). Binocular summation and facilitation of latency in flash and pattern VERs in 6 to 30 month old children. *Binocular Vision*, 2, 15-23.
- LeVay, S., Wiesel, T.N. & Hubel, D.H. (1980). The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 191, 1-51.

- Levi, D.M. & Klein, S.A. (1985). Vernier acuity, crowding and amblyopia. *Vision Research*, 25, 979-991.
- Levi, D.M. & Klein, S.A. (1992). The role of local contrast in the visual deficits of humans with naturally occurring amblyopia. *Neuroscience Letters*, 135, 63-66.
- Livingstone, M.S. & Hubel, D.H. (1987). Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement and depth. *Journal of Neuroscience*, 7, 3416-3468.
- McCulloch, D.L. & Skarf, B. (1991). Development of the human visual system: Monocular and binocular pattern VEP latency. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 32, 2372-2381.
- McKerral, M., Lachapelle, P. & Benoit, J. (1992). Comparative effects of luminance and scatter on the pattern visual evoked potential and eye-hand reaction time. *Documenta Ophthalmologica*, 79, 177-185.
- Minke, M. & Auerbach, E. (1972). Latencies and correlation in single units and visual evoked potentials in the cat striate cortex following monocular and binocular stimulation. *Experimental Brain Research*, 14, 409-422.
- Mishkin, M., Ungerleider, L.G. & Macko, K.A. (1983). Object vision and spatial vision: Two cortical pathways. *Trends in Neuroscience*, 6, 414-417.
- Movshon, J.A., Eggers, H.M. & Gizzi, M.S. (1987). Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. III. Physiological observations. *Journal of Neuroscience*, 7, 1340-1351.



- Musselwhite, M.J. & Jeffreys, D.A. (1985). The influence of spatial frequency on the reaction times and evoked potentials recorded to grating pattern stimuli. *Vision Research*, 25, 1545-1555.
- Nealey, T.A. & Maunsell, J.H.R. (1994). Magnocellular and parvocellular contributions to the responses of neurons in macaque striate cortex. *Journal of Neuroscience*, 14, 2069-2079.
- Newman, N.J., Wolfe, J.M., Stewart, M.I. & Lessell, S. (1991). Binocular visual function in patients with a history of monocular optic neuritis. *Clinical Vision Sciences*, 6, 95-107.
- Nichols, J.G., Martin, A.R. & Wallace, B.G. (1992). The visual system. Dans *From neuron to brain*, 3<sup>ième</sup> édition (pp. 559-676). Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.
- Odom, J.V. (1991). Amblyopia and clinical electrophysiology. Dans Heckenlively, J.R. & Arden, G.B. (éds), *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision* (pp. 589-593). St-Louis: Mosby Year Book.
- Parker, D.M. & Dutch, S. (1987). Perceptual latency and spatial frequency. *Vision Research*, 27, 1279-1283.
- Payne, W. H. (1966). Reaction time as a function of retinal location. *Vision Research*, 6, 729-732.
- Previc, F.H. (1988). The neurophysiological significance of the N1 and P1 components of the visual evoked potential. *Clinical Vision Sciences*, 3, 195-202.

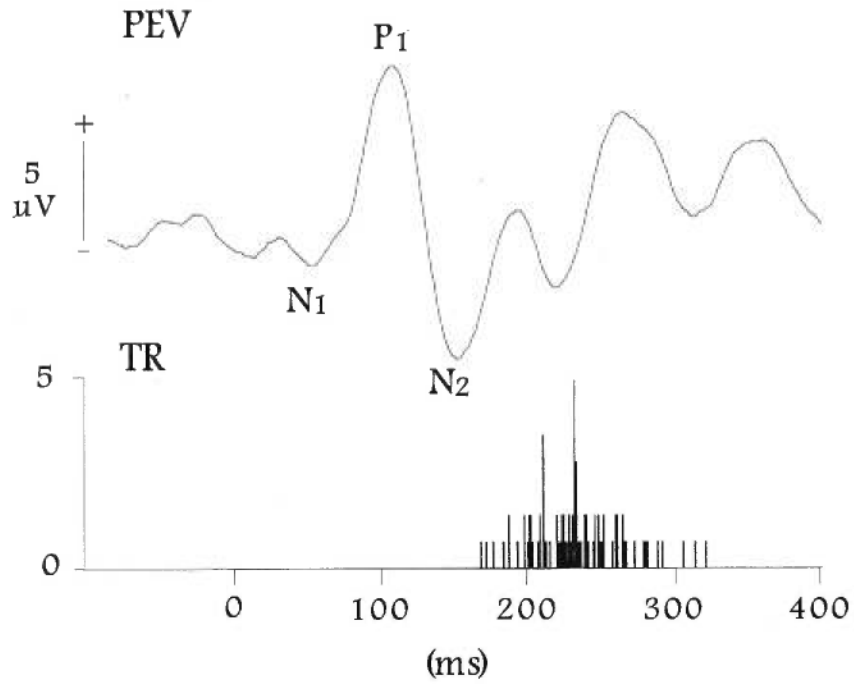
- Rains, J. D. (1963). Signal luminance and position effects in human reaction time. *Vision Research*, *3*, 239-251.
- Regan, D. (1989). Clinical applications of visual evoked potentials. Dans Regan, D. (éd.), *Human brain electrophysiology* (pp. 507-554). New York: Elsevier Science Publishing Co.
- Rimmer, S., Iragui, V., Klauber, M.R. & Katz, B. (1989). Retinocortical time exhibits spatial selectivity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *30*, 2045-2049.
- Roelfsema, P.R., König, P., Engel, A.K., Sireteanu, R. & Singer, W. (1994). Reduced synchronization in the visual cortex of cats with strabismic amblyopia. *European Journal of Neuroscience*, *6*, 1645-1655.
- Rowe, M.H. & Stone, J. (1980). The interpretation of variation in the classification of nerve cells. *Brain & Behavioral Evolution*, *17*, 123-151.
- Roy, M.-S., Lachapelle, P., Polomeno, R.C., Frigon, J.Y. & Leporé, F. (1994). Human strabismus: Evaluation of the inter-hemispheric transfer time and hemiretinal deficits, using a reaction time task. *Behavioral Brain Research*, *62*, 63-70.
- Rubin, S.E. & Nelson, L.B. (1993). Amblyopia, Diagnosis and Management. *Pediatric Ophthalmology*, *40*, 727-735.
- Schwartz, S.H. (1992). Reaction time distributions and their relationship to the transient/sustained nature of the neural discharge. *Vision Research*, *32*, 2087-2092.

- 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 (London)*, *192*, 543-545.
- Sherman, S.M., Wilson, J.R., Kaas, J.H. & Webb, S.V. (1976). X- and Y-cells in the lateral geniculate nucleus of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *Science*, *192*, 475-476.
- Sokol, S. (1976). Visually evoked potentials: Theory, practice and clinical applications. *Survey of Ophthalmology*, *21*, 18-44.
- Sokol, S. (1980). Pattern visual evoked potentials: their use in pediatric ophthalmology. Dans Sokol, S. (éd.), *Electrophysiology and psychophysics: Their use in ophthalmic diagnosis* (pp. 251-268). Boston: Little Brown.
- Spekreijse, H., Dagnelie, G., Maier, J. & Regan, D. (1985). Flicker and movement constituents of the pattern reversal response. *Vision Research*, *25*, 1297-1304.
- Srebro, R. (1978). The visually evoked response: Binocular facilitation and failure when binocular vision is disturbed. *Archives of Ophthalmology*, *96*, 839-844.
- Stone, J. (1972). Morphology and physiology of the geniculocortical synapse in the cat: The question of parallel input to the striate cortex. *Investigative Ophthalmology*, *11*, 338-345.
- Stone, J. (1983). *Parallel processing in the visual system* (438 p.). New York: Plenum Press.

- Tessier-Lavigne, M. (1991). Phototransduction and information processing in the retina. Dans Kandel, E.R., Schwartz J.H. & Jessell, T.M. (éds), *Principles of neural science*, 3<sup>ième</sup> édition (pp. 401-417). Norwalk: Appleton & Lange.
- Tobimatsu, S., Kurita-Tashima, S., Nakayama-Hiromatsu, M. & Kato, M. (1993). Effect of spatial frequency on transient and steady-state VEPs: stimulation with checkerboard, square-wave grating and sinusoidal grating patterns. *Journal of Neurological Sciences*, 118, 17-24.
- Tolhurst, D.J. (1975). Sustained and transient channels in human vision. *Vision Research*, 15, 1151-1155.
- Török, B., Meyer, M. & Wildberger, H. (1992). The influence of pattern size on amplitude, latency and wave form of retinal and cortical potentials elicited by checkerboard pattern reversal and stimulus onset-offset. *Electroencephalography & clinical Neurophysiology*, 84, 13-19.
- Tychsen, L. (1992). Binocular vision. Dans Hart, W.H. Jr. (éd.), *Adler's physiology of the eye*, 9<sup>ième</sup> édition. (pp. 773-853). St-Louis: Mosby Year Book, Inc.
- Van Essen, D.C. & DeYoe, E.A. (1995). Concurrent processing in the primate visual cortex. Dans Gazzaniga, M.S. (éd.), *The cognitive neurosciences* (pp. 383-400). Cambridge: Bradford-MIT Press.
- Vassilev, A. & Strashimirov, D. (1979). On the latency of the human visually evoked response to sinusoidal gratings. *Vision Research*, 19, 843-845.

- von Noorden, G.K. (1967). Classification of amblyopia. *American Journal of Ophthalmology*, *63*, 238-244.
- von Noorden, G.K. (1973). Experimental amblyopia in monkeys. Further behavioral observations and clinical evaluations. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *12*, 721-726.
- von Noorden, G.K. (1974). Factors involved in the production of amblyopia. *British Journal of Ophthalmology*, *58*, 158-164.
- von Noorden, G.K. (1985). Amblyopia: A multidisciplinary approach. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *26*, 1704-1716.
- Wandell, B.A. (1995). *Foundations of vision* (476 p.). Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.
- Wanger, P. & Nilsson, B.Y. (1978). Visual evoked responses to pattern-reversal stimulation in patients with amblyopia and/or defective binocular functions. *Acta Ophthalmologica*, *56*, 617-627.
- Wiesel, T.N. & Hubel, D.H. (1963). Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *Journal of Neurophysiology*, *26*, 1003-1017.

*ANNEXE 1*



Exemple d'un enregistrement simultané du PEV, avec ses composantes  $N_1$ ,  $P_1$  et  $N_2$ , et du TR obtenu d'un sujet normal.