

Université de Montréal

Étude électrophysiologique de la suppression interoculaire : implication pour l'amblyopie

par

Laura Lefebvre

Département de psychologie
Faculté des Arts et Sciences

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

octobre, 2015

© Laura Lefebvre, 2015

Résumé

L'amblyopie est un trouble développemental de la vision binoculaire. Elle est typiquement caractérisée par des atteintes de l'acuité visuelle et de la stéréoscopie. Toutefois, de plus en plus d'études indiquent la présence d'atteintes plus étendues telles que les difficultés d'attention visuelle ou de lecture. L'amblyopie est généralement expliquée par une suppression interoculaire au niveau cortical, considérée comme chronique ou permanente à l'extérieur de la période développementale. Or, un nombre croissant d'études suggèrent que des interactions binoculaires normales seraient présentes chez les amblyopes adultes.

Dans une première étude, nous avons tenté d'identifier un marqueur électrophysiologique de la vision binoculaire. Nous avons enregistré des potentiels évoqués visuels chez des observateurs normaux à qui l'on a induit une dysfonction binoculaire. Les interactions binoculaires étaient caractérisées à l'aide de patrons (facilitation, moyennage et suppression) en comparant les réponses monoculaires et binoculaires. De plus, ces interactions étaient quantifiées à partir d'un index d'intégration continue en soustrayant la somme des réponses monoculaires de la réponse binoculaire. Les résultats indiquaient que les patrons d'interaction n'étaient pas optimaux pour estimer les performances stéréoscopiques. Ces dernières étaient, en revanche, mieux expliquées par notre index d'intégration binoculaire. Ainsi, cette étude suggère que l'électrophysiologie est un bon prédicteur de la vision binoculaire.

Dans une deuxième étude, nous avons examiné les corrélats neuronaux et comportementaux de la suppression interoculaire chez des amblyopes adultes et des

observateurs normaux. Des potentiels évoqués visuels stationnaires ont été enregistrés en utilisant un paradigme de suppression par flash. La suppression était modulée par un changement de contraste du stimulus flash (10, 20, 30, ou 100%), ou le supprimeur, qui était présenté soit dans l'œil dominant ou non-dominant (ou amblyope). Sur le plan comportemental, la suppression interoculaire était observée indépendamment de l'œil stimulé par le flash chez les contrôles. Au contraire, chez les amblyopes, la suppression était asymétrique (c'est-à-dire supérieure lorsqu'elle provenait de l'œil dominant), ce qui suggérait une suppression chronique. De manière intéressante, l'œil amblyope a supprimé l'œil dominant à haut niveau de contraste. Sur le plan électrophysiologique, l'effet de suppression interoculaire observé à la région occipitale était équivalent dans chaque groupe. Toutefois, les réponses électrophysiologiques à la région frontale chez les amblyopes n'étaient pas modulées comme celles des contrôles; la suppression de l'œil amblyope était manifeste même à bas contraste. Nos résultats supportent ainsi l'existence d'interaction binoculaire fonctionnelle chez les amblyopes adultes ainsi que l'implication d'un réseau cortical étendu dans la suppression interoculaire.

En somme, l'amblyopie est une condition complexe dont les atteintes corticales et les déficits fonctionnels semblent globaux. L'amblyopie ne doit plus être considérée comme limitée à une dysfonction de l'aire visuelle primaire. La suppression interoculaire semble un point central de cette problématique, mais encore beaucoup d'études seront nécessaires afin de déterminer l'ensemble des mécanismes impliqués dans celle-ci.

Mots-clés : Amblyopie, vision, suppression, strabisme, interaction binoculaire, électrophysiologie, potentiels évoqués, électroencéphalographie

Abstract

Amblyopia is a developmental dysfunction of binocular vision. It is typically characterized by visual acuity and stereopsis deficits. However, presence of more spread deficits such as problems in visual attention and reading are beginning to be reported in literature. Amblyopia is generally explained by interocular suppression at cortical level, which is considered to be chronic or permanent outside the developmental period. Nevertheless, a growing body of evidence suggests that normal binocular interactions are still present in amblyopic adults.

In the first study, we tried to establish an electrophysiological marker of binocular vision. Visual evoked potentials (VEPs) were recorded in normal observers for whom binocular dysfunction was induced. Patterns of binocular interaction were categorized (facilitation, averaging or suppression) by comparing monocular and binocular responses. Quantitative and continuous indexes of binocular integration were also calculated (binocular response minus the sum of monocular responses). Results indicated that patterns of interaction were not optimal to account for stereoscopic performance. The latter was, however, best explained by binocular integration indexes. This study shows evidence of predicting binocular vision based on a novel index that allows continuous quantification of binocular transient-VEP responses.

In the second study, we examined the behavioural and neural correlates of interocular suppression in amblyopic adults and controls using a flash suppression paradigm while recording steady-state visual evoked potentials (ssVEP). The strength of suppression was

manipulated by changing the contrast (10, 20, 30 or 100%) of the "flash", or the suppressor, and the stimulus was presented either in the dominant (or fellow) or non-dominant (or amblyopic) eye. At the behavioural level, interocular suppression was found regardless the eye origin of the flash for normal observers, but was asymmetric in the amblyopes, so that the suppression from the fellow eye was stronger, supporting a putative chronic suppression. Interestingly, the amblyopic eye suppressed the dominant eye at the highest contrast level. At the electrophysiology level, interocular suppression effects found over the occipital region were equivalent in both groups. However, ssVEP responses over the frontal region in the amblyopic observers were not modulated as those in controls; suppression of the amblyopic eye was manifest even at low contrast levels. Our findings support the existence of functional binocular interaction in adult amblyopia and the implication of a widespread cortical network in interocular suppression.

To conclude, amblyopia is a complex condition with widespread cortical and functional deficits. It seems clear that it can't be limited to a primary visual cortex dysfunction. Interocular suppression seems a core mechanism of the problematic, but more studies are necessary to determine more precise mechanisms implicated.

Keywords : Amblyopia, vision, suppression, strabismus, binocular interaction, electrophysiology, evoked potentials, electroencephalography

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations	ix
PEV : potentiel évoqué visuel	ix
Remerciements	xii
Chapitre 1 : Contexte théorique	1
1.1. Système visuel	2
1.1.1. Organisation du système visuel.....	2
1.1.2. Vision binoculaire.....	6
1.2. Système visuel amblyopique	9
1.2.1. Suppression.....	9
1.2.2. Méthode d'évaluation de la suppression.....	11
1.2.3. Site de l'amblyopie	14
1.2.4. Amblyopie et capacités binoculaires résiduelles.....	19
1.3. Objectifs et hypothèses de recherche	19
1.3.1. Objectif spécifique à l'étude 1 : A novel way to make transient-VEPs a better predictor of human binocular integration.....	20
1.3.2. Objectif spécifique à l'étude 2 : Flash suppression as an effective tool to investigate interocular dynamics in amblyopia	21
Chapitre 2 : Partie expérimentale	24
Article 1 : A novel way to make transient-VEPs a better predictor of human binocular integration	25

Article 2 : Flash suppression as an effective tool to investigate interocular dynamics in amblyopia	42
Chapitre 3 : Discussion et conclusion.....	70
3.1. Article 1 : résumé et éléments de discussion spécifiques	71
3.1.2. Les patrons d'interaction binoculaire : suppression.....	71
3.1.3. Patrons d'interaction binoculaire : facilitation et moyennage.....	72
3.1.4. Index d'intégration binoculaire.....	73
3.2. Article 2 : résumé et éléments de discussion spécifiques	74
3.2.1. Différence interoculaire.....	75
3.2.2. Suppression chronique	76
3.2.3. Atteinte corticale et amblyopie : aire visuelle primaire	77
3.2.4. Amblyopie, vers un modèle plus étendu?	78
3.2.5. Amblyopie : dysfonction attentionnelle?.....	79
3.3. Éléments de discussion générale : divergence entre étude 1 et 2.....	81
3.3.1 Modèle expérimental versus population clinique	81
3.3.2 Pertinence de l'électrophysiologie comme marqueur de l'amblyopie	83
3.3.3. Traitement de l'amblyopie : voies d'avenir	85
3.4. Conclusion	89
Références pour les chapitres d'introduction et de discussion	i

Liste des tableaux

Article 2 : Flash suppression as an effective tool to investigate interocular dynamics in amblyopia

Table 1. Clinical details of amblyopic participants. 48

Liste des figures

Article 1 : A novel way to make transient-VEPs a better predictor of human binocular integration

<i>Fig. 1</i> Patterns of binocular interaction according to VEP's latencies and amplitude. Top ; N75 latency, Middle ; (Left) P100 latency and (right) N150 latency, Bottom ; (Left) N75-P100 amplitude and (right) P100-N150 amplitude.	34
<i>Fig.2</i> Indexes of integration based on (A) N75-to-P100 amplitude, (B) P100-N150 amplitude and (C) stereopsis.	36

Article 2: Flash suppression as an effective tool to investigate interocular dynamics in amblyopia

<i>Fig. 1.</i> Dichoptic stimuli presentation over time..	50
<i>Fig. 2.</i> Interocular difference	52
<i>Fig. 3.</i> Behavioural suppression.....	54
<i>Fig.4.</i> Electrophysiological suppression.....	55
<i>Fig. 5.</i> Correlation between IOD acuity and suppression.....	57

Liste des abréviations

D : dioptrie

DE : dominant eye

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MT : aire temporale médiane / V5

NDE : non-dominant eye

PEV : potentiel évoqué visuel

ROI : region of interest

S1 : stimulus 1; flickered stimulus

S2 : stimulus 2; flash stimulus

V1 : aire visuelle primaire/ cortex visuel primaire

VA : visual acuity

VEP : visual evoked potential

*«C'est dans les nuits les plus noires que brillent
les plus belles étoiles» - Winston Churchill*



Visual Dysfunction

par Mathieu Simard

Acrylique sur panneau de bouleau,

50,8 cm X 50,8 cm,

*Représentation originale des données électropencéphalographiques des amblyopes de la
présente thèse*

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur, sans qui tout cela n'aurait pas été possible. Dave, je te remercie du fond du cœur de m'avoir fait confiance alors que j'étais encore toute nouvelle dans le monde universitaire. Je te remercie de m'avoir supportée et guidée dans ce parcours périlleux, de m'avoir insufflé par moment l'énergie, le courage et parfois la motivation dont j'avais besoin pour aller plus loin. J'en profite également pour souligner tes grandes qualités individuelles qui m'ont été si précieuses durant toutes ces années; ton écoute, ton empathie, ta douceur mais également ta capacité à lâcher ton fou dans les moments opportuns. Tu as été plus qu'un directeur pour moi, tu as été un peu comme un père d'adoption à Montréal. Je chéris les moments de remue-méninge scientifique tout comme ceux des soirées au CERNEC. Je te remercie d'avoir été aussi humain, tu demeureras un être qui a marqué significativement ma vie. Je vais m'ennuyer de ta tarte au citron!

Mathieu Simard, tu mérites une mention d'honneur pour ton immense implication dans ce projet de thèse. Durant ces années, tu as été plus qu'un coordonnateur de recherche, tu as été un ami. Ta valeur à titre de coordonnateur est indiscutable; ta vivacité d'esprit, ta compréhension technique et ton scepticisme ont certainement mené ce projet plus loin qu'il ne l'était initialement destiné. Toutefois, c'est à titre d'ami que j'aimerais surtout souligner tes mérites; ton humour, ta fougue et ta spontanéité ont enjolivé ces années. Avec toi, partager un spaghetti aux lentilles de Sainte-Justine est un réel bonheur! Un petit mot également pour Sandra qui a été une aide technique dans les derniers miles. Merci Sandra d'avoir repris le flambeau, ton apport a été extrêmement apprécié.

J'aimerais remercier les détaillantes, Judith, Audrey-Anne, Noémie, Laurie-Anne, Claudia, sans qui ma vie doctorale aurait été vraiment moins amusante. Un merci particulier à TOC. Audrey-Anne est une femme exceptionnelle et accomplie qui m'inspire quotidiennement. Merci d'avoir été plus d'une fois ma méthode compensatoire à mes difficultés d'organisation, pour ton soutien et ta douceur. Merci à Judith d'avoir débroussaillé le labo, merci pour l'éthique et ces milliards de choses que tu as mis en place avant tout le monde et qui m'ont tellement faciliter la vie. Merci aussi pour ces interminables journées à Sainte-Justine qui partagées me semblaient beaucoup moins longues. Merci Claudia pour tes renforcements positifs toujours au moment opportun. Notre complicité de shopping-o-lic m'a également permis de passer au travers de moments difficiles sans trop culpabiliser! Laurie-Anne merci pour ta simplicité et ton indéfectible positivisme, tu es comme un oasis de paix! Noémie nous avons commencé notre parcours ensemble l'été 2007, ton évolution durant toute ces années m'a toujours donnée confiance en l'avenir. Merci!

Les neuropsycholochicks : Anne-Sophie, Valérie, Stéphanie et Alexandra. Que dire pour vous remercier à la hauteur de votre implication dans mon cheminement? Nous avons cheminé ensemble dans ce parcours IN-TER-MI-NA-BLE et à grand coup d'autocollants et d'insultes gratuites, on se remontait le moral. Votre présence, votre écoute et votre support durant toutes ses années m'ont été précieux. Je garderai un souvenir irremplaçable de nos soirées et de nos fins de semaines au chalet! Lève-là l'ancre, lève-là! Et bien aujourd'hui, je sens que je quitte le port et que je pars au large vers un avenir heureux, et je vous remercie profondément de m'y avoir accompagné.

J'adresse ma gratitude à mes vieux amis dont l'incompréhension n'a jamais nuit à leur support. Vous êtes une famille pour moi. Marie-Pier, Caroline, Julien, Katherine, Geneviève et

la maman de tous, Mylène, je vous aime. C'est tellement précieux de retrouver toujours ce sentiment de retourner à la maison lorsque je vous vois. Une pensée particulière pour «Ma Petite Baleine d'Amour» pour sa complicité, son support et sa confiance en moi. Madeleine a toujours été présente et à l'écoute, dosant parfaitement l'empathie et le «coup de pied dans le cul» me permettant d'avancer dans toutes les sphères de ma vie. Depuis 1998, ta rigueur, ta constance et ton intelligence m'ont inspirés. Je t'aime de tout mon cœur.

Un mot aussi pour ma Zozoui que je connais depuis toujours et qui me connaît aussi si bien. Je voudrais te remercier d'avoir été durant toutes ces années si près tout en étant si loin. Merci de m'avoir poussée vers le bonheur. Lait et Amour.

Un grand merci à ma famille, mon pilier. Merci à mon frère, François, à qui je voue un amour inconditionnel et qui me ramène aux choses essentielles. Frérot, je veux que tu saches que je t'admire tellement. Merci à Mélanie, pour son oreille sans pareille, toujours sans jugement et compréhensive. Tu as beau avoir le titre de belle-sœur, pour moi, tu es une amie. Merci à ma merveilleuse filleule Thalie de réussir à tout coup à me redonner le sourire dans les moments difficiles. Tu n'en es certainement pas encore consciente, mais tu as apporté beaucoup de soleil dans ma vie. Finalement, j'aimerais remercier mes parents qui m'ont toujours soutenu dans ce parcours éternel. Merci à ma mère de m'avoir transmis sa curiosité intarissable et sa force de caractère. Sans ces qualités, je ne serais jamais arrivé au bout de mes ambitions. Merci de m'avoir transmis de ne pas me laisser abattre et de toujours continuer d'avancer. Merci aussi pour ta serviabilité, tous ces gestes que tu as posés pour m'aider ont assurément facilité mon parcours! Finalement, merci à mon père pour son écoute et sa sensibilité, bien que tu crois ne pas être bon là-dedans, nos longues discussions me font

toujours du bien. Je te remercie de m'avoir transmis ce trait car c'est grâce à lui que je m'épanouis sans cesse dans mon domaine. Merci, je vous aime.

Chapitre 1 : Contexte théorique

L'intérêt scientifique pour la vision binoculaire n'est pas récent. Dès l'Antiquité, Euclide suggéra l'idée que de voir avec deux yeux latéraux exigeait de voir avec deux images rétiniennes différentes (Wade, 1987). C'est cependant l'invention du stéréoscope à miroirs par Wheatstone, au 19^e siècle, qui donna réellement le coup d'envoi à l'étude de la vision binoculaire en établissant l'importance de la disparité binoculaire pour la vision stéréoscopique (Wheatstone, 1838). Par la suite, l'étude de cas pathologiques présentant une absence de vision stéréoscopique a mis en évidence plusieurs facteurs permettant le développement de la vision binoculaire, bien qu'à ce jour les mécanismes sous-jacents à celle-ci ne soient pas encore bien compris. La présente thèse tentera d'élargir la compréhension des mécanismes responsables de l'amblyopie, c'est-à-dire l'atteinte à la vision binoculaire due à un développement anormal du système visuel, afin d'améliorer la conceptualisation, l'évaluation et le traitement de ce trouble.

1.1. Système visuel

1.1.1. Organisation du système visuel

Le système visuel est organisé de manière parallèle et hiérarchique. D'une part, le traitement parallèle réfère à une ségrégation du traitement visuel dont les deux principales voies sont la voie parvocellulaire et la voie magnocellulaire. Cette ségrégation, bien que moins distincte au cortex, est évidente dès les cellules ganglionnaires. Aux aires visuelles de haut niveau, la voie parvocellulaire devient la voie ventrale qui est reconnue pour son implication dans le traitement de la reconnaissance des objets et des couleurs. Ainsi, elle est surnommée la voie du Quoi. De l'autre côté, la voie magnocellulaire devient la voie dorsale, ou la voie du Où/Comment, et se spécialise dans le traitement du mouvement et de la stéréopsie.

D'autre part, le système visuel est organisé de manière hiérarchique: l'information, qui transite des rétines aux aires corticales de haut niveau, fait aussi l'objet de traitements de plus en plus complexes. Au niveau cortical, l'aire visuelle primaire offre les bases du traitement visuel. Les champs récepteurs de cette région, mesurant moins d'un degré de diamètre, se spécialisent dans le traitement des attributs primaires d'un stimulus (orientation, longueur, direction, etc.). C'est également à ce niveau de traitement que les afférences monoculaires convergent par l'entremise des connexions inhibitrices et excitatrices entre les colonnes de dominance binoculaire. Ainsi, bien que 80% des neurones du cortex répondent à une stimulation de chacun des yeux, la plupart des neurones démontrent une préférence pour un oeil ou l'autre. Cette préférence qui est appelée dominance oculaire est organisée en colonnes au niveau cortical. Hubel et Wiesel ont montré que cette organisation suivait un patron séquentiel gauche-droite-gauche-droite (Hubel & Wiesel, 1968), tel qu'illustré ci-dessous. Sur le plan comportemental, la dominance oculaire est définie comme l'usage préférentiel d'un oeil pour accomplir une tâche visuelle.

Aussi, dès 1967, Barlow, Blakemore et Pettigrew ont enregistré des potentiels évoqués unitaires dans le cortex visuel du chat et ont suggéré une spécialisation des réponses neuronales pour la disparité binoculaire. Ainsi, certains neurones, appelés cellules sélectives à la disparité, répondaient à une grande disparité alors que d'autres se spécialisaient dans une disparité moindre, et ce, de façon distincte selon le type de disparité (croisée versus non-croisée). Ces résultats ont été corroborés chez le chat, mais aussi chez le singe (Hubel & Wiesel, 1970).

Par la suite, les champs récepteurs s'accroissent en taille due à la convergence neuronale, ce qui permet de traiter des formes augmentant en complexité et en globalité. À ce

stade, le traitement binoculaire emprunte la voie dorsale pour atteindre des régions spécialisées dans le traitement binoculaire. En 2003, Uka et DeAngelis ont généré des courbes de réponse d'un neurone à la disparité binoculaire lors d'enregistrement unitaire dans l'aire temporale médiane (MT) du singe. Cette étude montre que l'aire MT semble un lieu privilégié du jugement perceptif de la profondeur.

En fait, plusieurs aires corticales ont été associées aux neurones sélectifs à la disparité; V1, V2, VP, V3/V3A, V4, MT, MST, CIP et IT (Burkhalter & Van Essen, 1986; Cumming & DeAngelis, 2001; Eifuku & Wurtz, 1999; Felleman & Van Essen, 1987; Hinkle & Connor, 2001; Hubel & Wiesel, 1970; Maunsell & Van Essen, 1983; Poggio & Fischer, 1977; Poggio, Gonzalez, & Krause, 1988; Prince, Pointon, Cumming, & Parker, 2002; Roy, Komatsu, & Wurtz, 1992; Taira, Tsutsui, Jiang, Yara, & Sakata, 2000; Watanabe, Tanaka, Uka, & Fujita, 2002). Toutefois, la présence de ce type de neurone n'assure pas le traitement de la stéréopsie. En effet, en l'absence de lien comportemental, les cellules sélectives à la disparité de certaines de ces aires ont plutôt été associées au contrôle de la vergence, soit V1, MT et MST (DeAngelis & Newsome, 1999; Masson, Busetini, & Miles, 1997; Takemura, Inoue, Kawano, Quaia, & Miles, 2001), ou encore à la segmentation de la scène visuelle, soit V2 (von der Heydt, Zhou, & Friedman, 2000). Plus précisément, les cellules de l'aire V2 sensibles à la disparité répondent également au contour stéréoscopique des figures cyclopéennes, permettant le codage de la polarité figure/fond. Par ailleurs, Blake et Hirsh (1975) ont fait le pont entre les neurones sélectifs à la disparité et la perception stéréoscopique. Pour ce faire, ils ont élevé des chats en vision uniloculaire en alternant quotidiennement entre chacun des yeux, et ce, pendant 6 mois. L'élevage de chats dans cette condition empêche le développement des connexions interoculaires. Les enregistrements intracorticaux ont montré d'une part, la réduction de

neurones binoculaires et d'autre part, des déficits majeurs de traitement de la profondeur. Puis, l'aire MT a été ciblée chez le singe afin de montrer le lien entre physiologie et comportement. Ainsi, la microstimulation de cette aire biaisait la réponse de discrimination de profondeur chez le singe (DeAngelis, Cumming, & Newsome, 1998). D'autres études ont indiqué que les réponses de l'aire MT étaient corrélées avec le jugement tridimensionnel de structures en mouvement (Bradley, Chang, & Andersen, 1998; Dodd, Cumming, Newsome, & Parker, 1997). Les évidences fonctionnelles étoffent le lien entre les aires pariétales et le traitement de la stéréopsie. En effet, les aires V3, V3a et les régions postérieures entourant le sulcus intrapariétal chez le singe (Backus, Fleet, Parker, & Heeger, 2001; Tsao et al., 2003) furent pointées. Chez l'humain, les aires corticales V3a, V7, V4d-topo, V4v, V7, V8 et les régions entourant le sulcus intrapariétal principalement droites et postérieures ont été reliées au traitement de la stéréopsie (Kwee, Fujii, Matsuzawa, & Nakada, 1999; Mendola, Dale, Fischl, Liu, & Tootell, 1999; Tsao et al., 2003). Finalement, des aires de plus haut niveau ont également été associées à la vision binoculaire. En effet, des neurones sélectifs à la disparité binoculaire ont été rapportés dans le lobe frontal, plus spécifiquement dans le *frontal eye field area* (Ferraina, Pare, & Wurtz, 2000) et dans le cortex prémoteur ventral (Theys, Pani, van Loon, Goffin, & Janssen, 2012).

Conséquemment, une perception de la profondeur saine repose sur le bon fonctionnement de certaines régions du système visuel ventral et des aires frontales associées au traitement visuomoteur mais principalement sur des aires pariéto-occipitales recrutées par le système visuel dorsal. Ces aires se spécialisent donc dans le traitement des informations binoculaires. Le système visuel binoculaire sain semble donc dépendre d'un réseau neuronal très étendu.

1.1.2. Vision binoculaire

L'information en provenance des yeux est normalement fusionnée afin de former une image perceptive cohérente et unifiée du monde visuel qui nous entoure. Ce processus est accompli au niveau cortical par des mécanismes de coopération interoculaire. La plupart des études portant sur l'intégration binoculaire suggèrent que celle-ci augmente l'efficacité du traitement de l'information visuelle. En effet, une étude comparant les temps de réponse suite à une stimulation binoculaire et monoculaire a montré qu'une stimulation binoculaire est associée à des temps de réaction plus courts que ceux liés à la stimulation monoculaire (Blake, Martens, & Di Gianfilippo, 1980). Dans le même ordre d'idées, une étude portant sur la sensibilité au contraste a montré que le seuil absolu issu de la vision binoculaire est plus bas que celui lié à la vision monoculaire (Levi, Harwerth, & Manny, 1979). Plus récemment, Plainis, Petratou, Giannakopoulou, Atchison et Tsilimbaris (2011) ont évalué les bienfaits d'une vision binoculaire dans des conditions normales et embrouillées (+2.00 dioptries (D)). Pour ce faire, ils ont comparé l'amplitude et la latence des potentiels évoqués visuels (PEVs) binoculaires et monoculaires (œil dominant) ainsi que l'acuité visuelle. En vision normale, le ratio moyen du bénéfice de la vision binoculaire comparée à celui de la vision monoculaire était de 2.1 lorsque mesuré par l'amplitude alors que la latence des PEVs binoculaires est en moyenne 2.9 ms plus rapide que la monoculaire. En condition embrouillée, l'apport de la vision binoculaire par rapport à la vision monoculaire augmente. En effet, le ratio moyen d'amplitude était alors de 3.1 et la latence est environ 8.8 ms plus rapide en vision binoculaire que monoculaire. Le gain binoculaire a également été remarqué lors de l'évaluation comportementale; l'acuité visuelle binoculaire étant meilleure que la monoculaire. Ce ratio favorisant la vision binoculaire s'accroît également lorsque la vision est plus embrouillée.

En résumé, il semble donc que le système visuel procède à un traitement plus rapide et plus efficace en vision binoculaire qu'en vision monoculaire, et cela, malgré l'augmentation de la charge d'information à analyser.

Un autre avantage associé à l'intégration binoculaire est la stéréopsie. En effet, les animaux aux yeux frontaux, comme les humains, possèdent l'habileté d'extraire les informations de profondeur de l'image rétinienne. La stéréopsie est définie comme la perception de la profondeur induite par la disparité binoculaire (différence de position des projections rétiniennes induite par la séparation horizontale entre les yeux lorsque l'individu fixe un objet). Ainsi, grâce aux indices de disparité binoculaire, le cerveau arrive à traiter le décalage spatial de la projection rétinienne d'un objet entre les yeux afin de déduire la distance relative de l'objet. Ces indices binoculaires permettent une perception tridimensionnelle de la scène visuelle. La détection de la disparité binoculaire a été démontrée chez les enfants entre l'âge de 2 à 4 mois (Petrig, Julesz, Kropfl, Baumgartner, & Anliker, 1981). Dès 4 mois, il a été possible de démontrer la capacité de percevoir les formes tridimensionnelles obtenues des indices binoculaires de profondeur (Fox, Patterson, & Francis, 1986). Ainsi, le système visuel binoculaire humain se développe rapidement. Toutefois, l'acuité stéréoscopique n'atteint sa maturité que vers l'âge de 6 à 9 ans (Giaschi, Narasimhan, Solski, Harrison, & Wilcox, 2013; Romano, Romano, & Puklin, 1975; Simons, 1981).

Or, afin d'évaluer la disparité binoculaire, le cerveau compare chacune des images monoculaires en termes de correspondance spatiale et procède à une évaluation de la distance et de la situation spatiale de l'image unique qui prendra forme. En d'autres termes, les différences (disparités) horizontales sont converties en profondeur stéréoscopique en assignant à chaque élément une position tridimensionnelle unique et centrale dans le champ visuel. Pour

ce faire, l'observateur ayant une vision binoculaire normale supprime naturellement les informations monoculaires non pertinentes contenues dans les demi-images stéréoscopiques, un phénomène appelé suppression fusionnelle (McKee & Harrad, 1993). Selon Norcia, Hale, Pettet, McKee et Harrad (2009), la suppression fusionnelle détermine la correspondance stéréoscopique en sélectionnant les informations compatibles de chacune des images monoculaires. Une cible monoculaire stimule faiblement tous les neurones sélectifs à la disparité recevant une afférence de la localisation rétinienne de cette cible. Toutefois, lorsqu'une cible correspondante est présentée à l'autre œil, la combinaison des deux cibles stimule fortement les cellules sélectives à la disparité ainsi créée. Ces cellules procèdent alors à la suppression ou l'inhibition des réponses plus faibles provenant des neurones sélectifs à d'autres disparités ou localisations. Le système inhibiteur permet d'accentuer la réponse appropriée et de réduire le bruit provenant des compétiteurs. Cette accentuation de la réponse est responsable des effets facilitateurs de la vision binoculaire normale mentionnés précédemment. Les mécanismes de facilitation, de sommation et d'addition binoculaires ont d'abord été étudiés par l'entremise des enregistrements de PEVs. Malgré les divergences de définitions, la facilitation peut être définie de manière générale par la présence d'une amplitude binoculaire plus grande que l'amplitude monoculaire (Amigo, Fiorentini, Pirchio, & Spinelli, 1978; Apkarian, Nakayama, & Tyler, 1981; Ciganek, 1970; McKerral et al., 1995; Perry, Childers, & McCoy, 1968; Shea, Aslin, & McCulloch, 1987). Cette différence fut associée à l'intégrité de la perception stéréopsique chez le singe (Backus et al., 2001).

1.2. Système visuel amblyopique

Certains individus présentent des déficits d'intégration de l'information en provenance des yeux. Ces personnes ne bénéficient pas des avantages associés à la vision binoculaire. Les cas de cécité stéréopsique (*stereoblind*), de diplopie (vision double) et d'amblyopie en sont des exemples.

L'amblyopie affecte 1-4 % de la population (Doshi & Rodriguez, 2007; Joly & Franko, 2014; Levi, Knill, & Bavelier, 2015; Ophthalmology, 2002; Thompson, Woodruff, Hiscox, Strong, & Minshull, 1991; Williams et al., 2008). Elle est caractérisée par une réduction de l'acuité visuelle corrigée d'au moins 6/9 sur l'échelle de Snellen ou d'au moins 2 lignes de différence entre les yeux sur l'échelle LogMAR (Joly & Franko, 2014). Cette réduction ne peut pas être directement associée à des anomalies structurelles de l'œil et on ne peut y remédier par des corrections oculaires, car celle-ci serait plutôt due à un traitement visuel central défectueux (Ophthalmology 2002). Il est reconnu que l'amblyopie est causée par une expérience visuelle anormale durant la période critique du développement de la vision binoculaire, soit durant les 7 à 10 premières années de vie, mais survient généralement avant 3 ans. Ce trouble du développement de la vision binoculaire est principalement associé à une altération unilatérale de la vision, dont le strabisme (désalignement de l'axe oculaire), l'anisométrie (erreur de réfraction non corrigée) et, plus rarement, les cataractes congénitales (opacité du cristallin).

1.2.1. Suppression

Dans ces conditions, le développement des voies binoculaires serait anormal. Le système inhibiteur normalement mis en place pour accentuer la réponse binoculaire

deviendrait pathologique et cela provoquerait une inhibition exagérée des afférences monoculaires provenant de l'œil défectueux (Norcia, Harrad, & Brown, 2000; Schor, 1977).

Sur le plan physiologique, la plupart des auteurs s'entendent pour expliquer l'amblyopie à partir d'une coopération interoculaire déficiente (Worth & Chevasse, 1950). En effet, le cerveau n'arrive pas à combiner les informations non équivalentes provenant des yeux (p.ex. image claire versus embrouillée ou déviée). Ces informations entrent alors en compétition, entraînant ainsi la dominance de l'œil présentant une image plus exacte de l'environnement et la suppression de l'œil déviant. La suppression interoculaire a pour effet de diminuer les capacités perceptives de l'œil non dominant, et par conséquent binoculaires, par rapport à la perception monoculaire de l'œil dominant (Apkarian, Nakayama, et al., 1981; Ciganek, 1970; Harrad & Hess, 1992; Katsumi, Hirose, Tanino, & Uemura, 1988; Levi et al., 1979; Mansouri, Thompson, & Hess, 2008; McKerral et al., 1995; Srebro, 1978). En d'autres termes, un déséquilibre se crée au niveau des territoires corticaux occupés par les colonnes de dominance oculaire, entraînant l'usage préférentiel d'un œil par rapport à l'autre. Dans les cas prononcés, ceci peut mener à la suppression des signaux provenant de l'œil atteint.

La suppression interoculaire est un principe central aux déficits amblyopiques. Son importance clinique a été reconnue il y a plus de 70 ans avec les travaux de Travers, puis Pratt-Johnson et Jampolski qui ont découvert que la distribution de la suppression dans le champ visuel dépend du type de strabisme présent (Jampolsky, 1955; Pratt-Johnson, Wee, & Ellis, 1967; Travers, 1938). De même, Sireteanu a appuyé cette théorie en établissant le lien entre la distribution de la suppression et les déficits d'acuité dans le champ visuel (Sireteanu, 1982). Ainsi, l'acuité visuelle est particulièrement diminuée dans les régions fortement supprimées du champ visuel des amblyopes, montrant ainsi l'impact de la suppression interoculaire sur les

déficits amblyopiques. Ce mécanisme érigé durant le développement est perçu comme compensatoire puisqu'il permet d'éviter la diplopie et la confusion. La persistance de ce phénomène malgré la correction de la source organique appuie la théorie selon laquelle la suppression amblyopique est chronique ou permanente (Sireteanu, 1982). Cliniquement, cette permanence est supportée par l'inefficacité du traitement à l'extérieur de la fenêtre de sensibilité. La chronicité de la suppression interoculaire puiserait son origine dans une architecture développée monoculairement (Wiesel & Hubel, 1965).

Il a été longuement accepté que la suppression interoculaire est inversement proportionnelle à la sévérité de l'amblyopie (Holopigian, Blake, & Greenwald, 1988). Dans cette étude, les observateurs amblyopes présentent moins de suppression que les observateurs strabiques ou anisométropes sans amblyopie. Ainsi, selon Holopigian, Blake et Greenwald, une fois l'amblyopie mise en place, il n'est plus nécessaire à l'œil sain d'inhiber l'œil amblyope. Or, cette étude comporte plusieurs lacunes méthodologiques, notamment en ce qui a trait au choix des groupes. Il est maintenant reconnu qu'une forte suppression est plutôt associée à des déficits d'acuité visuelle importants et une basse stéréopsie (Li, Thompson, et al., 2011). La suppression est donc un phénomène important directement lié à l'amblyopie, et l'étude de ce mécanisme est donc centrale à la conceptualisation, l'élaboration de traitement et à l'évaluation de leur efficacité.

1.2.2. Méthode d'évaluation de la suppression

Plusieurs auteurs ont tenté de cerner les mécanismes de suppression interoculaire sur le plan comportemental, physiologique et anatomique. L'évaluation électrophysiologique de la suppression interoculaire se base principalement sur la comparaison des réponses

monoculaires et binoculaires suite à la présentation de stimuli simples tels que des damiers ou des réseaux sinusoïdaux à renversement de phase. Par exemple, McKerral et ses collaborateurs (1995) ont enregistré des PEVs chez des amblyopes. À partir de l'analyse de la latence de la composante P100, ils ont calculé des patrons d'interaction en comparant la réponse corticale évoquée par une stimulation monoculaire de l'œil amblyope à la réponse binoculaire. Ces patrons indiquent que l'œil amblyope ne contribue pas à la formation de la réponse binoculaire, ce qui suggère que cet œil est supprimé. Sengpiel, Blakemore, Kind et Harrad (1994) ont montré, chez des chats ayant subi une induction de strabisme exotrope (déviation externe) ou esotrope (déviation interne) tôt dans le développement, que les cellules binoculaires du cortex visuel primaire sont excitées essentiellement par les afférences de l'œil sain. Subséquemment, un changement de stimulation de l'œil strabique en vision binoculaire n'affecte pas les réponses des cellules binoculaires.

En plus des PEVs, la rivalité binoculaire a été utilisée pour qualifier les mécanismes interoculaires dans l'amblyopie. La rivalité binoculaire est produite lorsque deux images incompatibles sont présentées à chacun des yeux séparément, soit de manière dichoptique. Chez les individus normaux, la compétition corticale entre ces images provoque une perception bistable (alternance entre les percepts monoculaires) qui met en œuvre des mécanismes de suppression. Chez les amblyopes, la rivalité binoculaire diffère des individus normaux dans la mesure où la suppression du stimulus présenté à l'œil amblyope est beaucoup plus forte et quasi permanente (de Belsunce & Sireteanu, 1991). Toutefois, il est possible de rétablir une dynamique interoculaire « normale » en atténuant la luminance du stimulus présenté à l'œil dominant (non amblyope). En d'autres mots, en diminuant la suppression de

l'œil non dominant, les amblyopes expérimentent une alternance interoculaire similaire aux individus normaux (Leonards & Sireteanu, 1993).

L'impact des interactions interoculaires sur l'acuité visuelle a également été étudié chez l'amblyope (Freeman & Jolly, 1994). Dans cette étude, l'acuité visuelle est mesurée monoculairement à partir d'une cible présentée à un œil alors qu'un autre stimulus (rival ou non) est présenté à l'autre œil. Les auteurs ont montré que l'acuité des individus visuellement sains est à son plus bas durant la phase suppressive en situation de rivalité binoculaire. Toutefois, l'acuité n'est que peu altérée lorsqu'un contour non rival est présenté à l'autre œil et aucunement altérée lorsque le stimulus controlatéral est un champ uniforme. Contrairement aux individus sains, les amblyopes montrent une acuité visuelle réduite dans toutes les conditions, ce qui suggère que la suppression pathologique provenant de l'œil non amblyope est indépendante du stimulus.

Par ailleurs, le taux de suppression pathologique chez les amblyopes a été mis en relation avec la différence interoculaire de sensibilité aux contrastes (Pardhan & Gilchrist, 1992). Dans cette étude, le ratio binoculaire (réponse binoculaire/réponse monoculaire de l'œil non amblyope) est utilisé comme indice d'interaction binoculaire. Un ratio supérieur à 1 est associé à la sommation (binoculaire > monoculaire) alors qu'un ratio inférieur à 1 propose la présence d'inhibition de l'œil amblyope (binoculaire < monoculaire). Ainsi, il a été montré que le ratio binoculaire est intimement lié à la différence de sensibilité aux contrastes entre les yeux. Or, une différence interoculaire minimale est associée à la sommation. Plus la différence interoculaire augmente, plus la magnitude de la sommation diminue, jusqu'à atteindre le niveau d'inhibition lorsque la différence était trop grande. Les auteurs ont spécifié que les amblyopes anisométriques montrent plus de sommation que les amblyopes strabiques à

basse fréquence spatiale alors qu'à haute fréquence spatiale les deux types d'amblyopie présentent de l'inhibition.

Les techniques des études électrophysiologiques et comportementales ci-dessus ont permis de qualifier les interactions interoculaires en amblyopie, mais seulement par des mesures indirectes de la suppression. Cela rend donc très difficile la quantification du niveau de suppression chez les amblyopes dans un contexte clinique. Pour contrer cette limite méthodologique, une approche psychophysique visant la quantification de la suppression interoculaire chez l'amblyope adulte a récemment été suggérée (Black, Thompson, Maehara, & Hess, 2011). Ainsi, une tâche de mouvement cohérent est présentée de manière à ce que le signal soit présenté à un œil et le bruit à l'autre. Le contraste présenté à l'œil dominant est réduit jusqu'à ce que la performance soit similaire entre les yeux, ce stade est nommé le point d'équilibre. Ce point est l'indicateur d'une condition dans laquelle l'information est combinée entre les yeux comme chez l'observateur normal, soit sans que l'œil dominant inhibe l'autre œil. La tâche montre que, chez les individus normaux, le point d'équilibre se situe autour de 80 à 100 % de contraste, alors que chez les amblyopes, le contraste du stimulus présenté à l'œil dominant doit être réduit en moyenne à 20 % afin d'atteindre le point d'équilibre.

1.2.3. Site de l'amblyopie

Le site neuronal sous-tendant l'amblyopie est une question de longue date, dont le débat demeure actuel. Tout d'abord, des études anatomiques et physiologiques rigoureuses ont échoué à montrer des anomalies rétiniennes chez les singes avec une amblyopie expérimentale (Hendrickson et al., 1987; Movshon et al., 1987). Chez l'humain, les électrorétinogrammes (mesure de l'activité électrique de la rétine) suscités par des fréquences spatiales associées à

des déficits psychophysiques évidents chez des amblyopes avec des déficits sévères n'étaient pas altérés lorsque l'on contrôlait pour le focus optique, l'alignement et la stabilité de la fixation (Hess, Baker, Verhoeve, Keeseey, & France, 1985). Cependant, récemment, Westheimer a montré des déficits dans l'organisation spatiale des cellules *on/off* de l'œil amblyope dont le site est reconnu comme rétinien, suggérant que la rétine est le premier site dysfonctionnel en amblyopie (Westheimer, 2004). Une étude en IRMf chez l'humain supporte une réduction de l'activité des cellules de l'œil amblyopes dans le cortex genouillé latéral (Hess, Thompson, Gole, & Mullen, 2009). Or, bien que le corps genouillé latéral et la rétine présentent une diminution des cellules des couches parvocellulaires, sa contribution aux pertes comportementales est peu probable (Hendrickson et al., 1987). Ainsi, la plupart des auteurs s'entendent pour expliquer ces déficits par les rétroactions provenant de l'aire visuelle primaire (Joly & Franko, 2014), soutenant l'intégrité de la voie visuelle sous-corticale.

Depuis les études de Hubel et Weisel dans les années 1960, l'aire visuelle primaire a été ciblée comme le premier site des déficits de l'amblyopie (Hubel & Wiesel, 1968; Hubel, 1968; Wiesel & Hubel, 1965). Dans ces études chez le chat à qui un strabisme est induit, un développement anormal du cortex visuel primaire est observé. Ainsi, les colonnes de dominance oculaire sont réorganisées et une réduction du nombre de cellules binoculaires est observée. Chez le singe, la privation visuelle amène une perte massive du nombre de neurones qui sont stimulés par l'œil suturé dans l'aire visuelle primaire (Hubel, Wiesel, & LeVay, 1977), ainsi qu'une perte sélective aux hautes fréquences spatiales (Kiorpes, Kiper, O'Keefe, Cavanaugh, & Movshon, 1998; Kiorpes & McKee, 1999). L'induction d'un strabisme expérimental crée une perturbation des connections binoculaires dans le cortex strié (Kiorpes et al., 1998). D'ailleurs, des études en électrophysiologie unitaire dans l'aire visuelle primaire

révèlent un manque de synchronisation entre les yeux et entre les cellules de l'œil amblyope (Roelfsema, Konig, Engel, Sireteanu, & Singer, 1994; Singer, 1993). Aussi, plusieurs études ont montré une augmentation de la suppression lors de l'observation des interactions binoculaires dans l'aire visuelle primaire (Smith et al., 1997; Zhang et al., 2005).

Chez l'humain, les mesures électrophysiologiques sont caractérisées par une réduction de l'amplitude et des latences anormales dans l'œil amblyope (Arden, Barnard, & Mushin, 1974; McKerral, Polomeno, Lepore, & Lachapelle, 1999; Sokol, 1983). Les techniques de neuroimagerie ont également permis de démontrer l'existence des déficits anatomiques et fonctionnels de l'aire visuelle primaire. Ainsi, des baisses d'activation ont été relevées à l'aide des techniques de tomographie par émission de positrons (Demer, von Noorden, Volkow, & Gould, 1988; Kabasakal et al., 1995) et d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) (Algaze, Roberts, Leguire, Schmalbrock, & Rogers, 2002; Barnes, Hess, Dumoulin, Achtman, & Pike, 2001; Choi et al., 2001; Farivar, Thompson, Mansouri, & Hess, 2011; Goodyear, Nicolle, Humphrey, & Menon, 2000; Lee et al., 2001). L'étude de Goodyear a notamment permis de démontrer un décalage des colonnes de dominance oculaire (Goodyear, Nicolle, & Menon, 2002). Ainsi, les colonnes de l'œil dominant sont significativement surreprésentées par rapport à celles de l'œil amblyope. Par ailleurs, en plus des déficits à l'aire visuelle primaire, la connectivité du réseau géniculé-strié et strié-extra-strié appert réduite (Li, Mullen, Thompson, & Hess, 2011). Nonobstant le nombre d'études pointant l'aire visuelle primaire comme premier site de l'amblyopie, plusieurs évidences indiquent que ces atteintes ne sont pas suffisantes pour expliquer l'ensemble des déficits comportementaux des amblyopes, suggérant ainsi la contribution des aires visuelles de plus haut niveau (Kiorpes et al., 1998; Kiorpes & McKee, 1999). Aussi, quelques études qui n'ont trouvé aucune anomalie

à l'aire visuelle primaire indiquent des atteintes importantes des aires de plus haut niveau (Imamura et al., 1997; Lerner et al., 2003; Muckli et al., 2006). En effet, la théorie de l'amplification des déficits le long du système visuel gagne en importance. Selon cette théorie, les déficits perçus à l'aire visuelle primaire augmentent en importance vers les aires de plus haut niveau, ce qui permet de mieux expliquer l'ampleur des déficits retrouvés chez les amblyopes (Levi, 2006). Cette conception est mise en contraste avec la notion selon laquelle les déficits de haut niveau sont plutôt tributaires des déficits de bas niveau retrouvés à l'aire primaire.

Encore très peu de recherches se sont penchées sur l'effet de l'amblyopie au-delà de l'aire visuelle primaire, toutefois cette voie de recherche est en pleine émergence. Notamment, les aires extra-striées semblent impliquées dans l'amblyopie, celles dorsales étant moins affectées que les aires extra-striées ventrales chez le chat (Schroder, Fries, Roelfsema, Singer, & Engel, 2002). Chez le singe, moins de cellules répondent à la stimulation de l'œil amblyopes par rapport à l'œil dominant dans l'aire MT (El-Shamayleh, Kiorpes, Kohn, & Movshon, 2010). Avec l'accroissement de l'utilisation des techniques d'imagerie, quelques évidences pointent maintenant des déficits des aires de haut niveau. Ainsi, des déficits dans les aires associées à la perception des visages ont été suggérés dans une étude électrophysiologique (Banko, Kortvelyes, Weiss, & Vidnyanszky, 2013). Ces déficits ont également été retrouvés dans une étude en IRMf, indiquant une réduction de l'activation occipito-temporale (Lerner et al., 2003). Autrement, l'implication de la voie ventrale a également été mise en lumière dans une étude en IRMf récente. Celle-ci montre une réduction de la réponse lors de la stimulation de l'œil amblyope dans V4+/V8 ainsi que dans le complexe occipital latéral, en comparaison à l'activation des aires primaires (V1/V2) (Muckli

et al., 2006). Grâce à la tomographie par émission de positrons, une réduction de la métabolisation du glucose a été observée dans le cortex strié, extra-strié, le lobe temporal inférieur et le lobe pariétal supérieur (Choi et al., 2002). Ainsi, l'amblyopie semble associée à des déficits tant de la voie ventrale que dorsale. D'ailleurs, une étude en imagerie par résonance magnétique structurale a permis de constater une réduction de la matière grise le long de la fissure calcarine dans le cortex pariéto-occipital et dans le cortex ventro-temporal (Mendola et al., 2005). Une autre étude a montré chez des amblyopes une diminution de l'activité à l'aire MT+ ainsi que dans des aires de plus haut niveau, soit le *Frontal Eye Field* et le sulcus intrapariétal supérieur antérieur lorsque la tâche implique une charge attentionnelle (Secen, Culham, Ho, & Giaschi, 2011). Conséquemment, les amblyopes semblent présenter des anomalies aux aires frontales, montrant l'étendue du réseau touché au-delà de l'aire visuelle primaire. Par ailleurs, la connectivité entre les aires visuelles primaires, pariétales et frontales semble présenter des anomalies. Ainsi, les afférences ascendantes et descendantes entre ces différentes aires corticales sont anormales, selon l'étude de Wang et ses collaborateurs (Wang et al., 2014). De plus, bien qu'elles n'ont pas encore été mesurées à l'aide de techniques d'imagerie, plusieurs études psychophysiques ont montré des déficits importants dans des fonctions associées à des aires supérieures telles que la détection de seconde-ordre (Mansouri, Allen, & Hess, 2005; Wong, Levi, & McGraw, 2001), l'intégration de mouvement et de forme globale (Mansouri et al., 2005; Simmers & Bex, 2004; Simmers, Ledgeway, & Hess, 2005; Simmers, Ledgeway, Hess, & McGraw, 2003), de détection de symétrie (Levi & Saarinen, 2004) d'énumération, (Sharma, Levi, & Klein, 2000) mais également d'attention (Popple & Levi, 2008; Secen et al., 2011; Thiel & Sireteanu, 2009) et de prise de décision (Farzin & Norcia, 2011). La présence de ce genre de déficits suggère

fortement l'implication des aires corticales de haut niveau dans la phénoménologie des amblyopes.

1.2.4. Amblyopie et capacités binoculaires résiduelles

Les découvertes en neuroimagerie appuient la permanence de la suppression interoculaire en montrant plusieurs évidences d'un cerveau développé anormalement. Or, plusieurs études commencent à montrer la présence de capacités binoculaires résiduelles chez l'amblyope adulte, suggérant une architecture binoculaire préservée. Par exemple, il a été montré que l'ajout d'un filtre neutre à l'œil dominant des amblyopes permet de restaurer l'alternance de percept en rivalité binoculaire, similairement aux observateurs visuellement sains (de Belsunce & Sireteanu, 1991; Leonards & Sireteanu, 1993). Dans le même ordre d'idées, la présentation d'un contraste inférieur à l'œil dominant semble efficace afin d'équilibrer les percepts monoculaires et à réduire la suppression interoculaire, permettant ainsi aux amblyopes d'accomplir une tâche exigeant l'intégration binoculaire (Black, Hess, Cooperstock, To, & Thompson, 2012; Black et al., 2011; Hess, Mansouri, & Thompson, 2010b; Hess & Thompson, 2013). Ces résultats montrent la préservation de l'intégrité des connexions interoculaires en amblyopie et que celles-ci peuvent même être fonctionnelle si mesurée adéquatement.

1.3. Objectifs et hypothèses de recherche

Cette thèse vise à mieux comprendre la nature de la suppression interoculaire chez les amblyopes. Ainsi, l'objectif général est de mieux cerner les mécanismes sous-tendant la suppression binoculaire en élaborant une méthode objective et quantitative basée sur l'enregistrement des potentiels évoqués.

1.3.1. Objectif spécifique à l'étude 1 : A novel way to make transient-VEPs a better predictor of human binocular integration

L'acuité visuelle et le seuil stéréoscopique sont normalement utilisés en clinique pour quantifier une détérioration de la vision binoculaire. En plus de leur imprécision, la principale limite de ces évaluations comportementales repose sur la difficulté d'évaluer une clientèle très jeune ou présentant des troubles cognitifs ou langagiers puisqu'une réponse motrice ou langagière est requise. Ceci est une préoccupation importante considérant la notion développementale des troubles visuels binoculaires et l'importance d'un traitement précoce dans l'amélioration des déficits. L'électrophysiologie est une technique objective permettant d'évaluer l'intégrité de la vision binoculaire. Les PEVs sont habituellement utilisés pour déterminer les patrons d'interaction binoculaire (soit la facilitation, le moyennage et la suppression) chez des individus dont la vision binoculaire est altérée (McKerral et al., 1995). Ces patrons sont formés en comparant les réponses monoculaires à la réponse binoculaire. Bien que ces patrons soient bien définis conceptuellement, les données empiriques chez l'humain sont moins convaincantes. Une grande variabilité des réponses est typiquement observée rendant le patron attendu pas toujours évident ni prédictible. Les études ont tenté d'expliquer ce phénomène par les paramètres utilisés tels que le contraste et la fréquence spatiale (Bagolini, Porciatti, & Falsini, 1988). Toutefois, la variabilité est toujours présente lorsque ces paramètres sont contrôlés. L'amplitude semble particulièrement touchée par ce phénomène comparativement à la latence (McKerral et al., 1995). Par ailleurs, ces mesures ne reflètent pas fidèlement la perception des individus.

Dans cette étude, nous allons donc tenter de déterminer un indicateur de l'intégration binoculaire représentant la perception visuelle binoculaire à partir des techniques normalement utilisées.

Sous-objectifs :

1. Reproduire un modèle de dysfonction binoculaire chez les normaux par l'altération de la qualité optique.
2. Créer un index de l'intégration binoculaire qui corrèle avec la vision stéréoscopique.

Hypothèses spécifiques :

1. La perception sera altérée en fonction du niveau de réfraction induit chez le participant.
2. L'index de l'intégration binoculaire sera corrélé positivement avec la perception stéréoscopique de nos participants.

1.3.2. Objectif spécifique à l'étude 2 : Flash suppression as an effective tool to investigate interocular dynamics in amblyopia

Il est généralement admis que la suppression interoculaire est responsable de l'amblyopie. Les mesures couramment utilisées sont cependant indirectes et échouent à quantifier la sévérité de la suppression chez les amblyopes. Ces mesures, comparant les réponses monoculaires, ne permettent pas de mesurer directement l'impact d'un œil sur l'autre. En stimulant chaque œil avec des fréquences temporelles différentes (*frequency tagging*), les PEVs stationnaires dichoptiques permettent de différencier les réponses corticales monoculaires (Brown, Candy, & Norcia, 1999; Brown & Norcia, 1997; Johansson

& Jakobsson, 2000, 2006; Skarf, Eizenman, Katz, Bachynski, & Klein, 1993). Si un seul œil reçoit une stimulation oscillante en condition monoptique et dichoptique, il est alors possible de suivre la trace de la réponse de cet œil au niveau cortical et d'extraire l'impact d'une vue binoculaire sur celui-ci. En alternant l'œil stimulé, il devient alors possible de voir les interactions bidirectionnelles entre les yeux. La suppression par flash est un paradigme qui induit une suppression interoculaire (Wolfe, 1984). En combinant les PEVs stationnaires dichoptiques au paradigme de flash suppression, il est alors possible de quantifier directement la suppression d'un œil sur l'autre.

Dans cette deuxième étude, nous tenterons de décrire les interactions bidirectionnelles en amblyopie en utilisant des techniques psychophysiques et électrophysiologiques.

Sous-objectifs :

1. Créer un paradigme permettant de mesurer la suppression interoculaire provenant de l'œil dominant vers l'œil non-dominant et, inversement, de l'œil non-dominant vers l'œil dominant.
2. Explorer les régions corticales impliquées dans la suppression interoculaire

Hypothèses spécifiques :

1. Chez les participants contrôles, le niveau de suppression augmentera en fonction du contraste présenté dans l'œil non-testé. Cet effet sera relativement équivalent entre l'œil dominant et l'œil non-dominant.

2. Chez les participants amblyopes, étant donné la suppression chronique, le niveau de suppression sera plus important lorsque l'œil dominant supprime l'œil amblyope. L'œil

amblyope arrivera à supprimer l'œil dominant lorsque les percepts sont balancés (c'est-à-dire à haut contraste).

3. Pour les mesures psychophysiques, le temps de réponse sera diminué lorsque la suppression augmente (augmentation du contraste). Le temps durant lequel la suppression est perçue augmentera proportionnellement à l'augmentation de la suppression (augmentation du contraste).

4. Pour les mesures électrophysiologiques, la suppression augmentera proportionnellement à l'augmentation de l'effet de flash suppression, dans un patron similaire aux mesures psychophysiques. La suppression sera particulièrement présente dans les aires visuelles primaires. Une activation en lien avec la suppression interoculaire sera également attendue dans les aires de plus haut niveau.

5. Le niveau de suppression tel que mesurée en psychophysique et électrophysiologie sera corrélé avec la sévérité de l'amblyopie (différence d'acuité interoculaire).

Chapitre 2 : Partie expérimentale

Article 1 : A novel way to make transient-VEPs a better predictor of human binocular integration

A novel way to make transient-VEPs a better predictor of human binocular integration

****Article publié dans la revue NeuroReport en 2010, volume 21: 1023-1028****

LAURA LEFEBVRE^{1,2}, HUGO THÉORET^{1,2} & DAVE SAINT-AMOUR^{1,2,3*}

¹ Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de Psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal (Québec), Canada, H3C 3J7

² Centre de recherche, CHU Sainte-Justine, 3175, chemin de la côte Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada, H3T 1C5.

³ Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3P8

Running Head: HUMAN BINOCULAR INTEGRATION

Abstract

To establish an electrophysiological marker of binocular vision, visual evoked potentials (VEPs) were recorded in normal observers for whom interocular refraction differences were induced with converging lenses under five dioptré conditions. Patterns of binocular interaction were categorized (facilitation, averaging or suppression) by comparing monocular and binocular responses. Quantitative and continuous indexes of binocular integration were also calculated (binocular response minus the sum of monocular responses). Results indicated that patterns of interaction were not optimal to account for stereoscopic performance. The latter was, however, best explained by binocular integration indexes. This study shows evidence of predicting binocular vision based on a novel index that allows continuous quantification of binocular transient-VEP responses.

KEY WORDS: Stereopsis; binocular vision; electrophysiology; visual evoked potentials; integration; binocular interaction

Introduction

Optimal binocular vision is associated with an enhancement of visual capacities, such as depth perception and stereopsis. The integration of binocular disparity underlying stereopsis is however compromised when one of the monocular inputs is altered by pathological conditions, such as strabismus or anisometropia.

Different approaches have been used to quantify binocular integration in humans. By comparing monocular and binocular responses, several psychophysical studies have observed binocular gain in reaction time and contrast threshold [1-3]. In the clinic, when binocular vision impairments need to be assessed, standardized stereo tests such as the Titmus and the Randot Stereotest are widely used. The main limitation of these behavioural assessments is the difficulty to test young or mentally-challenged individuals since motor and/or verbal skills are required. This is an important concern as binocular disorders are common in pediatric populations. To address this issue, electrophysiological testing can be used to assess the integrity of binocular vision.

Although the electrophysiological approach has been successful using non-standard steady-state visual evoked potentials (VEPs) [e.g. 4], evidence from transient-VEPs are weaker. Three main patterns of binocular interaction have been reported by transient-VEPs studies [5-9]. First, the *facilitation* pattern, characterized by a binocular response higher than monocular responses, is often assumed to underlie optimal binocular integration. The *averaging* pattern, on the other hand, is associated with no difference between the binocular response and the mean of monocular responses, where each eye contributes equally to binocular response formation. Finally, the *suppression* pattern refers to the inhibition of one eye (e.g., an anisometropic eye), which does not contribute to the binocular response. Although these patterns of binocular interaction are well defined conceptually, empirical data in humans is less convincing. Indeed,

large response variability is typically observed, making the expected pattern not always obvious and predictable. This phenomenon has been linked to stimulus parameters such as temporal frequency and contrast level [e.g. 10], although intra- and inter-individual variability is still present when those variables are kept constant [6, 11, 12]. This variability is particularly manifest for amplitude measurements, which explains why it is often ignored in transient-VEPs studies of binocular interaction. VEP latency, for its part, appears to reflect more typical patterns of binocular interaction [5, 13, 14] although it does not always reflect visual perception in a reliable manner [e.g. 15].

In the present study, we aimed at establishing a VEP marker to assess binocular integration that would correlate with visual perception. To address this issue, we created an index of binocular integration inspired from multisensory studies [16] in which integration is reflected by the amplitude difference between the binocular response and the sum of monocular responses. To validate this metric in the context of binocular vision, monocular blurring was gradually induced to manipulate binocular integration, which was quantified electrophysiologically and behaviorally, and both measures were compared.

Methods

Subjects

Twelve young adults ($M_{\text{age}} = 24.7 \pm 4.1$ years; 8 females) were recruited from psychology courses at the University of Montreal. All of the participants had normal or corrected visual acuity (20/20 or better on the Snellen chart) and normal stereopsis (at least 40 seconds of arc at the Randot Stereotest). One participant was excluded from the analysis because of technical data

acquisition issues. The experimental protocol was approved by the CHU Sainte-Justine ethics board and informed consent was obtained from each participant.

Electrophysiological testing

A reversal checkerboard (spatial frequency: 2 cycles/degree; temporal frequency: 2 Hz; contrast: 96%; stimulation field: 15 degrees) was controlled using Presentation software (Neurobehavioral Systems, Inc. San Paolo, CA) and displayed on a View-Sonic P815 monitor located 57 cm from the subject. Participants were asked to maintain fixation on a cross located at the center of the monitor. Recordings were obtained using a V-Amp EEG system (Brain products GmbH, Munich, Germany) in accordance with the ISCEV standard [17]. Briefly, VEPs were recorded at Oz according to the 10/20 international system and referred at FZ. The ground electrode was placed on the forehead. The impedance of electrodes (Ag-AgCl) was kept below 5 k Ω . Signals were band-pass filtered at 0.1-100 Hz.

VEPs were obtained under binocular and monocular (one eye was occluded with a black patch) viewing conditions in a random order. Myopic anisometropia was induced by a convergent lens applied to one eye. Five refraction levels were arbitrarily induced to the left eye: 0, 2, 4, 6 and 8 dioptres (D). The interocular refraction conditions were randomly administered.

In each experimental condition, a typical triphasic waveform was obtained from 150 stimulus presentations. Peak-to-peak amplitude was used as recommended by the ISCEV committee [17] since this measure is associated with less variability in comparison to baseline-to-peak amplitude. The amplitude and latency of the N75, P100 and N150 VEP components were obtained and analyzed with Brain Vision Analyzer software (Brain products GmbH, Munich, Germany). Monocular responses were categorically compared to binocularly evoked responses according to facilitation, averaging and suppression binocular interaction patterns [5].

Furthermore, a binocular integration index was computed according to the following formula: $((\text{right eye response} + \text{left eye response}) - \text{binocular response} / (\text{right eye response} + \text{left eye response}) + \text{binocular response}) * 100$. The assumption underlying this index is the following: if any two neuron groups are independent of each other, the response to dual stimulation should be equal to the sum of responses when these two groups are stimulated separately [16]. Thus, any difference between the sum of the monocular responses and the binocular response is indicative of binocular integration.

Behavioural testing

Binocular stereoscopic vision was tested with the Randot® Stereotest. This test allows the assessment of stereopsis threshold from 20 to 500 degrees of visual angle. The four subtests (random dot stereograms, animals, circles and suppression cross) were administered at each level of interocular refraction differences. If a participant failed identification at 500 degrees, the fly stimulus of the Stereo Fly Test (3000 degrees) was used to determine residual stereopsis. Each stereopsis score was normalized to fix stereoperception higher mean score between each experimental level as the optimal stereoperception. This optimal level was then taken as 100% and the other scores were determined by a ratio calculation.

Data analysis

Repeated two-way ANOVAs were used for each VEP component to test patterns of binocular interaction (Viewing (right monocular, left monocular and binocular) X Refraction (0, 2, 4, 6 and 8 D)). Follow-up analyses were performed to isolate simple effects. One-way repeated ANOVAs were used for each component to determine the effect of interocular refraction difference on VEP responses. Binocular integration from VEPs and behavioral testing were compared using data function fitting. Perceptual data was first best-fitted with TableCurve™ software (Systat,

Chicago). The retained function was then applied to VEP integration data and the explained variance was statistically compared with the perceptual data using an one-way repeated measures ANOVA. Bonferroni correction was applied to all analyses to control for multiple comparisons.

Results

Electrophysiological testing

The effect of anisometropia on binocular interaction patterns was characterized for each interocular refraction difference. The latency of each VEP component was first analyzed. The N75 response analysis revealed main effects of Viewing (left monocular, right monocular, binocular) and Refraction (0, 2, 4, 6, 8 D). An interaction between these variables was also found ($F(1.23, 12.34) = 4.87, p < .05, R^2 = .33$, see Fig. 1A). Follow-up analysis revealed no significant difference of Viewing at 0 D and 2 D, indicating an averaging pattern. Only the 4 D level produced a significant interocular difference ($p < .05$), where the left (refracted) monocular response was significantly slower than the right (unrefracted) monocular response. Since the latter was not significantly different from the binocular response, this pattern indicated a suppression effect. The left monocular responses were also slower than right monocular and binocular responses at 6 D and 8 D but these effects did not reach the significance level ($ps = .3$ and $.07$, respectively).

Regarding the P100 latency, ANOVA revealed main effects of Viewing and Refraction in addition to a significant interaction between factors ($F(1.51, 15.13) = 22.10, p < .05, R^2 = 0.69$, see Fig. 1B). No significant interocular difference was found at 0 D. Also, no latency difference was found between the binocular response and each monocular response. Such interocular

interactions indicate the presence of averaging processes. An averaging pattern was also present at 2 D. From 4 D to 8 D, the binocular response differed significantly from the left monocular response, but not from the right monocular response. The equivalence of right monocular and binocular responses suggests that the refracted eye was suppressed by the normal eye.

Main effects of Viewing and Refraction were found for the N150 latency. A significant interaction between Viewing and Refraction was also found ($F(1.89, 18.90) = 28.38, p < .05, R^2 = .74$, see Fig. 1C). This component showed the same interocular pattern of binocular interaction than the P100. At 0 D and 2 D, the right monocular and left monocular responses did not significantly differ from each other or from the binocular response. These interactions indicate the averaging of monocular responses. A suppression pattern was present at 4 D, 6 D and 8 D; the left monocular response being significantly slower ($p < .05$) than the right monocular and binocular response ($p < .05$). The binocular response and right monocular responses did not differ significantly at those levels.

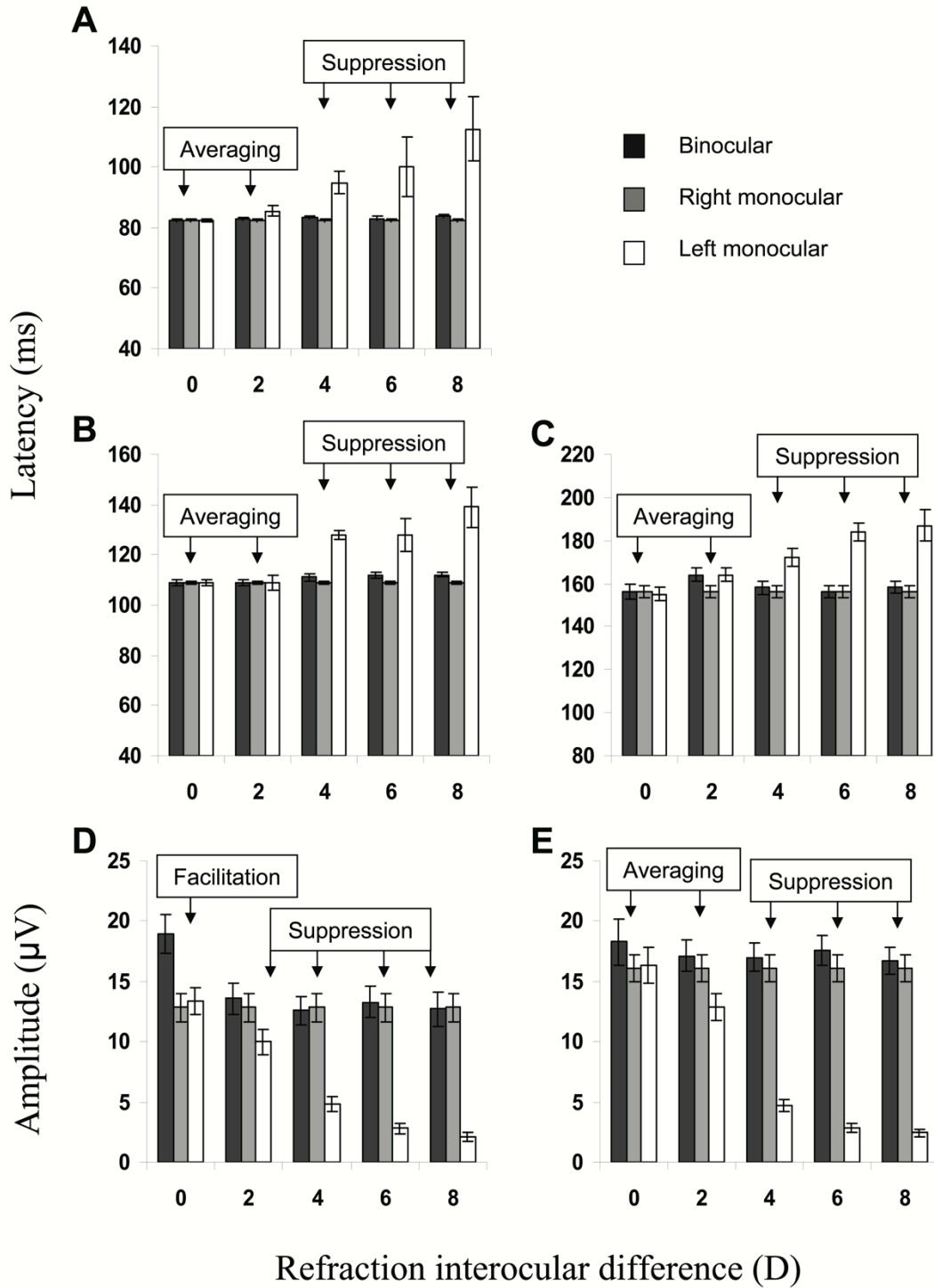


Fig. 1 Patterns of binocular interaction according to VEP's latencies and amplitude. **Top**; N75 latency, **Middle**; (Left) P100 latency and (right) N150 latency, **Bottom**; (Left) N75-P100 amplitude and (right) P100-N150 amplitude.

Amplitude analyses also revealed binocular interaction patterns. For the N75-P100, main effects of Viewing and Refraction were found. Furthermore, the interaction between these variables was significant ($F(2.95, 29.49) = 24.34, p < .05, R^2 = 0.71$, see figure 1D). At 0 D, the right monocular response and the left monocular response were significantly smaller ($p < .05$) than the binocular response, which indicates facilitation of the binocular response. At those levels, the left monocular response showed a significantly lower ($p < .05$) amplitude than the right monocular and binocular responses, suggesting a suppression pattern.

For the P100-N150, the data showed main effects of Viewing and Refraction, and a significant interaction between factors ($F(3.48, 34.80) = 37.14, p < .05, R^2 = .79$, see Fig. 1E). When there was no or little refraction difference between the eyes (i.e., ≤ 2 D), no significant difference between viewing conditions was found. The three other levels (4, 6 and 8D) showed suppression, i.e. a significant difference ($p < .05$) between the left and right monocular responses as well as between the left monocular and binocular responses.

VEP amplitude was further examined using a binocular integration index. ANOVA showed an effect of refraction on the percentage of integration for the N75-P100 complex ($F(4, 40) = 22.95, p < .05, R^2 = 0.68$, see Fig.2A). In particular, no difference was found between 0 D and 2 D, but a significant reduction ($p < .05$) of binocular integration was found between 2 D and 4 D. After this reduction, the percentage of integration remained stable between refraction levels. As illustrated in Fig.2B, the same trend for refraction on binocular integration was found for the P100-N150 complex ($F(2.52, 25.23) = 34.39, p < .05, R^2 = 0.78$). No difference was found between 0 D and 2 D, followed by a significant reduction ($p < .05$) between 2 D and 4 D and finally by a stabilization between 4 D, 6 D and 8 D.

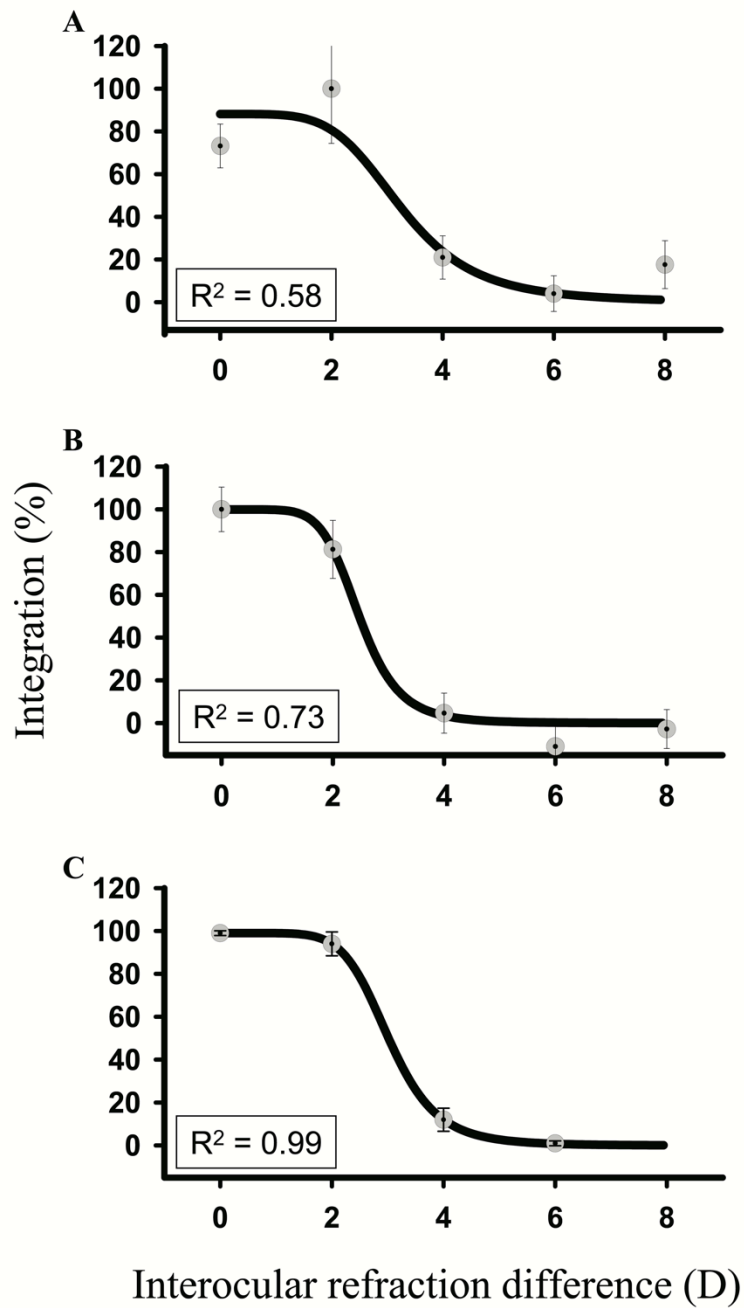


Fig.2 Indexes of integration based on (A) N75-to-P100 amplitude, (B) P100-N150 amplitude and (C) stereopsis.

Behavioural correlates

Levels of Refraction 0 D and 2 D, associated with normal depth perception (disparity sensitivity of 20 to 40 seconds), were similar. These levels were followed by a reduction of stereopsis at 4D level. This reduction was associated with the inability to see any of the 3D perception tests (disparity sensitivity > 3000 seconds), which remained stable throughout the remaining levels (4 D and 6 D).

The curve fitting analysis revealed that the perceptual data were best explained using a logistic equation for each subject ($r^2 = 0.99$, $SD = 0.001$) (see fig. 2C). This function was then applied to the VEP integration individual data. It was found that 58 % ($SD = 0.13$) of the variance of the N75-P100 response and 73% ($SD = 0.10$) of the P100-N150 was explained by the perceptual function. One-Way ANOVA revealed a significant main effect of type of integration ($F(2, 18) = 5.36$, $p < .05$, $R^2 = 0.37$). Although the good explained variance of the N75-P100 fitting, it was lower than the perceptual fitting ($p < .05$). However, no statistical difference was found between the P100-N150 and stereopsis, confirming that both variables followed the same mathematical function.

Discussion

The present study aimed at providing an electrophysiological marker of binocular vision. Although different patterns of binocular interaction were found as a function of interocular refraction differences (facilitation, averaging and suppression), indexes of binocular integration provided a quantitative assessment of VEP responses and were better correlated with behavioural data. In particular, we found that the both VEP and perceptual data could be explained by the same mathematical function.

Patterns of interaction observed in the present study were consistent with previous reports in which facilitation and averaging were described in normal vision and suppression in presence of interocular refraction differences [2, 5-9]. In particular, latency and amplitude alterations of the P100 found in these studies suggest that binocular suppression begins between 2 and 4 D of differences in interocular refraction. We found similar suppression effects at these levels, including for the N150 component, although evidence of suppression for the early VEP response (N75) was less consistent. The suppression patterns revealed by the present VEP data were correlated with stereopsis. In accordance with these findings, the critical level of interocular refraction differences to induce suppression in amblyopic anisometropes was also found around 3D [18-20]. Furthermore, significant impairments of stereoacuity based on Titmus stereo test were observed at 3D refraction difference and greater in untreated anisometropes [18]. This threshold, either in healthy observers or patients, is therefore associated with a cortical suppression of inputs coming from the refracted or amblyopic monocular pathway.

In the present study, the facilitation and averaging categorical patterns of interaction were not clearly distinct in terms of stereopsis correlates. Thus, contrary to suppression, these patterns appear not reliably associated with a perceptual change. A large range of interaction patterns has been associated with normal vision [7, 8, 21-23]. This variability may only reflect the choice of stimulus conditions. For instance, Apkarian, Nakayama and Tyler [6] showed that the magnitude of binocular facilitation changes as a function of several stimulus parameters such as spatial frequency, temporal frequency or contrast. Furthermore, the lack of facilitation can be explained by the incapacity of VEPs to measure specific subsets of neurons that share the same disparity, orientation and spatial frequency tuning. Thus, it remains an open question whether there is a functional difference between averaging and facilitation processes in normal binocular vision. To

our knowledge, this has not been directly addressed empirically in humans, although facilitation is commonly associated with optimal vision [5, 24] and stereopsis [6]. As such, categorical patterns of binocular interaction should be taken with caution as far as perception is concerned.

Alternatively to the interaction pattern approach, we found a much better relationship between VEP and perception, either under optimal or defective binocular viewing conditions, using an electrophysiological integration index based on amplitude. In particular, the P100-N150 index was the best marker of binocular perception. The fact that the P100-N150 instead the N75-P100 was a better predictor of stereopsis is in agreement with previous transient-VEP studies that show that the electrophysiological response related to stereopsis typically occurs between 100 and 200 ms [e.g. 25].

Conclusion

The aim of this study was to establish an electrophysiological predictor of binocular integration. Our results suggest that categorical patterns of binocular interaction are not good predictors of binocular perception. Instead, indexes of binocular integration obtained by directly comparing monocular and binocular responses is a more reliable metric of human stereoperception in both optimal and non-optimal viewing conditions.

References

1. Levi, D.M., Harwerth, R.S. and Manny, R.E., *Suprathreshold spatial frequency detection and binocular interaction in strabismic and anisometropic amblyopia*. Invest. Ophthalmol. Visual Sci., 1979. **18**(7): p. 714 - 725
2. Levi, D.M., Harwerth, R.S. and Smith, E.L., *Binocular interactions in normal and anomalous binocular vision*. Documenta Ophthalmologica, 1980. **49**: p. 303-324.
3. Campbell, F.W., & Green, D.G., *Monocular versus binocular visual acuity*. Nature, 1965. **208**: p. 191-192.
4. Stevens, J.L., Berman, J.L., Elmar, T.S., & Baker, R.S., *Dichoptic luminance beat visual evoked potentials in the assessment of binocularity in children*. J Pediatric Ophthalmol Strabismus, 1994. **31**: p. 368-373.
5. McKerral, M., Lachapelle, P., Tremblay, F., Polomeno, R.C., Roy, M.-S., Beneish, R. and Lepore, F., *Monocular contribution to the peak time of the binocular pattern visual evoked potential*. Documenta Ophthalmologica, 1996. **91**: p. 181-193.
6. Apkarian, P.A., Nakayama, K., Tyler, W. C., *Binocularity in the human visual evoked potential: Facilitation, summation and suppression*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1981. **51**: p. 32-48.
7. Cigánek, L., *Binocular addition of the visually evoked response with different stimulus intensities in man*. Vision Research, 1970. **10**(6): p. 479-487.
8. Srebro, R., *The visually evoked response: Binocular facilitation and failure when binocular vision is disturbed*. Arch Ophthalmol, 1978. **96**: p. 839-844.
9. Katsumi, O., Hirose T., Tanino, T., Uemura, Y., *Pattern reversal VER as a tool for evaluating unbalanced visual inputs between the two eyes*. Jpn J Ophthalmol, 1988. **32**(1): p. 86-97.
10. Bagolini, B., Porciatti, V., & Fasini, B., *Binocular interaction and steady-state visual evoked potentials*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 1988. **226**: p. 401-406.
11. Shea, S.L., Aslin, R.N., & McCulloch, D., *Binocular VEP summation in infants and adults with abnormal binocular histories*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1987. **28**: p. 356-365.
12. Wanger, P., & Nilsson, B.Y., *Visual Evoked responses to pattern-reversal stimulation in patients with amblyopia and/or defective binocular functions*. Acta Ophtal., 1978. **56**: p. 617-627.
13. McCulloch, D.S., B., *Development of the human visual system - monocular and binocular pattern VEP latency*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1991. **32**: p. 2372-2381.
14. Johansson, B.J., P., *VEP latency - a comparison between normal and defective binocularity*. Clinical Vision Science, 1993. **8**(3): p. 245-251.
15. Afrashi F., U.O., Kose S., Pamukcu K., *The Evaluation of Binocular Visual Function in Patients with Congenital Brown's Syndrome*. Neuro-ophthalmology, 2005. **29**(1): p. 17-21.

16. Fort, A., Delpuech, C., Pernier, J. and Giard, M.-H., *Dynamics of Cortico-subcortical Cross-modal Operations Involved in Audio-visual Object Detection in Humans*. Cerebral Cortex, 2002. **12**: p. 1031-1039.
17. Odom, J.V., Bach, M., Barber, C., Brigell, M., Holder, G.E., McCulloch, D.L., Tormene, A.P., and Veagan., *ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 updated)*. Doc Ophthalmol., 2010. **120**: p. 111-119.
18. Weakley, D.R., *The association between anisometropia, amblyopia, and binocularity in the absence of strabismus*. Tr. Am. Ophth. Soc., 1999. **97**: p. 987-1021.
19. Leon, A., Donahue, S.P., Morrison, D.G., Estes, R.L., Li, C., *The age-dependant effect of anisometropia magnitude on anisometropic amblyopia severity*. Journal of AAPOS, 2008. **12**(2): p. 151-156.
20. Ophthalmology, A.A.o., *Amblyopia Preferred Practice Pattern*. 2002: San Francisco. p. 1-25.
21. Inoue, J., *Visual evoked potentials by monocular and binocular double flashes*. Jap. J. Ophtal., 1966. **10**(Suppl.): p. 362-368.
22. Harter, M.R., Seiple, W.H., Salmon, L., *Binocular summation of visually evoked responses to pattern stimuli in humans*. Vision Research, 1973. **13**: p. 1433-1446.
23. Perry, N.W., Childers, D.G., McCoy, J.G., *Binocular addition of the visual evoked response at different cortical locations*. Vision Research, 1968. **8**: p. 567-573.
24. Barlow, H.B., Blakemore, C., and Pettigrew, J.D., *The neural mechanism of binocular depth discrimination*. J. Physiol., 1967. **193**: p. 327-342.
25. Taroyan, N.A., Thiyagesh, S., Vigon, L., Buckley, D., Woodruff, P.W.R., Young, C., Saatchi, R., and Frisby, J.P., *The effects of ageing on stereopsis: a VEP study*. Doc Ophthalmol., 2004. **108**: p. 185-196.

**Article 2 : Flash suppression as an effective tool to investigate
interocular dynamics in amblyopia**

FLASH SUPPRESSION AS AN EFFECTIVE TOOL TO INVESTIGATE INTEROCULAR
DYNAMICS IN AMBLYOPIA

Laura Lefebvre¹, Robert Hess² et Dave Saint-Amour^{3,4,5*}

¹ Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

² Department of Ophthalmology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

³ Department of Ophthalmology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁴ Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada.

⁵ Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Abstract

A growing body of evidence suggests that normal binocular interactions are still present in amblyopia. Here we examined the behavioural and neural correlates of interocular suppression in adult amblyopes and controls using a flash suppression paradigm while recording steady-state visual evoked potentials (ssVEP). The strength of suppression was manipulated by changing the contrast (10, 20, 30 or 100%) of the "flash" stimulus, or the suppressor, presented either in the dominant (fellow) or non-dominant (amblyopic) eye. At the behavioural level, interocular suppression in normal observers was observed regardless of the eye origin of the flash onset. The pattern of suppression in the amblyopes, however, was not symmetric, so that the suppression from the dominant eye was stronger, supporting a putative chronic suppression of the amblyopic eye. Interestingly, the amblyopic eye was able to suppress the dominant eye at the highest contrast level. At the electrophysiology level, suppression of the ssVEP responses in both groups in all conditions was very similar over the occipital region, but differed over the frontal region. By contrast to the controls, the frontal ssVEP amplitude of the amblyopes was not decreasing as a function of contrast. Our findings show that even in presence of chronic suppression, functional binocular interactions are present in adult amblyopia.

INTRODUCTION

Amblyopia is a neurodevelopmental disorder resulting from the disruption of the binocular visual experience during early childhood. Even if amblyopia is typically diagnosed from interocular difference of visual acuity, it is also characterized by a diminution of contrast sensitivity of high spatial frequencies (Hess, 1979; Hess & Howell, 1977) as well as deficits in orientation (Husk & Hess, 2013) and global motion processing (Knox, Ledgeway, & Simmers, 2013; Simmers et al., 2003). Furthermore, impairments of high-order functions have been reported in several domains, including visual attention (Cavezian et al., 2013; Mohr, Mues, Robol, & Sireteanu, 2010; Popple & Levi, 2008; Secen et al., 2011; Thiel & Sireteanu, 2009), prehension movements (Melmoth & Grant, 2006), face recognition (Banko, Kortvelyes, Nemeth, Weiss, & Vidnyanszky, 2013; Banko, Kortvelyes, Weiss, et al., 2013; Cattaneo et al., 2013), reading (Chung, Levi, Legge, & Tjan, 2002; Levi, Song, & Pelli, 2007) and decision-making (Farzin & Norcia, 2011) .

Binocular dysfunction in amblyopia is generally associated with cortical interocular inhibition that prevent not only normal integration of eye inputs, but also normal perception from the suppressed eye (Baker, Meese, Mansouri, & Hess, 2007; Harrad, Sengpiel, & Blakemore, 1996; Mansouri et al., 2008; Sengpiel & Blakemore, 1996; Sengpiel et al., 1994; Sengpiel, Jirmann, Vorobyov, & Eysel, 2006). Amblyopic suppression is often described as a chronic or permanent state in amblyopia (de Belsunce & Sireteanu, 1991) that plays a major role to avoid diplopia and confusion (Fries, Schroder, Roelfsema, Singer, & Engel, 2002; Schroder et al., 2002; Sireteanu, 1982). An abundant experimental literature in animals shows that abnormal visual experience in one eye during the critical developmental period induces major alterations of the cortical architecture (Crawford, Harwerth, Chino, & Smith, 1996; von Grunau, 1982;

Wiesel & Hubel, 1965). As such, a drastic reduction of responses of binocular cells is typically found in the striate cortex with a majority of neurons that can be driven only monocularly by one eye or the other. Moreover, cells in V1 failed to synchronize their neuronal activity between both eyes, or between each other when stimuli are presented to the amblyopic eye (Roelfsema et al., 1994; Singer, 1993). This lack of synchrony in the primary visual cortex is likely to affect neuronal function at higher cortical levels (Sireteanu, 2000). In the human brain, a reduced amblyopic-eye-related neuronal activity has been reported not only in V1 but also in extrastriate areas (Anderson, Holliday, & Harding, 1999; Barnes et al., 2001; Kabasakal et al., 1995). Some challenging data suggest that the alteration of cortical activation by the amblyopic eye could be evident only in higher visual areas (Imamura et al., 1997; Muckli et al., 2006).

By contrast to the aforementioned studies, a growing body of psychophysical evidence suggests that functional binocular interactions may exist in human amblyopia. For instance, it has been shown that adding neutral filter to dominant eye of amblyopes restore perceptual switching in binocular rivalry, similarly to normal observers (de Belsunce & Sireteanu, 1991; Leonards & Sireteanu, 1993). In the same vein, a lower contrast presentation to the dominant eye seems efficient to reduce interocular suppression, balance monocular percept and recover some binocular functions (Black et al., 2012; Black et al., 2011; Hess et al., 2010b; Hess & Thompson, 2013). These studies suggest that an interocular architecture exists in amblyopia, and can even be functional at a certain level if measured under appropriate conditions.

In addition to the behavioural assessments, interocular suppression in normal and amblyopic observers can be assessed with the recording of visual evoked potentials (VEPs). By comparing monocular and binocular responses, different categorical types of binocular interaction can be derived, such as facilitation, averaging and suppression (Apkarian, Nakayama,

et al., 1981; Katsumi et al., 1988; Lefebvre, Theoret, & Saint-Amour, 2010; McKerral et al., 1995). In amblyopia, a suppression pattern is present when the response of the amblyopic eye is smaller than the binocular and dominant eye responses, suggesting that the amblyopic eye does not contribute to binocular response. Although such a qualitative and categorical evaluation of binocular interaction may be useful, it does not allow measuring the strength of suppression, i.e., to directly assess the suppressive influence of one eye on the other.

The aim of the present study was to quantitatively assess binocular suppression in amblyopia by taking advantage of the so-called flash suppression paradigm, a specific form of dichoptic masking that is well-known to induce monocular suppression (Wolfe, 1984). When a first stimulus (S1) is presented to one eye and a second stimulus (S2) is then presented abruptly to the other eye, S1 is perceptually suppressed for a while (Tsuchiya, Koch, Gilroy, & Blake, 2006). Here, by making the S1 flickering, instead presented statically, we were able to measure suppression psychophysically, but also electrophysiologically using high-density steady-state VEPs (Brown et al., 1999; Brown & Norcia, 1997; Johansson & Jakobsson, 2000, 2006; Skarf et al., 1993). As such, the steady-state VEP response of the S1 was tracked in real time during monoptic and dichoptic stimulations, so that an EEG suppression index could be derived and used to explore the topography of brain activity associated with interocular suppression.

METHODS

Participants

All participants granted informed consent, in accordance with CHU Sainte-Justine ethics board. Thirteen observers with normal or corrected vision (Mean age = 27.9 years, 6 males) and

thirteen amblyopic observers (Mean age = 31.1 years, 4 males) participated in the experiments. Amblyopic participants included of 11 strabismic, 1 anisometropic and 1 microstrabismic with anisometropia. All participants wore their best optic correction. Ocular dominance was measured with the Porta test, which determine which monocular view of a near target best matches the binocular view. Corrected visual acuity was measured monocularly with a logMAR chart presented at 3.05 meters. Stereopsis threshold was assessed with the Stereo Fly Test (Stereo Optical Co., Chicago). Clinical details of the amblyopes are given in Table 1.

Table 1. Clinical details of amblyopic participants. Visual acuity (VA) is expressed in Snellen decimal. DE = dominant eye; NDE = non-dominant eye.

ID	Sex	Age, yr	Condition	VA DE	VA NDE	Stereopsis, arcsec
01	F	28	strabismus microstrabismus +	1	0.625	3000
02	F	26	anisométropia	0.8	0.5	40
03	F	29	strabismus	1.25	0.4	400
04	F	30	strabismus	1.25	0.317	50
05	F	20	strabismus	0.625	0.4	100
06	M	49	strabismus	1	0.4	200
07	F	54	strabismus	0.8	0.4	>3000
08	F	34	anisometropia	1	0.317	80
09	F	27	strabismus	1.25	0.4	>3000
10	M	29	strabismus	1.25	0.4	400
11	F	30	strabismus	0.8	0.25	>3000
12	M	19	strabismus	1	0.625	400
13	M	29	strabismus	1	0.5	200

Stimuli and procedure

Two sinusoidal gratings (10 degrees of visual field) with a spatial frequency of one cycle per degree (cpd) were presented dichoptically, through a virtual-reality display (Model Z800 3DVisor;

eMagin Corp. Bellevue, WA), driven by a MAC G4 Desktop with NVIDIA graphics card (Geforce 9400m, Santa Clara, CA). Each monocular resolution OLED (organic light emitting diode) screen has a resolution of 800 X 600 pixels. Refresh rate was 60 Hz and the visual field was 32 X 23 degrees for each eye. The device allowed to fit over existing correction and to adjust the center-to-center distance between left and right eye screens to match the interpupillary distance of each subject. The size of a pixel on the screen subtended 2.4 min of arc at the eye. Mean luminance was 60 cd/m².

The first stimulus (S1) flickered at a temporal frequency of 7.5 Hz (15 reversal/seconds) and the contrast of 30% was kept constant. S1 was presented to one eye with an 85 or 95 degree orientation during 3.5 to 4.5 seconds (jitter duration with a mean of 4 seconds) while the other eye viewed a grey screen. Then, the second stimulus (S2) was presented to the other eye for 2 seconds. The S2 was static (no flicker) with the reversed orientation than the other eye (i.e., one eye at 85 degrees and the other at 95 degrees, or vice versa). The total duration of each trial was 6 seconds (4 seconds monoptic and 2 seconds dichoptic conditions). The orientation (85 or 95 degrees) was counterbalanced between the trials and stimuli were presented at 4 contrast levels (10, 20, 30 and 100%). Each condition was repeated 15 times in each eye, for a total of 120 trials. During the task, the participant was instructed to report the stimulus orientation (85 degree, 95 degree or mixed orientation) by pressing on one of the three corresponding buttons. Partial (mixed orientation) and total (85 or 95 degree orientation) percepts were grouped together as a measure of suppression. Experimental procedure is illustrated in the Figure 1.

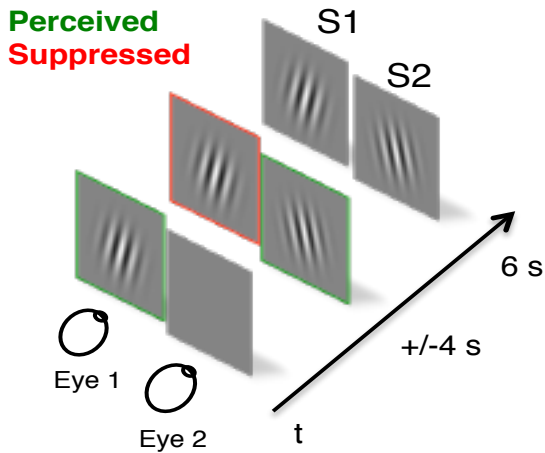


Fig. 1. Dichoptic stimuli presentation over time. S1= 30% contrast and 7.5 Hz. S2= 10,20,30 or 100% contrast and 0 Hz.

Suppression measurements

Two kind of behavioural suppression dependent variables were used: The *latency* before suppression percept occurs as determined by the time between the S2 onset and the button press and the *duration* (amount of time) of suppression perceived during the trial. If no suppression was detected for a given trial, a value of 2 was assigned to the latency measure and 0 to the duration measure. Duration measure was expressed as the ratio between the perceived suppression duration and the S2 presentation duration (2 seconds). Thus a ratio of 1 was the maximum amount of suppression.

Electrophysiological data were obtained with a 64-channel active technology system (QuickAmp, Brain Products GmbH, Munich, Germany). Discrete Fourier Transformation (DFT) was used to extract the target response at the second harmonic (15 Hz). The DFT amplitude was used to compute an interocular suppression index, according to this formula: $[(\text{monoptic response} - \text{dichoptic response}) / \text{monoptic response}]$. Trials under monoptic stimulations with ≥ 3 SD of the mean and/or signal-to-noise ratio ≤ 2 were excluded from the analysis.

Data analysis

EEG signal was collected with a band pass of 0.1–100 Hz at rate of 500 Hz. Trials with blinks and eye movements will be corrected using an Independent Component Analysis (ICA) approach (Makeig, Bell, Jung, & Sejnowski, 1996), which remove eye-related artefacts from the EEG without excluding any trial. An amplitude criterion of $\pm 200 \mu\text{V}$ was used to reject trials with other artefacts (head movement, muscular contradiction, etc.). EEG analyses were performed with *Analyzer 2* software (Brain Products, Inc., Munich, Germany). Two region of interest (ROI) composed was defined according to the topographic distribution of the suppression index: an occipital (average of Oz, O1, O2 and POz) and a frontal region (average of Cz, FCz, FC, FC2) (see Figure 4a).

Statistical analyses were carried out using SPSS software package version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). In all analyses of variance (mixed-design repeated-measures ANOVAs), if the sphericity assumption was violated, Greenhouse-Geisser corrections were reported. Follow-up ANOVAs were conducted to decompose interaction effects. In all ANOVA models, Bonferroni correction was applied to control for multiple comparisons. Spearman correlations (bilateral) were used to test the associations between the behavioral and ssVEP suppression indexes.

RESULTS

1. Visual acuity

As illustrated in Figure 2, the interocular difference of subjective acuity between groups was significantly larger in the amblyopes than in the control groups ($F(1, 24) = 35.91, p < 0.0001, \eta^2$

= 0.60). Although the interocular difference of ssVEP responses at Oz was also larger in the amblyopes, no significant difference was found in comparison to the controls ($F(1,24) = 1.68$, $p = 0.21$, $\eta^2 = 0.07$). This is likely due to our stimulus spatial parameters (low spatial frequency and large visual field) that were chosen to evoke good responses even in the amblyopes. Of note, a positive correlation ($r = 0.39$, $p = 0.048$) was observed between acuity and ssVEP amplitude.

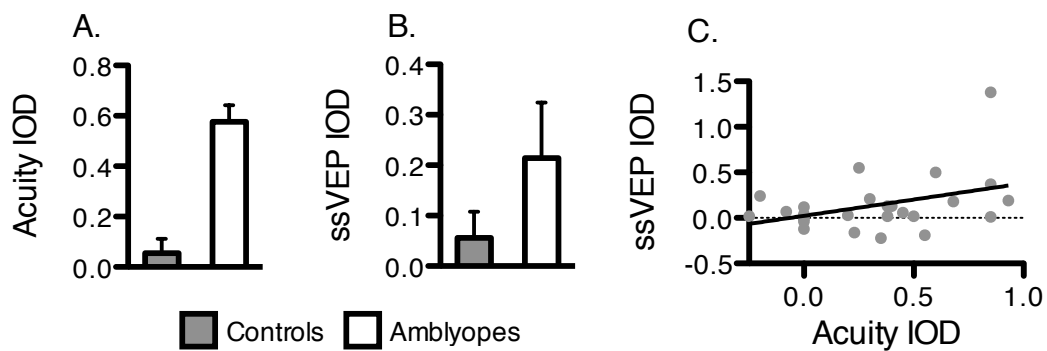


Fig. 2 A. Acuity IOD by group; B. occipital ssVEP IOD by group; C. Correlation between acuity IOD and ssVEP IOD. IOD = interocular difference; ssVEP = steady-state visual evoked potential.

2. Behavioural interocular suppression

For each suppression measure (latency or duration ratio), separated mixed design repeated-measures ANOVAs were conducted, with eye (dominant or non-dominant), contrast (10, 20, 30 or 100%) and group (amblyopic or control) as factors. A significant three-way interaction effect between eye, contrast and group ($F(2.62, 62.79) = 2.97$, $p = 0.045$, partial $\eta^2 = 0.11$) was found for latency. Follow-up ANOVA in control observers showed a main effect of contrast, regardless to the eye, i.e., dominant or non-dominant, ($F(1.28, 15.39) = 36.44$, $p = 0.000008$, partial $\eta^2 = 0.75$), so that latency decreased linearly as a function of contrast (Figure 3a). In amblyopic

observers, results revealed an significant interaction between eye and contrast ($F(2.62, 31.44) = 3.478, p = 0.032, \text{partial } \eta^2 = 0.23$, see figure 3b), so that suppression latency was longer when the amblyopic eye suppressed the dominant eye at 10, 20 and 30 % of contrast ($p < .05$), but was similar between eyes at 100% contrast ($p > 0.05$), so that interocular suppression was similar regardless of the origin of the flash suppressor. In other words, the dominant eye was in general more weakly suppressed by the amblyopic eye, but not at 100% contrast condition in which the amblyopic eye was effective to suppress the dominant eye.

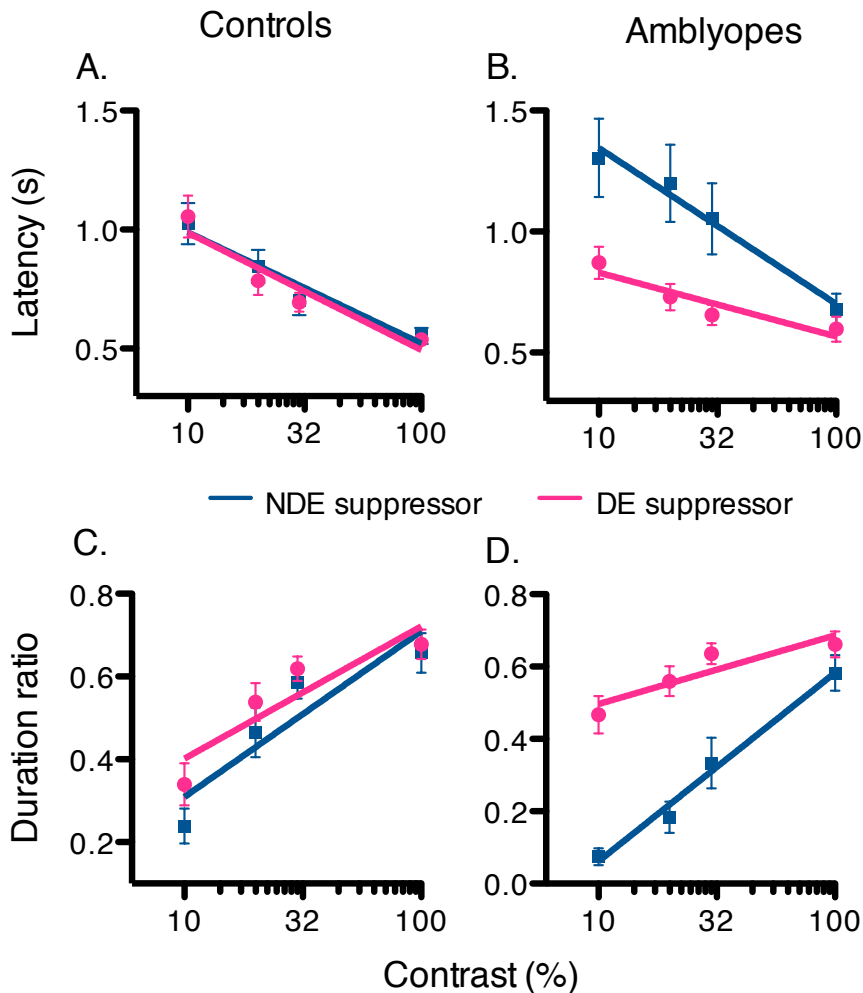


Fig. 3. A. Reaction time by contrast in controls. B. Reaction time by contrast in amblyopes. C. Duration ratio by contrast in controls. D. Duration ratio by contrast in amblyopes. ; DE = Dominant Eye; NDE = Non-dominant Eye

Regarding duration, results showed a significant three-way interaction effect between eye, contrast and group ($F(2.55, 61.13) = 4.40, p = 0.01, \text{partial } \eta^2 = 0.155$, see figure 4). In controls, follow-up ANOVA revealed a main effect of contrast ($F(3, 36) = 37.88, p < 0.0001, \text{partial } \eta^2 = 0.759$, see figure 3c), regardless of the eye origin. Suppression duration increased linearly as a function of contrast. In amblyopes, a significant interaction between eye and contrast was found ($F(2.36, 28.37) = 10.59, p < 0.0002, \text{partial } \eta^2 = 0.47$, see figure 3d). Suppression duration was significantly higher when the dominant eye suppressed the amblyopic eye at 10, 20 and 30 % of contrast, suggesting chronic suppression. This asymmetry was not observed at 100% contrast level, both eyes having equivalently suppression capacity.

3. Electrophysiological interocular suppression

Neural correlates to the results above were explored using high-density EEG. A mixed-design (ROI x Eye x Contrast x Group) repeated measure ANOVA was conducted on the ssVEP suppression index. Results revealed a significant four-way interaction ($F(3, 72) = 3.05, p = 0.034, \text{partial } \eta^2 = 0.113$) (Figure 4). For the occipital ROI, a follow-up ANOVA indicated a main effect of contrast ($F(1.84, 44.18) = 42.959, p < 0.0001, \text{partial } \eta^2 = 0.642$), so that suppression increased linearly as a function of contrast (see Fig. 4b-c). Surprisingly, this effect was similar between both eyes and groups.

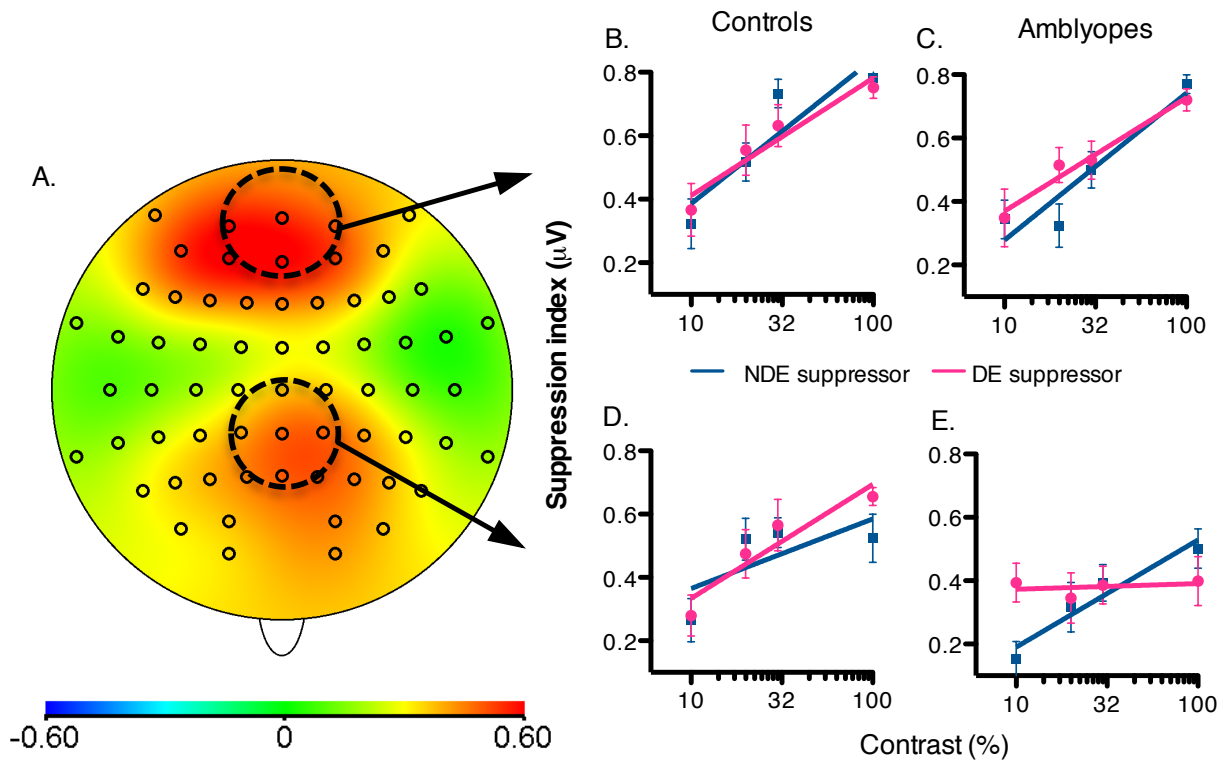


Fig.4. A. Distribution of cortical suppression in control. B. Suppression in occipital ROI of controls. C. Suppression in occipital ROI of amblyopes. D. Suppression in frontal ROI of controls. E. Suppression in frontal ROI of amblyopes. ROI = region of interest; DE = Dominant Eye; NDE = Non-dominant Eye.

Regarding the frontal ROI, follow-up ANOVA showed a three-way interaction between group, eye and contrast ($F(3, 72) = 2.743, p = 0.049, \text{partial } \eta^2 = 0.103$, see figure 4). In controls, a main effect of contrast was found ($F(3, 36) = 15.18, p < 0.0001, \text{partial } \eta^2 = 0.559$, see figure 4d). Suppression increased linearly as a function of contrast. As expected, no eye dominance effect was found. In amblyopes, ANOVA revealed a significant interaction between eye and contrast ($F(3, 36) = 4.850, p = 0.006, \text{partial } \eta^2 = 0.288$, see figure 4e), where suppression in the amblyopic eye was evident even at the lowest contrast level (see figure 4e).

4. Correlations between behavioural and electrophysiological measures

Correlation analyses between behavioural and electrophysiological measures at equivalent contrast condition, i.e., when both eyes were stimulated at the same contrast level (30%), were conducted in all participants together to improve statistical power. The interocular difference of acuity between the eyes was correlated with the perceptual (Figure 5a-d) and ssVEPs (Figure 5e-h) suppression indexes. When the dominant eye was suppressed by the non-dominant eye, interocular acuity difference was positively correlated to suppression latency ($r = 0.43$, $p < 0.05$), i.e., the more acuity difference increased, the more latency increased (Fig. 5a). In agreement with this result, acuity difference was negatively correlated to suppression duration ($r = -0.46$, $p < 0.05$), i.e., the more acuity difference increased, the more duration ratio decreased (Fig. 5c). Correlations with the ssVEP suppression indexes showed that acuity difference was negatively correlated to occipital ROI ($r = -0.4$, $p < 0.05$), but not to the frontal ROI suppression ($r = -0.2$, $p = 0.34$). These correlations indicated that more the non-dominant eye happens to suppress the dominant eye, more is acuity equivalent between eyes. When the non-dominant eye was suppressed by the dominant eye, neither of the electrophysiological and behavioural measures were correlated to acuity difference (latency: $r = 0.04$, $p = 0.84$; suppression duration: $r = -0.03$, $p = 0.90$; occipital ROI: $r = -0.27$, $p = 0.18$; frontal ROI: $r = -0.3$, $p = 0.14$). These results are likely due the reduced data variability, which is presumably associated with a tonic suppression

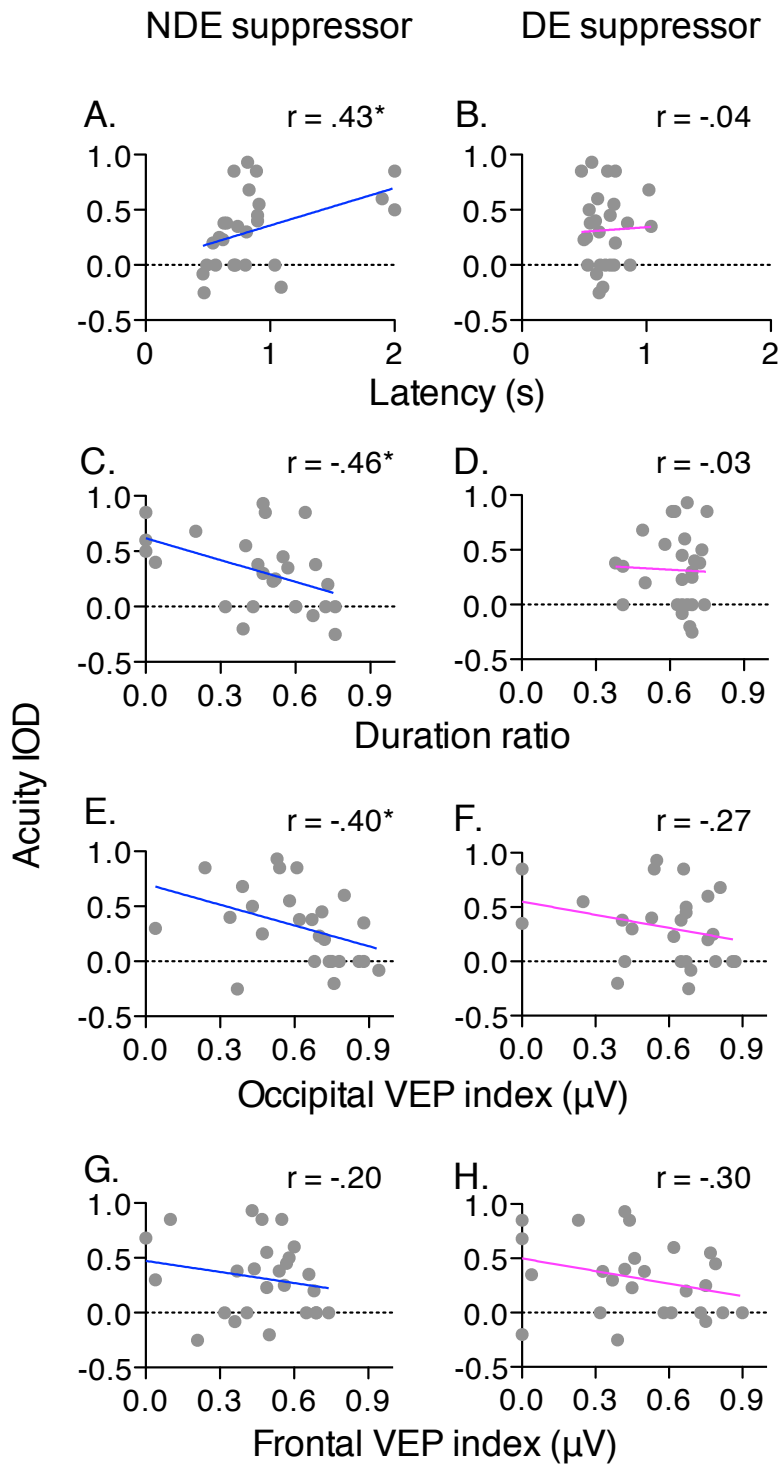


Fig. 5. Correlation between IOD acuity and suppression from non-dominant/dominant eye at 30% of contrast according to A/B. reaction time, C/D. duration ratio, E/F. occipital suppression

and G/H. Frontal suppression. IOD = interocular difference; DE = dominant eye; NDE = non-dominant eye.

DISCUSSION

The aim of this study was to investigate the nature of interocular suppression in amblyopia using the flash suppression paradigm. At behavioural level, interocular suppression in control observers was found independently of the eye origin of the flash stimulus. In amblyopes, however, suppression was asymmetric in such a way that suppression was stronger from the dominant eye, suggesting chronic suppression of amblyopic eye. Interestingly, the amblyopic eye was able to suppress the dominant eye when stimulated with a relative higher contrast (100% vs. 30%). This result is in line with previous psychophysical studies showing instantaneous binocular combination when the contrast presented to the dominant eye was decreased (Black et al., 2012; Black et al., 2011; Hess et al., 2010b; Hess & Thompson, 2013). At electrophysiological level, suppression of the ssVEP responses in both groups regardless of the eye was very similar over the occipital ROI, but differed for the frontal ROI. Indeed, by contrast to the controls, frontal ssVEP suppression of the nondominant eye in amblyopes followed a monotonic function, i.e., was constant across all contrast levels.

Interocular differences

As expected both groups differed in terms of interocular subjective acuity, which is often considered as an estimate of the severity of suppression. We showed that interocular difference of acuity was actually correlated with the behavioural evidence of suppression (latency and duration ratio) when the dominant eye was suppressing the non-dominant eye, but not the

reverse, i.e., when the dominant eye was suppressing the non-dominant eye. The reduction of data variability in this case, presumably due to the chronic suppression, is likely responsible for the lack of significant correlations.

By contrast to the subjective acuity, the difference of interocular monoptic ssVEP responses at Oz was very similar between the amblyopic and control observers. Electrophysiological interocular difference between amblyopic and fellow eyes had been commonly report in the literature (Apkarian, Levi, & Tyler, 1981; Levi, 1975; Levi & Harwerth, 1978; McKerral et al., 1995; Sokol, 1983). Some authors have shown no electrophysiological difference between the amblyopic and fellow eyes (Halfeld Furtado de Mendonca et al., 2013; Wanger & Nilsson, 1978), which suggest that the fellow eyes may not be as normal as those from control observers. Also, McKerral and his collaborators (McKerral et al., 1999) have found similar interocular VEP differences between normal and amblyopic observers. Stimulus parameters are likely to be the major factor that is responsible for these findings. In support with this notion, it has been reported that pattern checkerboard VEP is more efficient than unpatterned stimuli to reveal interocular difference in amblyopia (Levi, 1975). Furthermore, low temporal frequency and high spatial frequency are more likely to reveal interocular differences (Apkarian, Levi, et al., 1981; Levi & Harwerth, 1978).

Neural correlates of amblyopic suppression

Amblyopia is commonly associated with an interocular chronic suppression (de Belsunce & Sireteanu, 1991). The lost of connections between the eyes in the primary visual cortex induced by abnormal visual development is thought to be the main mechanism that explain why interocular interactions are disrupted (Wiesel & Hubel, 1965). In support with this notion,

several studies have suggested that V1 is the initial locus of amblyopia. It is now assumed that there is a reduced spatial scale of neurons driven by amblyopic eye accompanied with physiological and anatomical disruption of binocular organization. These alterations of the binocular system is well correlated with acuity, suppression and stereopsis in amblyopia (Kiorpes, Tang, & Movshon, 2006). Although the lack of binocular neurons in V1 has been extensively reported, this loss is not clearly related to severity of amblyopia (Kiorpes et al., 1998; Movshon et al., 1987). However, studies have shown links between neuronal dysfunctions and the severity of the amblyopic deficits when the inhibitory interaction between the eyes instead of monocular responses are examined (Blakemore, Rixhuss, Watt, Rennie, & Hundal, 1996; Crewther & Crewther, 1993; Sireteanu, 1982; Smith et al., 1997). In human, the asymmetric acuity loss had been linked with the asymmetric distribution of interocular suppression showing a direct association between suppression and acuity loss in amblyopes (Sireteanu, 2000), supporting animal model data.

In the present study, perceptual interocular suppression in amblyopes clearly differed to controls so that the dominant (fellow) eye was more effective to suppress the nondominant (amblyopic) eye, whereas both eyes behave similarly in controls. By contrast to this expected result reflecting chronic suppression, we did not find evidence of abnormal suppression processing over the occipital region; the ssVEPs responses in the amblyopes were quite similar to those of the controls. Even if we can question the validity of our occipital index to measure suppression, the correlation found between severity of suppression (acuity interocular difference) and occipital ssVEP index when the dominant eye was suppressed by the non-dominant eye, supported the validity of our measure. Thus, this finding more likely suggests that the binocular architecture in the early visual cortex in amblyopia may not be responsible of the amblyopic

suppression. In accordance with this finding, a selective reduction of brain activation from the amblyopic eye was observed in the face-related fusiform area, but not in the striate cortex (Lerner et al., 2003). Even with simple visual stimuli (grating), Muckli et al. (2006) found strong BOLD responses from the fellow eye and the amblyopic eye in the primary visual cortex; reduction of the amblyopic eye responses (or increase of interocular differences) was evident only in higher visual areas. Similarly, the study of Imamura (1997) shows for amblyopic eye selective blood flow reduction in extrastriate region (BA 18-19).

To fully account for the perceptual deficits observed in amblyopia, one thus needs to go beyond the neural dysfunctions of the primary visual cortex (Kiorpes et al., 1998; Kiorpes & McKee, 1999). One possibility is that the deficits of V1 processing are amplified in higher cortical areas, (Levi, 2006). A more provocative alternative hypothesis is that some amblyopic deficits origin outside V1 (Imamura et al., 1997; Muckli et al., 2006). Recent structural MRI studies support the notion that amblyopia alters a large neural network well beyond V1 (Duan, Norcia, Yeatman, & Mezer, 2015; Mendola et al., 2005). Accordingly, impairments of high-level visual functions such as second-order spatial detection (Mansouri et al., 2005; Wong et al., 2001), global form and motion integration (Mansouri et al., 2005; Simmers & Bex, 2004; Simmers et al., 2005; Simmers et al., 2003), symmetry detection (Levi & Saarinen, 2004), counting (Sharma et al., 2000) and even decision making (Farzin & Norcia, 2011) have been reported.

High-order modulation of interocular suppression

Anomalies in the frontal areas have been reported in amblyopia. For example, a decrease of the activation of the frontal eye fields (FEF) had been associated with deficits in multiple object

tracking in amblyopia (Secen et al., 2011). In addition, reduced resting-state fMRI connectivity has been identified in the parietal and prefrontal cortices (Wang et al., 2014), a brain network that play a crucial role for spatial attention and working memory (Egner et al., 2008; Pierrot-Deseilligny et al., 2003; Sapir, d'Avossa, McAvoy, Shulman, & Corbetta, 2005; Xu & Chun, 2009). In amblyopia, the abnormal connectivity of those frontal area with the intraparietal sulcus, network implicated in top-down attentional control (Corbetta, Patel, & Shulman, 2008), may reflect a general disruption of the attention modulation system in amblyopia and the modulation of attentional tasks (Poppo & Levi, 2008; Thiel & Sireteanu, 2009). In accordance with those studies, we showed chronic suppression in frontal region that was not present in occipital area. Furthermore, the lack of correlation with acuity can supports the implication of higher order function in amblyopic suppression.

Attentional modulation of interocular suppression was previously reported in a binocular rivalry study (Doualot, Simard, & Saint-Amour, 2014; Ooi & He, 1999; Paffen & Van der Stigchel, 2010) and was linked with parietal and frontal activation (Carmel, Walsh, Lavie, & Rees, 2010; Frassle, Sommer, Jansen, Naber, & Einhauser, 2014; Lumer, Friston, & Rees, 1998; Sterzer & Rees, 2008; Windmann, Wehrmann, Calabrese, & Gunturkun, 2006). Thereby, frontal activation, associated with attention control, seems to have an impact on modulation of interocular suppression in normal observers. Knowing that, the role of high-level function such as attention, might also play an important role in amblyopic suppression, supporting the notion that amblyopic suppression can no longer be interpreted as a primary visual area dysfunction. Our results suggest a role of the frontal region in interocular suppression that is not related to acuity, suggesting a higher-level modulation. Further studies are necessary to better identify

regions involved in interocular suppression, their links with higher-level processing such as attention, and their functional connectivity with the occipital cortex.

Conclusion

Our study shows behavioural support of chronic interocular suppression in amblyopia. We also had strong evidence of the preservation of interocular connection in amblyopia. These connections seem functional in low-level cortical area but seem more affect in higher cortical region, supporting the hypothesis of amplified deficit downstream from V1. The implication of frontal area may reflect the impact of interocular suppression in higher-level function, as attention, but more studies might be conducted to really support this hypothesis. Interocular suppression in amblyopia appears to be a complex concept implying lots of brain area and function beyond the primary visual area.

Acknowledgment:

This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research (grant #53346) to RFH and by the Vision Health Research Network to RFH and DSA. LL was supported by the Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQS) Doctoral Research Award. The authors thank Mathieu Simard for his very helpful assistance in data collection and analysis.

Reference

- Anderson, S. J., Holliday, I. E., & Harding, G. F. (1999). Assessment of cortical dysfunction in human strabismic amblyopia using magnetoencephalography (MEG). *Vision Res*, 39(9), 1723-1738.
- Apkarian, P., Levi, D., & Tyler, C. W. (1981). Binocular facilitation in the visual-evoked potential of strabismic amblyopes. *Am J Optom Physiol Opt*, 58(10), 820-830.
- Apkarian, P. A., Nakayama, K., & Tyler, C. W. (1981). Binocularity in the human visual evoked potential: facilitation, summation and suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 51(1), 32-48.
- Baker, D. H., Meese, T. S., Mansouri, B., & Hess, R. F. (2007). Binocular summation of contrast remains intact in strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48(11), 5332-5338. doi: 48/11/5332 [pii]
10.1167/iovs.07-0194
- Banko, E. M., Kortvelyes, J., Nemeth, J., Weiss, B., & Vidnyanszky, Z. (2013). Amblyopic deficits in the timing and strength of visual cortical responses to faces. *Cortex*, 49(4), 1013-1024. doi: 10.1016/j.cortex.2012.03.021
- Banko, E. M., Kortvelyes, J., Weiss, B., & Vidnyanszky, Z. (2013). How the visual cortex handles stimulus noise: insights from amblyopia. *PLoS One*, 8(6), e66583. doi: 10.1371/journal.pone.0066583
- Barnes, G. R., Hess, R. F., Dumoulin, S. O., Achtman, R. L., & Pike, G. B. (2001). The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. *J Physiol*, 533(Pt 1), 281-297.
- Black, J. M., Hess, R. F., Cooperstock, J. R., To, L., & Thompson, B. (2012). The measurement and treatment of suppression in amblyopia. *J Vis Exp*(70), e3927. doi: 10.3791/3927
- Black, J. M., Thompson, B., Maehara, G., & Hess, R. F. (2011). A compact clinical instrument for quantifying suppression. *Optom Vis Sci*, 88(2), E334-343. doi: 10.1097/OPX.0b013e318205a162
- Blakemore, S. J., Rickhuss, P. K., Watt, P. W., Rennie, M. J., & Hundal, H. S. (1996). Effects of limb immobilization on cytochrome c oxidase activity and GLUT4 and GLUT5 protein expression in human skeletal muscle. *Clin Sci (Lond)*, 91(5), 591-599.
- Brown, R. J., Candy, T. R., & Norcia, A. M. (1999). Development of rivalry and dichoptic masking in human infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40(13), 3324-3333.
- Brown, R. J., & Norcia, A. M. (1997). A method for investigating binocular rivalry in real-time with the steady-state VEP. *Vision Res*, 37(17), 2401-2408. doi: S0042-6989(97)00045-X [pii]
- Carmel, D., Walsh, V., Lavie, N., & Rees, G. (2010). Right parietal TMS shortens dominance durations in binocular rivalry. *Curr Biol*, 20(18), R799-800. doi: 10.1016/j.cub.2010.07.036
- Cattaneo, Z., Vecchi, T., Monegato, M., Pece, A., Merabet, L. B., & Carbon, C. C. (2013). Strabismic amblyopia affects relational but not featural and Gestalt processing of faces. *Vision Res*, 80, 19-30. doi: 10.1016/j.visres.2013.01.007
- Cavezian, C., Vilayphonh, M., Vasseur, V., Caputo, G., Laloum, L., & Chokron, S. (2013). Ophthalmic disorder may affect visuo-attentional performance in childhood. *Child Neuropsychol*, 19(3), 292-312. doi: 10.1080/09297049.2012.670214

- Chung, S. T., Levi, D. M., Legge, G. E., & Tjan, B. S. (2002). Spatial-frequency properties of letter identification in amblyopia. *Vision Res*, *42*(12), 1571-1581.
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, *58*(3), 306-324. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.017
- Crawford, M. L., Harwerth, R. S., Chino, Y. M., & Smith, E. L., 3rd. (1996). Binocularity in prism-reared monkeys. *Eye (Lond)*, *10* (Pt 2), 161-166. doi: 10.1038/eye.1996.41
- Crewther, S. G., & Crewther, D. P. (1993). Amblyopia and suppression in binocular cortical neurones of strabismic cat. *Neuroreport*, *4*(9), 1083-1086.
- de Belsunce, S., & Sireteanu, R. (1991). The time course of interocular suppression in normal and amblyopic subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *32*(9), 2645-2652.
- Doualot, A., Simard, M., & Saint-Amour, D. (2014). Attention modulation of stimulus rivalry under swapping paradigm. *Iperception*, *5*(3), 147-152. doi: 10.1068/i0621
- Duan, Y., Norcia, A. M., Yeatman, J., & Mezer, A. (2015). *A survey of the integrity of major white matter tracts in strabismic amblyopia*. Communication présenté Vision Sciences Society, Naples, Florida, USA.
- Egner, T., Monti, J. M., Trittschuh, E. H., Wieneke, C. A., Hirsch, J., & Mesulam, M. M. (2008). Neural integration of top-down spatial and feature-based information in visual search. *J Neurosci*, *28*(24), 6141-6151. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1262-08.2008
- Farzin, F., & Norcia, A. M. (2011). Impaired visual decision-making in individuals with amblyopia. *J Vis*, *11*(14). doi: 10.1167/11.14.6
- Frassle, S., Sommer, J., Jansen, A., Naber, M., & Einhauser, W. (2014). Binocular rivalry: frontal activity relates to introspection and action but not to perception. *J Neurosci*, *34*(5), 1738-1747. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4403-13.2014
- Fries, P., Schroder, J. H., Roelfsema, P. R., Singer, W., & Engel, A. K. (2002). Oscillatory neuronal synchronization in primary visual cortex as a correlate of stimulus selection. *J Neurosci*, *22*(9), 3739-3754. doi: 20026318
- Halfeld Furtado de Mendonca, R., Abbruzzese, S., Bagolini, B., Nofroni, I., Ferreira, E. L., & Odom, J. V. (2013). Visual evoked potential importance in the complex mechanism of amblyopia. *Int Ophthalmol*, *33*(5), 515-519. doi: 10.1007/s10792-013-9734-6
- Harrad, R., Sengpiel, F., & Blakemore, C. (1996). Physiology of suppression in strabismic amblyopia. *Br J Ophthalmol*, *80*(4), 373-377.
- Hess, R. F. (1979). Contrast sensitivity assessment of functional amblyopia in humans. *Trans Ophthalmol Soc U K*, *99*(3), 391-397.
- Hess, R. F., & Howell, E. R. (1977). The threshold contrast sensitivity function in strabismic amblyopia: evidence for a two type classification. *Vision Res*, *17*(9), 1049-1055.
- Hess, R. F., Mansouri, B., & Thompson, B. (2010). A new binocular approach to the treatment of amblyopia in adults well beyond the critical period of visual development. *Restor Neurol Neurosci*, *28*(6), 793-802. doi: 10.3233/rnn-2010-0550
- Hess, R. F., & Thompson, B. (2013). New insights into amblyopia: binocular therapy and noninvasive brain stimulation. *J AAPOS*, *17*(1), 89-93. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.10.018
- Husk, J. S., & Hess, R. F. (2013). Global processing of orientation in amblyopia. *Vision Res*, *82*, 22-30. doi: 10.1016/j.visres.2013.02.005

- Imamura, K., Richter, H., Fischer, H., Lennerstrand, G., Franzen, O., Rydberg, A., . . . Langstrom, B. (1997). Reduced activity in the extrastriate visual cortex of individuals with strabismic amblyopia. *Neurosci Lett*, *225*(3), 173-176.
- Johansson, B., & Jakobsson, P. (2000). Fourier analysis of steady-state visual evoked potentials in subjects with normal and defective stereo vision. *Doc Ophthalmol*, *101*(3), 233-246.
- Johansson, B., & Jakobsson, P. (2006). Fourier-analysed steady-state VEPs in pre-school children with and without normal binocularity. *Doc Ophthalmol*, *112*(1), 13-22. doi: 10.1007/s10633-005-5889-4
- Kabasakal, L., Devranoglu, K., Arslan, O., Erdil, T. Y., Sonmezoglu, K., Uslu, I., . . . Onsel, C. (1995). Brain SPECT evaluation of the visual cortex in amblyopia. *J Nucl Med*, *36*(7), 1170-1174.
- Katsumi, O., Hirose, T., Tanino, T., & Uemura, Y. (1988). Pattern reversal VER as a tool for evaluating unbalanced visual inputs between the two eyes. *Jpn J Ophthalmol*, *32*(1), 86-97.
- Kiorpes, L., Kiper, D. C., O'Keefe, L. P., Cavanaugh, J. R., & Movshon, J. A. (1998). Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia. *J Neurosci*, *18*(16), 6411-6424.
- Kiorpes, L., & McKee, S. P. (1999). Neural mechanisms underlying amblyopia. *Curr Opin Neurobiol*, *9*(4), 480-486.
- Kiorpes, L., Tang, C., & Movshon, J. A. (2006). Sensitivity to visual motion in amblyopic macaque monkeys. *Vis Neurosci*, *23*(2), 247-256. doi: S0952523806232097 [pii] 10.1017/S0952523806232097
- Knox, P. J., Ledgeway, T., & Simmers, A. J. (2013). The effects of spatial offset, temporal offset and image speed on sensitivity to global motion in human amblyopia. *Vision Res*, *86*, 59-65. doi: 10.1016/j.visres.2013.04.003
- Lefebvre, L., Theoret, H., & Saint-Amour, D. (2010). A novel way to make transient-VEPs a better predictor of human binocular integration. *Neuroreport*, *21*(16), 1023-1028. doi: 10.1097/WNR.0b013e32833f47a3
- Leonards, U., & Sireteanu, R. (1993). Interocular suppression in normal and amblyopic subjects: the effect of unilateral attenuation with neutral density filters. *Percept Psychophys*, *54*(1), 65-74.
- Lerner, Y., Pianka, P., Azmon, B., Leiba, H., Stolovitch, C., Loewenstein, A., . . . Malach, R. (2003). Area-specific amblyopic effects in human occipitotemporal object representations. *Neuron*, *40*(5), 1023-1029.
- Levi, D., & Saarinen, J. (2004). Perception of mirror symmetry in amblyopic vision. *Vision Res*, *44*(21), 2475-2482. doi: 10.1016/j.visres.2004.05.011
- Levi, D. M. (1975). Patterned and unpatterned visual evoked responses in strabismic and anisometropic amblyopia. *Am J Optom Physiol Opt*, *52*(7), 455-464.
- Levi, D. M. (2006). Visual processing in amblyopia: human studies. *Strabismus*, *14*(1), 11-19. doi: 10.1080/09273970500536243
- Levi, D. M., & Harwerth, R. S. (1978). A sensory mechanism for amblyopia: electrophysiological studies. *Am J Optom Physiol Opt*, *55*(3), 163-171.
- Levi, D. M., Song, S., & Pelli, D. G. (2007). Amblyopic reading is crowded. *J Vis*, *7*(2), 21-21-17. doi: 10.1167/7.2.21

- Lumer, E. D., Friston, K. J., & Rees, G. (1998). Neural correlates of perceptual rivalry in the human brain. *Science*, *280*(5371), 1930-1934.
- Makeig, S., Bell, A. J., Jung, T. P., & Sejnowski, T. J. (1996). Independent component analysis of electroencephalographic data. *Advances in Neural Information Processing Systems*, *8*, 145-151.
- Mansouri, B., Allen, H. A., & Hess, R. F. (2005). Detection, discrimination and integration of second-order orientation information in strabismic and anisometric amblyopia. *Vision Res*, *45*(18), 2449-2460. doi: 10.1016/j.visres.2005.02.018
- Mansouri, B., Thompson, B., & Hess, R. F. (2008). Measurement of suprathreshold binocular interactions in amblyopia. *Vision Res*, *48*(28), 2775-2784. doi: S0042-6989(08)00439-2 [pii] 10.1016/j.visres.2008.09.002
- McKerral, M., Lachapelle, P., Tremblay, F., Polomeno, R. C., Roy, M. S., Beneish, R., & Lepore, F. (1995). Monocular contribution to the peak time of the binocular pattern visual evoked potential. *Doc Ophthalmol*, *91*(2), 181-193.
- McKerral, M., Polomeno, R. C., Lepore, F., & Lachapelle, P. (1999). Can interocular pattern reversal visual evoked potential and motor reaction time differences distinguish anisometric from strabismic amblyopia? *Acta Ophthalmol Scand*, *77*(1), 40-44.
- Melmoth, D. R., & Grant, S. (2006). Advantages of binocular vision for the control of reaching and grasping. *Exp Brain Res*, *171*(3), 371-388. doi: 10.1007/s00221-005-0273-x
- Mendola, J. D., Conner, I. P., Roy, A., Chan, S. T., Schwartz, T. L., Odom, J. V., & Kwong, K. K. (2005). Voxel-based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia. *Hum Brain Mapp*, *25*(2), 222-236. doi: 10.1002/hbm.20109
- Mohr, H. M., Mues, H. T., Robol, V., & Sireteanu, R. (2010). Altered mental number line in amblyopia--reduced pseudoneglect corresponds to a decreased bias in number estimation. *Neuropsychologia*, *48*(6), 1775-1781. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.02.028
- Movshon, J. A., Eggers, H. M., Gizzi, M. S., Hendrickson, A. E., Kiorpes, L., & Boothe, R. G. (1987). Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. III. Physiological observations. *J Neurosci*, *7*(5), 1340-1351.
- Muckli, L., Kiess, S., Tonhausen, N., Singer, W., Goebel, R., & Sireteanu, R. (2006). Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes. *Vision Res*, *46*(4), 506-526. doi: 10.1016/j.visres.2005.10.014
- Ooi, T. L., & He, Z. J. (1999). Binocular rivalry and visual awareness: the role of attention. *Perception*, *28*(5), 551-574.
- Paffen, C. L., & Van der Stigchel, S. (2010). Shifting spatial attention makes you flip: Exogenous visual attention triggers perceptual alternations during binocular rivalry. *Atten Percept Psychophys*, *72*(5), 1237-1243. doi: 10.3758/APP.72.5.1237
- Pierrot-Deseilligny, C., Muri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., Demeret, S., & Rivaud-Pechoux, S. (2003). Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain*, *126*(Pt 6), 1460-1473.
- Popple, A. V., & Levi, D. M. (2008). The attentional blink in amblyopia. *J Vis*, *8*(13), 12 11-19. doi: 10.1167/8.13.12

- Roelfsema, P. R., Konig, P., Engel, A. K., Sireteanu, R., & Singer, W. (1994). Reduced synchronization in the visual cortex of cats with strabismic amblyopia. *Eur J Neurosci*, *6*(11), 1645-1655.
- Sapir, A., d'Avossa, G., McAvoy, M., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2005). Brain signals for spatial attention predict performance in a motion discrimination task. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(49), 17810-17815. doi: 10.1073/pnas.0504678102
- Schroder, J. H., Fries, P., Roelfsema, P. R., Singer, W., & Engel, A. K. (2002). Ocular dominance in extrastriate cortex of strabismic amblyopic cats. *Vision Res*, *42*(1), 29-39.
- Secen, J., Culham, J., Ho, C., & Giaschi, D. (2011). Neural correlates of the multiple-object tracking deficit in amblyopia. *Vision Res*, *51*(23-24), 2517-2527. doi: 10.1016/j.visres.2011.10.011
- Sengpiel, F., & Blakemore, C. (1996). The neural basis of suppression and amblyopia in strabismus. *Eye (Lond)*, *10* (Pt 2), 250-258. doi: 10.1038/eye.1996.54
- Sengpiel, F., Blakemore, C., Kind, P. C., & Harrad, R. (1994). Interocular suppression in the visual cortex of strabismic cats. *J Neurosci*, *14*(11 Pt 2), 6855-6871.
- Sengpiel, F., Jirrmann, K. U., Vorobyov, V., & Eysel, U. T. (2006). Strabismic suppression is mediated by inhibitory interactions in the primary visual cortex. *Cereb Cortex*, *16*(12), 1750-1758. doi: 10.1093/cercor/bhj110
- Sharma, V., Levi, D. M., & Klein, S. A. (2000). Undercounting features and missing features: evidence for a high-level deficit in strabismic amblyopia. *Nat Neurosci*, *3*(5), 496-501. doi: 10.1038/74872
- Simmers, A. J., & Bex, P. J. (2004). The representation of global spatial structure in amblyopia. *Vision Res*, *44*(5), 523-533.
- Simmers, A. J., Ledgeway, T., & Hess, R. F. (2005). The influences of visibility and anomalous integration processes on the perception of global spatial form versus motion in human amblyopia. *Vision Res*, *45*(4), 449-460. doi: S0042-6989(04)00438-9 [pii] 10.1016/j.visres.2004.08.026
- Simmers, A. J., Ledgeway, T., Hess, R. F., & McGraw, P. V. (2003). Deficits to global motion processing in human amblyopia. *Vision Res*, *43*(6), 729-738. doi: S0042698902006843 [pii]
- Singer, W. (1993). Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol*, *55*, 349-374. doi: 10.1146/annurev.ph.55.030193.002025
- Sireteanu, R. (1982). Human amblyopia: consequence of chronic interocular suppression. *Hum Neurobiol*, *1*(1), 31-33.
- Sireteanu, R. (2000). The binocular visual system in amblyopia. *Strabismus*, *8*(1), 39-51.
- Skarf, B., Eizenman, M., Katz, L. M., Bachynski, B., & Klein, R. (1993). A new VEP system for studying binocular single vision in human infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, *30*(4), 237-242.
- Smith, E. L., 3rd, Chino, Y. M., Ni, J., Cheng, H., Crawford, M. L., & Harwerth, R. S. (1997). Residual binocular interactions in the striate cortex of monkeys reared with abnormal binocular vision. *J Neurophysiol*, *78*(3), 1353-1362.
- Sokol, S. (1983). Abnormal evoked potential latencies in amblyopia. *Br J Ophthalmol*, *67*(5), 310-314.

- Sterzer, P., & Rees, G. (2008). A neural basis for percept stabilization in binocular rivalry. *J Cogn Neurosci*, *20*(3), 389-399. doi: 10.1162/jocn.2008.20039
- Thiel, A., & Sireteanu, R. (2009). Strabismic amblyopes show a bilateral rightward bias in a line bisection task: evidence for a visual attention deficit. *Vision Res*, *49*(3), 287-294. doi: 10.1016/j.visres.2008.08.005
- Tsuchiya, N., Koch, C., Gilroy, L. A., & Blake, R. (2006). Depth of interocular suppression associated with continuous flash suppression, flash suppression, and binocular rivalry. *J Vis*, *6*(10), 1068-1078. doi: 10.1167/6.10.6
- von Grunau, M. W. (1982). Comparison of the effects of induced strabismus on binocularity in area 17 and the LS area in the cat. *Brain Res*, *246*(2), 325-329.
- Wang, T., Li, Q., Guo, M., Peng, Y., Li, Q., Qin, W., & Yu, C. (2014). Abnormal functional connectivity density in children with anisometropic amblyopia at resting-state. *Brain Res*, *1563*, 41-51. doi: 10.1016/j.brainres.2014.03.015
- Wanger, P., & Nilsson, B. Y. (1978). Visual evoked responses to pattern-reversal stimulation in patients with amblyopia and/or defective binocular functions. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, *56*(4), 617-627.
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1965). Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol*, *28*(6), 1029-1040.
- Windmann, S., Wehrmann, M., Calabrese, P., & Gunturkun, O. (2006). Role of the prefrontal cortex in attentional control over bistable vision. *J Cogn Neurosci*, *18*(3), 456-471. doi: 10.1162/089892906775990570
- Wolfe, J. M. (1984). Reversing ocular dominance and suppression in a single flash. *Vision Res*, *24*(5), 471-478.
- Wong, E. H., Levi, D. M., & McGraw, P. V. (2001). Is second-order spatial loss in amblyopia explained by the loss of first-order spatial input? *Vision Res*, *41*(23), 2951-2960.
- Xu, Y., & Chun, M. M. (2009). Selecting and perceiving multiple visual objects. *Trends Cogn Sci*, *13*(4), 167-174. doi: 10.1016/j.tics.2009.01.008

Chapitre 3 : Discussion et conclusion

Cette thèse visait à évaluer la suppression interoculaire chez les amblyopes. Notamment, elle s'intéressait à mieux cerner les mécanismes sous-jacents à la suppression interoculaire des amblyopes et à mettre sur pied un marqueur objectif de celle-ci. Pour ce faire, nous avons d'abord utilisé un modèle expérimental d'altération de la vision binoculaire. Par la suite, nous avons travaillé auprès d'une population clinique d'amblyopes adultes.

3.1. Article 1 : résumé et éléments de discussion spécifiques

Dans un premier temps, nous avons tenté de déterminer un marqueur de l'intégration binoculaire représentant fidèlement la perception visuelle à partir de techniques normalement utilisées, et ce, dans un modèle expérimental de dysfonction binoculaire (induction d'anisométrie chez l'individu visuellement sain). Dans cette étude, bien que des patrons d'interaction binoculaire différents aient été observés en fonction des différences interoculaires de réfraction (facilitation, moyennage et suppression), les index d'intégration binoculaire fournissent une mesure quantitative des réponses d'électrophysiologie visuelle et sont corrélés avec les données comportementales. Notamment, il a été montré que tant les PEVs (index d'intégration) que les données perceptives sont expliqués par la même fonction mathématique.

3.1.2. Les patrons d'interaction binoculaire : suppression

Les patrons d'interaction observés dans cette étude sont cohérents avec les études antérieures selon lesquelles la facilitation et le moyennage sont observés en vision normale tandis que la suppression est observée lorsqu'il y a des différences interoculaires de réfraction (Apkarian, Nakayama, et al., 1981; Ciganek, 1970; Katsumi et al., 1988; Levi, Harwerth, & Smith, 1980; McKerral et al., 1995; Srebro, 1978). Notamment, les altérations de la latence et

de l'amplitude de l'onde P100 trouvées dans ces études suggèrent que la suppression interoculaire commence lorsqu'il y a entre 2 et 4 D de différence de réfraction entre les yeux. Dans notre étude, nous avons effectivement identifié des effets de suppression à ces niveaux de différence sur les composantes P100 et N150. Toutefois, l'effet de suppression est moins fidèlement retrouvé pour la composante de PEV N75, représentant le traitement visuel précoce. De plus, les patrons de suppression observés à partir des données électrophysiologiques sont corrélés avec la stéréopsie. Conformément à cette constatation, le niveau critique de différence de réfraction entre les yeux permettant d'induire de la suppression chez les amblyopes anisométriques est également autour de 3 Ds (Leon, Donahue, Morrison, Estes, & Li, 2008; Weakley, 1999). De plus, des atteintes significatives de la stéréoaucuité telles que mesurées par le Titmus Stereo Test sont observées à partir d'une différence de réfraction de 3 Ds et plus chez les anisométriques non-traités (Weakley, 1999). Ce seuil, autant chez l'observateur sain que la population clinique, est ainsi associé à de la suppression corticale provenant des afférences de l'œil réfracté ou amblyope.

3.1.3. Patrons d'interaction binoculaire : facilitation et moyennage

Dans cette étude, les patrons catégoriels d'interaction binoculaire de facilitation et de moyennage ne se distinguent pas clairement en termes de corrélats stéréopsiques. Donc, contrairement à la suppression, ces patrons ne semblent pas fidèlement associés à des changements perceptifs. Par exemple, une suppression interoculaire est présente à 2 D selon les patrons catégoriels (mais pas selon les index) alors qu'aucune forme de suppression n'est identifiée à ce niveau en stéréoperception (seuil normal). Une large gamme de patrons d'interaction a été associée à la vision normale (Ciganek, 1970; Harter, Seiple, & Salmon, 1973; Perry et al., 1968; Srebro, 1978). Cette variabilité peut seulement refléter le choix des

stimuli utilisés. Par exemple, Apkaria, Nakayama et Tyler (Apkarian, Nakayama, et al., 1981) montrent que la magnitude de la facilitation binoculaire change en fonction de plusieurs paramètres de stimulation tels que la fréquence spatiale, la fréquence temporelle ou le contraste. De plus, le manque de facilitation peut être expliqué par l'incapacité des PEVs à mesurer les sous-groupes de neurones spécifiques partageant la même disparité, orientation ou fréquence spatiale. Donc, la différenciation fondamentale des processus de moyennage et de facilitation en vision binoculaire normale demeure une question ouverte. À notre connaissance, ceci n'a pas été directement adressé empiriquement chez les humains, bien que la facilitation soit communément associée avec la vision optimale (Barlow et al., 1967; McKerral et al., 1995) et la stéréopsie (Apkarian, Nakayama, et al., 1981). À ce titre, il convient de demeurer prudent en étudiant la perception à partir des patrons catégoriels d'interaction binoculaire.

3.1.4. Index d'intégration binoculaire

Alternativement à l'approche des patrons d'interaction catégorielle, nous avons trouvé une meilleure relation entre les PEVs et la perception, tant sous condition visuelle binoculaire optimale qu'altérée, en utilisant un index d'intégration binoculaire électrophysiologique basé sur l'amplitude. Notamment, la composante P100-N150 représente le meilleur marqueur de la perception binoculaire. La supériorité de la composante P100-N150 à titre de meilleur prédicteur de la stéréopsie, comparativement à la composante N75-P100, est conforme avec les études de PEVs transitoires précédentes qui montrent que la réponse électrophysiologique associée à la stéréopsie est typiquement observée entre 100 et 200 ms (Taroyan et al., 2004).

Ainsi, nos résultats suggèrent que les patrons catégoriels d'interaction binoculaire ne représentent pas la perception binoculaire de manière constante (c'est-à-dire, différents patrons sont associés au même niveau de stéréoperception). Les index d'intégration binoculaire obtenus en comparant directement les réponses monoculaires et binoculaires représentent une mesure plus fidèle de la stéréoperception humaine, tant dans des conditions visuelles optimales qu'altérées.

3.2. Article 2 : résumé et éléments de discussion spécifiques

Dans la deuxième étude, nous avons tenté de décrire les interactions bidirectionnelles en amblyopie et d'explorer les régions corticales impliquées dans celles-ci. Plus précisément, le but de l'étude était de définir l'intégrité de la suppression interoculaire des amblyopes sur le plan comportemental et électrophysiologique en utilisant un paradigme de suppression par flash. Sur le plan comportemental, nous avons trouvé des évidences d'une suppression chronique lorsque l'œil dominant supprime l'œil amblyope. Toutefois, nous avons également montré qu'il est possible de renverser cette suppression chronique lorsqu'on balance les percepts monoculaires (l'œil amblyope supprime l'œil dominant). Sur le plan électrophysiologique, nous avons montré des activations corticales occipitales et frontales. En occipital, la suppression est équivalente entre les yeux, suggérant une préservation de l'architecture des connexions inhibitrices chez les amblyopes. Un patron similaire est également observé chez les contrôles. En frontal, on retrouve à bas contraste des signes de suppression chronique chez nos amblyopes, supposant des atteintes corticales de plus haut niveau. Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent que la suppression des amblyopes n'est pas

qualitativement différente de celle des contrôles. Ces résultats appuient l'existence d'interactions binoculaires fonctionnelles chez les amblyopes adultes.

3.2.1. Différence interoculaire

Tel qu'attendu, la différence interoculaire d'acuité visuelle (corrigée) est supérieure chez les amblyopes que chez notre groupe contrôle. Étonnamment, cette différence n'a pas été retrouvée en électrophysiologie. Les différences interoculaires ont pourtant été couramment rapportées dans la littérature électrophysiologique (Apkarian, Levi, et al., 1981; Levi, 1975; Levi & Harwerth, 1978; McKerral et al., 1995; Sokol, 1983). Néanmoins, quelques auteurs n'ont montré aucune différence entre les yeux (Halfeld Furtado de Mendonca et al., 2013; McKerral et al., 1999; Wanger & Nilsson, 1978). Ainsi, ce manque de différence peut être expliqué par les anomalies fonctionnelles de l'œil dominant des amblyopes (Halfeld Furtado de Mendonca et al., 2013). Par ailleurs, plusieurs études ont mis en lumière l'importance des paramètres de stimulation lorsque l'on mesure les réponses de l'œil amblyope. Ainsi, les potentiels évoqués générés à partir de damiers à renversement de phase ont été rapportés comme plus efficaces pour mesurer les différences interoculaires en amblyopie (Levi, 1975). Aussi, les hautes fréquences spatiales et les basses fréquences temporelles sont reconnues pour mettre de l'avant les différences interoculaires (Apkarian, Levi, et al., 1981; Levi & Harwerth, 1978). Dans leur étude, Levi et Harwerth (Levi & Harwerth, 1978) ont observé des différences interoculaires lorsque des hautes fréquences spatiales sont utilisées, mais pas lors de l'utilisation de basses fréquences spatiales. Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser des fréquences spatiales de 1 cycle par degré afin d'assurer une perception monoculaire optimale de l'œil amblyope (Hess, 1979; Hess & Howell, 1977; Levi & Harwerth, 1978). Ainsi, en

optimisant l'œil amblyope, l'écart entre les yeux est réduit. Ceci peut expliquer le manque de différence interoculaire électrophysiologique.

De plus, les corrélations entre l'acuité visuelle et l'amplitude des PEVs ont été le sujet de plusieurs articles (Arden et al., 1974; Birch & O'Connor, 2001; Lombroso, Duffy, & Robb, 1969; Manny & Levi, 1982; Spekreijse, van der Tweel, & Khoe, 1971; Wanger & Persson, 1980), toutefois le lien entre ces mesures est encore matière à débat (Halfeld Furtado de Mendonca et al., 2013; Levi, 1975; McKerral et al., 1999). Notre étude tend à montrer qu'il existe effectivement un lien significatif entre les différences d'acuité et d'amplitude.

3.2.2. Suppression chronique

Tel qu'attendu, nous avons trouvé des évidences comportementales de la suppression chronique de l'œil amblyope par l'œil dominant. Cette suppression chronique a été précédemment rapportée dans les études animales (Kiorpes, 2006; Lowel & Engelmann, 2002; Roelfsema et al., 1994; Schmidt, Singer, & Galuske, 2004; Sengpiel et al., 1994; Singer, 1993; Singer, von Grunau, & Rauschecker, 1980; von Grunau, 1982; von Grunau & Rauschecker, 1983; Wiesel & Hubel, 1965) et humaines (Levi, 2006; Sireteanu, 1982). Ainsi, un niveau élevé de suppression de l'œil dominant sur l'œil amblyope est normalement retrouvé dans ces études. Cette suppression chronique était considérée comme permanente après la période de sensibilité développementale. Ainsi, après cette période, le traitement par occlusion est considéré inefficace. Une hypothèse suggère que les connections provenant de l'œil amblyope à l'œil dominant sont perdues durant le développement anormal (Wiesel & Hubel, 1965), rendant les connexions de l'œil amblyope à l'œil dominant impossibles. Dans notre étude, nous montrons sur le plan comportemental que l'œil amblyope peut moduler la réponse de

l'œil dominant. Ces résultats sont cohérents avec une étude montrant qu'il est possible de rétablir la balance interoculaire permettant ainsi aux amblyopes de réussir une tâche de mouvement cohérent dichoptique (Black et al., 2011). Nous avons montré que, lorsque nous balançons les percepts oculaires, il est même possible pour l'œil amblyope de supprimer l'œil dominant. Ainsi, le pouvoir suppressif de l'œil amblyope devient comparable à celui de l'œil dominant, appuyant l'idée qu'une architecture binoculaire est présente chez les amblyopes.

3.2.3. Atteinte corticale et amblyopie : aire visuelle primaire

L'amblyopie a d'abord été conceptualisée comme une dysfonction neuronale tirant son origine du cortex visuel primaire. Ainsi, la perturbation de l'organisation binoculaire du système visuel primaire a d'abord été montrée par les études animales de Hubel et Wiesel en 1965 (Wiesel & Hubel, 1965). Depuis ces études, les déficits de cette aire ont largement été rapportés dans la littérature scientifique. Ces perturbations physiologiques et anatomiques de l'organisation binoculaire ont été corrélées avec l'acuité visuelle, la suppression interoculaire et la stéréopsie en amblyopie (Kiorpes et al., 2006). Une perte des neurones binoculaires dans l'aire visuelle primaire a également été rapportée, mais sans lien franc avec la sévérité de l'amblyopie (Kiorpes et al., 1998; Movshon et al., 1987). En contrepartie, l'augmentation de la suppression interoculaire chez les neurones amblyopiques a été associée à la sévérité de l'amblyopie (Blakemore et al., 1996; Sireteanu, 1982; Smith et al., 1997). De même, chez l'humain, Sireteanu (Sireteanu, 2000) a montré un lien entre la perte asymétrique d'acuité et la distribution asymétrique de la suppression interoculaire. Dans notre étude, nous avons trouvé un effet linéaire du contraste sur la suppression interoculaire sur le plan électrophysiologique, supportant l'implication de l'aire visuelle primaire dans les mécanismes de suppression.

3.2.4. Amblyopie, vers un modèle plus étendu?

Nous n'avons pas identifié de signes d'interaction binoculaire anormale dans les régions du cortex visuel primaire chez les participants amblyopes, supportant l'intégrité des connexions inhibitrices. Malgré une abondante littérature soutenant l'implication de l'aire visuelle primaire dans l'amblyopie, il semble de plus en plus évident que les atteintes à ce niveau ne soient pas suffisantes pour soutenir l'ensemble des déficits observés. En effet, l'amblyopie est de plus en plus perçue comme une perturbation étendue dans laquelle on retrouve des déficits de plus en plus complexes sur le plan fonctionnel. Ainsi, outre les déficits de bas niveau tel que l'acuité visuelle, des déficits de haut niveau tels que l'attention visuelle (Cavezian et al., 2013; Mohr et al., 2010; Popple & Levi, 2008; Secen et al., 2011; Thiel & Sireteanu, 2009), la préhension de mouvement (Melmoth & Grant, 2006), la reconnaissance des visages (Banko, Kortvelyes, Nemeth, et al., 2013; Banko, Kortvelyes, Weiss, et al., 2013; Cattaneo et al., 2013), la lecture (Levi et al., 2007), la prise de décision visuelle (Farzin & Norcia, 2011) et même le potentiel intellectuel (Bagheri, Fallahi, Tamannaifard, Vajebmonfared, & Zonozian, 2013) ont été rapportés. Ainsi, certaines études ont montré peu ou pas d'atteintes de l'aire visuelle primaire, mais plutôt des atteintes de plus haut niveau. C'est le cas de l'étude de Muckli et ses collaborateurs qui a montré une forte réponse corticale tant dans l'œil amblyope que non amblyope dans l'aire visuelle primaire, mais une réponse progressivement altérée de l'œil amblyope le long du système visuel (Muckli et al., 2006). De plus, une réduction sélective de l'activation de l'aire corticale associée au visage (FFA) sans réduction du cortex striée a été montrée, suggérant que les pertes amblyopiques impliquent des aires de plus haut niveau, mais pas le cortex strié (Lerner et al., 2003). Ainsi, malgré que les études animales montrent des déficits physiologiques dans l'aire visuelle primaire, ceux-ci ne

semblent pas expliquer complètement les pertes comportementales, suggérant des anomalies plus loin dans le système visuel (Kiorpes et al., 1998; Kiorpes & McKee, 1999). En fait, l'effet des atteintes à l'aire visuelle primaire peut être amplifié dans les aires de plus haut niveau (Levi, 2006). En effet, la théorie de l'amplification des déficits gagne en importance et permet d'expliquer les déficits de haut niveau nommés précédemment. Ainsi, cette théorie pourrait expliquer pourquoi nous n'avons pas perçu d'altération des connexions inhibitrices (suppression équivalente entre les yeux des amblyopes) dans la région occipitale, mais que nous en trouvons plutôt dans les aires frontales.

3.2.5. Amblyopie : dysfonction attentionnelle?

Le fonctionnement des mécanismes de suppression en amblyopie est encore mal compris. D'une part, certains affirment que la suppression pathologique a une origine similaire à la suppression normale telle qu'évaluée chez les individus visuellement sains avec la rivalité binoculaire dichoptique (Smith et al., 1997). Selon cette hypothèse, une image plus lumineuse ou plus nette est prédominante alors que l'autre est supprimée. Ainsi, la dégradation de l'acuité visuelle des amblyopes facilite la suppression de l'image provenant de l'œil amblyope (Holopigian et al., 1988). D'autre part, certains considèrent les mécanismes attentionnels comme centraux à la suppression amblyopique. Selon cette hypothèse, l'attention visuelle augmente sélectivement la contribution de l'œil dominant ou au contraire réduit la capacité de l'œil amblyope d'attirer l'attention. Ainsi, une étude de 1962 suggère que le système visuel amblyopique doit être inattentif à l'œil amblyope (Van Balen & Henkes, 1962). Plus récemment, une étude de clignotement attentionnel a montré un décalage temporel de l'attention visuelle anormale chez les amblyopes possiblement associées à la suppression de l'œil amblyope (Poppel & Levi, 2008). Dans une autre étude, les amblyopes montrent lors

d'une tâche de bissection de ligne un biais vers la droite dans les deux yeux, mais plus sévèrement dans l'œil amblyope, suggérant ainsi la présence de déficits attentionnels (Thiel & Sireteanu, 2009). Ainsi, l'attention semble effectivement jouer un rôle en amblyopie.

Par ailleurs, plusieurs aires frontales qui ont été associées au contrôle attentionnel ont montré des anomalies en amblyopie. Notamment, des anomalies dans le *Frontal Eye Field* ont été rapportées en amblyopie associée à des déficits de l'attention spatiale lors de la poursuite d'objets multiples (*multiple object tracking*) (Secen et al., 2011). De plus, Wang et ses collaborateurs ont montré une connectivité réduite en IRMf de repos (*resting-state*) dans le cortex préfrontal dorsolatéral (Wang et al., 2014), connu pour son implication dans l'allocation de l'attention spatiale et la mémoire de travail spatiale (Egner et al., 2008; Pierrot-Deseilligny et al., 2003; Sapir et al., 2005; Xu & Chun, 2009). Par ailleurs, une connectivité anormale de ces aires frontales et le sulcus intrapariétal, réseau impliqué dans le contrôle attentionnel top-down (Corbetta et al., 2008), peut refléter une perturbation des mécanismes de modulation attentionnelle en amblyopie (Popple & Levi, 2008; Thiel & Sireteanu, 2009).

Ainsi, dans notre étude, nous avons montré une altération de l'activation de l'aire frontale en lien avec la suppression interoculaire. Étant donné le lien entre ces régions et l'attention, il est possible que l'attention joue un rôle dans le niveau de suppression de l'œil amblyope. Notamment, la modulation attentionnelle de la suppression interoculaire a été précédemment rapportée dans la littérature (p.ex. (Doualot et al., 2014)). Ainsi, le rôle de l'attention peut jouer un rôle important dans la suppression amblyopique, supportant ainsi l'hypothèse de l'attention dans la suppression interoculaire. La suppression interoculaire amblyopique ne peut plus être seulement considérée comme une dysfonction de l'aire visuelle primaire. En effet, nos résultats supportent un rôle de l'aire frontale dans la suppression

interoculaire qui n'est pas en lien avec l'acuité visuelle, suggérant l'implication des fonctions de haut niveau dans la suppression interoculaire. Plus d'études sont nécessaires pour déterminer les régions impliquées dans la suppression interoculaire ainsi que le niveau d'implication des fonctions supérieures, telles que l'attention.

3.3. Éléments de discussion générale : divergence entre étude 1 et 2

Les résultats de la présente thèse semblent mitigés par rapport à l'implication des régions occipitales dans la suppression amblyopique. D'un côté, notre étude utilisant un modèle expérimental de l'anisométrie (une des causes principales de l'amblyopie) a montré un lien évident entre la diminution de la stéréopsie et la diminution de l'intégration interoculaire. De l'autre côté, notre étude sur la population clinique montre en effet une implication de la suppression interoculaire dans les régions occipitales mais échoue à distinguer nos amblyopes et nos contrôles, indiquant que les connexions inhibitrices sont préservées chez les amblyopes. Qu'est-ce qui peut expliquer ces divergences de résultats?

3.3.1 Modèle expérimental versus population clinique

La nature de la suppression interoculaire amblyopique est un mystère qui ne demeure que partiellement résolu à ce jour. Est-ce que les mécanismes impliqués dans la suppression interoculaire des amblyopes sont équivalents à ceux de la suppression interoculaire des normaux? Quelques études se sont risquées à comparer la suppression des amblyopes à celle des normaux. Notamment, Leonards et Sireteanu ont mesuré la suppression à l'aide d'un paradigme de rivalité binoculaire (Leonards & Sireteanu, 1993). Les amblyopes ont généralement un décours temporel différent des normaux (de Belsunce & Sireteanu, 1991). Toutefois, Léonards et Sireteanu ont montré que lorsque l'on diminue la luminance d'un œil

des contrôles, ceux-ci expérimentent une rivalité binoculaire similaire à celles des amblyopes. Inversement, lorsque l'on diminue la luminance de l'œil dominant des amblyopes, ceux-ci arrivent à percevoir une rivalité binoculaire similaire aux normaux. Par ailleurs, il a été montré chez les normaux que l'occlusion monoculaire de courte durée produit, lors du retrait du cache-œil, l'augmentation de la perception de l'œil caché (Huang, Zhou, Lu, & Zhou, 2011; Mansouri et al., 2008; Zhou, Clavagnier, & Hess, 2013). Des résultats similaires ont été trouvés chez les amblyopes (Hess, Thompson, & Baker, 2014), où l'occlusion de l'œil amblyope entraîne l'augmentation de la contribution de cet œil à la réponse binoculaire. Ces résultats suggèrent que la suppression amblyopique et normale recrute des mécanismes similaires. Aussi, Huang et ses collaborateurs ont comparé la suppression amblyopique à la suppression induite par un masque dichoptique (*dichoptic masking*) chez les normaux (Huang, Baker, & Hess, 2012). Outre la magnitude, leurs résultats ne montrent pas de différences fondamentales entre les normaux et les amblyopes (c'est-à-dire, présentent des propriétés spatiales et temporelles similaires). Ces résultats ont d'ailleurs été reproduits en 2014 (Zhou et al., 2014). Ainsi, plusieurs évidences portent à croire qu'il n'existe pas de différence fondamentale entre la suppression amblyopique et la suppression interoculaire chez des individus visuellement sains. Les modèles expérimentaux d'amblyopie semblent donc appropriés pour évaluer la suppression interoculaire chez les amblyopes et la divergence de résultats entre nos deux études ne semble pas attribuable à cette variable.

3.3.2 Pertinence de l'électrophysiologie comme marqueur de l'amblyopie

3.3.2.1. Perception et mesures comportementales

La sévérité de l'amblyopie est caractérisée sur le plan clinique par augmentation de la différence d'acuité entre les yeux ainsi qu'une altération importante de la perception stéréopsique. Ces mesures de l'amblyopie sont couramment utilisées pour déterminer le niveau d'atteinte, mais également l'efficacité d'un traitement ou d'un marqueur physiologique. Les études comportementales montrent généralement une bonne corrélation entre la sévérité de l'amblyopie et les mesures psychophysiques. Notamment, Hess et Thompson ont montré en 2015 (Hess & Thompson, 2015) en compilant les données de 3 études psychophysiques utilisant une tâche de mouvement cohérent dichoptique (Li et al., 2013; Li, Thompson, et al., 2011; Li, Mullen, et al., 2011) que plus l'amblyopie est sévère (différence d'acuité visuelle), plus la suppression (point d'équilibre) est élevée.

3.3.2.2. Perception et mesures électrophysiologiques

Le lien entre la perception et l'électrophysiologie est plus controversé. En effet, les études, à l'instar de la présente thèse, demeurent mitigées. Ainsi, est-ce que l'électrophysiologie est un marqueur fiable de la perception visuelle? Une des hypothèses proposées afin d'expliquer le manque de fiabilité des résultats en électrophysiologie se base sur le principe de synchronisation des neurones. Ainsi, l'électrophysiologie capte l'activation globale des potentiels d'action des neurones. Plus les neurones déchargent de manière synchronisée, plus l'amplitude du signal est élevée. Or, il a été précédemment montré chez le chat amblyope que les neurones associés à l'oeil amblyope ont un taux de synchronisation inférieur à celui de l'œil dominant (Roelfsema et al., 1994). Ainsi, puisque les potentiels

évoqués stationnaires sont une mesure agrégeant plusieurs millions de neurones, un manque de synchronisation peut entrainer l'annulation du signal et une réduction de la réponse. Ainsi, la méthode pour mesurer les réponses électrophysiologiques de notre deuxième article est très sensible à une désynchronisation des neurones.

Une manière de contourner le problème est de faire des analyses de phase angulaire. Ce type analyse mesure la différence de phase des oscillations entre les essais, soit le décalage temporel des ondes. Une grande variance de phase entre les essais moyennés peut provoquer une réduction du signal. Ainsi, il est possible que le signal moyenné de notre deuxième étude ne représente que partiellement l'ensemble des modulations de notre signal. L'application des analyses de phase peut notamment nous montrer s'il existe des variations importantes dans le déroulement temporel entre les essais composants notre réponse. Une variation de ces essais peut avoir comme effet de réduire le signal moyenné, pouvant expliquer, par exemple, le manque de suppression dans l'œil amblyope en occipital. De plus, les analyses de phase peuvent nous permettre d'obtenir des informations complémentaires par rapport à l'intégrité du système visuel des amblyopes à ce niveau.

3.3.2.3 Suppression par flash et attention

Par ailleurs, est-ce que la méthodologie utilisée dans notre deuxième étude a recruté des mécanismes de plus haut niveau, ce qui peuvent expliquer la différence avec les résultats de l'étude 1? Tel que discuté précédemment, il est possible que des mécanismes attentionnels soient intervenus dans les processus impliqués dans la suppression interoculaire de notre deuxième étude. En effet, la suppression par flash est une technique dans laquelle l'implication de l'attention a été débattue. Ainsi, certains mentionnent qu'à la manière du

clignotement attentionnel, des composantes attentionnelles interviennent dans le paradigme de suppression par flash. Le manque de suppression anormal retrouvé aux aires visuelles primaires a pu être influencé par le choix du paradigme. Dans ce cas, l'utilisation du paradigme de suppression par flash induit plutôt l'impact des mécanismes attentionnels descendants que des mécanismes de bas niveau tel que supposé en suppression interoculaire. Or, l'étude de Spengiel et collaborateurs montre un effet de suppression par flash chez des chats strabiques anesthésiés (Sengpiel et al., 1994). Ainsi, une suppression était retrouvée même en l'absence de conscience des stimuli, montrant sa robustesse face à l'impact de l'attention. Il semble donc que si des mécanismes attentionnels sont présents et modulent la réponse occipitale, ceux-ci sont inhérents aux phénomènes de suppression interoculaire plutôt qu'à la tâche.

3.3.3. Traitement de l'amblyopie : voies d'avenir

Le traitement habituellement utilisé pour traiter l'amblyopie repose sur l'occlusion de l'œil dominant durant l'enfance et vise, d'abord, le recouvrement des fonctions monoculaires (amélioration de l'acuité visuelle) de l'œil amblyope. Ce traitement, bien que reconnu et largement utilisé en clinique n'agit que partiellement sur les déficits visuels des amblyopes. Dans un nombre limité de cas, une amélioration de la vision monoculaire, qui s'étend rarement aux fonctions binoculaires, est observée (Mansouri et al., 2008; Mitchell, Howell, & Keith, 1983), mais celle-ci persiste seulement dans 73 % des cas (Bhola, Keech, Kutschke, Pfeifer, & Scott, 2006). Outre les difficultés psychosociales, les contraintes associées à l'occlusion de l'œil sain provoquent une faible adhérence au traitement (Mansouri et al., 2008; P.E.D.I.G., 2005).

De plus, il a été montré que chez l'individu normal, l'occlusion monoculaire de courte durée (par exemple, 2-3 heures) produit, lors du retrait du cache-œil, l'augmentation de la perception de l'œil caché (Huang et al., 2011; Mansouri et al., 2008; Zhou, Clavagnier, et al., 2013). Chez l'amblyope, des résultats similaires ont été trouvés (Hess, Thompson, et al., 2014). Ainsi, l'occlusion de l'œil amblyope (œil contraire au traitement habituel) entraîne l'augmentation de la contribution de cet œil à la réponse binoculaire. De plus, cet effet appert plus soutenu que chez les normaux. Ceci remet donc en question la pertinence du traitement actuel. L'utilisation d'un filtre de densité neutre, d'un filtre de Bangerter ou d'un filtre optique flou (*optical blur*) permet également de moduler la balance oculaire (Zhou, Jia, Huang, & Hess, 2013). Toutefois, ces techniques, tout comme le traitement par occlusion, ne permettent pas de rétablir les fonctions binoculaires. Au mieux, une amélioration de l'acuité est perçue.

Les études portant sur l'apprentissage perceptif montrent qu'il est possible d'améliorer sa perception avec des stimulations visuelles répétées (Levi, 2006). Ces techniques ont été reconnues efficaces chez les amblyopes. Ainsi, la pratique continue d'une tâche d'acuité de Vernier permet d'améliorer les performances visuelles chez les amblyopes adultes (Levi & Polat, 1996; Levi, Polat, & Hu, 1997). De même, la pratique d'identification de lettre (Levi, 2005) et de la sensibilité au contraste (Polat, Ma-Naim, Belkin, & Sagi, 2004) ont permis une amélioration de la performance à la tâche. Or, l'efficacité de ces pratiques est très souvent limitée aux paramètres entraînés par la tâche. Les retombées cliniques de ce genre d'entraînement sont donc très circonscrites. Au mieux, l'entraînement de l'acuité de Vernier et à la détection de contraste permettent l'amélioration de l'acuité telle que mesurée par l'échelle de Snellen (Polat et al., 2004).

En bref, les traitements basés sur les indices monoculaires démontrent des lacunes importantes et se base sur une conceptualisation partielle, voire dépassée, de l'amblyopie. Ainsi, étant donné la nature binoculaire de l'amblyopie, plusieurs groupes de recherche ont tenté de mettre sur pied des traitements à la fois plus attrayants pour les enfants et favorisant la vision binoculaire.

Ainsi, afin de rétablir les fonctions binoculaires, il est nécessaire d'éliminer d'abord la suppression interoculaire en balançant la dynamique entre les yeux (Hess, Mansouri, & Thompson, 2010a; Hess et al., 2010b; Hess, Mansouri, & Thompson, 2011). En effet, tel qu'indiqué précédemment, la suppression est liée aux déficits visuels et à l'intensité de l'amblyopie (Li et al., 2013; Li, Thompson, et al., 2011; Narasimhan, Harrison, & Giaschi, 2012). Aussi, un niveau élevé de suppression semble nuire au traitement d'occlusion chez les enfants (Narasimhan et al., 2012). Les traitements émergents misent donc sur ce principe pour améliorer l'efficacité du traitement.

Ainsi, des traitements basés sur la modulation de la dynamique interoculaire afin de réduire la suppression de l'œil dominant sur l'œil amblyope ont récemment vu le jour. Via une présentation dichoptique nécessitant l'intégration des percepts monoculaires, ils visent donc à entraîner les yeux à travailler conjointement afin d'effectuer une tâche. La prémisse de base est de diminuer la puissance de l'œil dominant afin de réduire la suppression exercée par celui-ci sur l'œil amblyope, créant ainsi une perception balancée entre les yeux et permettant la vision binoculaire. Par exemple, Black et ses collaborateurs ont développé un outil permettant de quantifier la suppression chez les amblyopes (Black et al., 2011). Une tâche de cohérence de mouvement est présentée dichoptiquement via des lunettes stéréoscopiques. Le participant doit indiquer la direction du mouvement. Afin de réussir cette tâche, celui-ci doit donc intégrer

l'information en provenance des deux yeux, ce qui devient possible en diminuant le contraste présenté à l'œil dominant. De plus, cette tâche lorsqu'utilisée comme entraînement perceptif binoculaire, améliore l'acuité visuelle (Mansouri, Singh, Globa, & Pearson, 2014) et la stéréopsie (Hess et al., 2010a). L'amélioration de l'acuité visuelle et de la stéréopsie dans une tâche n'entraînant pas directement celle-ci (comme le faisaient les tâches d'entraînement perceptif traditionnel) démontre l'impact majeur de la suppression sur les fonctions visuelles des amblyopes. De même, une étude de Ding et Levi indique une récupération de la stéréopsie (à des tâches de stéréopsie et dans leur vie quotidienne) chez des individus stéréo-déficients suite à un entraînement perceptif spécifique à cette fonction (Ding & Levi, 2011). Ce genre d'entraînement perceptif requiert plusieurs heures de pratique sur une base régulière. De plus, les tâches utilisées en laboratoire sont souvent monotones et limitées au contexte expérimental. Afin d'augmenter l'utilisation de ces traitements dont les retombées cliniques sont prometteuses, les chercheurs tentent de développer des outils plus accessibles et captivants. Ainsi, récemment un jeu de Tetris sur iPod équipé d'un écran anaglyphique a permis, suite à un entraînement de 10 à 30 heures, d'améliorer l'acuité visuelle et la stéréopsie (Hess, Babu, et al., 2014). Un jeu vidéo d'action dichoptique a également vu le jour en 2015 (Vedamurthy, Nahum, Bavelier, & Levi, 2015; Vedamurthy, Nahum, Huang, et al., 2015). Ce jeu vidéo a montré des effets positifs sur l'amélioration de l'acuité visuelle au même niveau que le traitement d'occlusion traditionnel. Toutefois, le jeu, contrairement au traitement d'occlusion, a également permis d'améliorer l'acuité stéréoscopique, la vitesse de lecture, et la sensibilité au contraste et ces effets sont maintenus après une période de 2 mois sans entraînement.

Par ailleurs, il est également montré que la stimulation par courant direct (*transcranial direct current stimulation*) peut améliorer le recouvrement de la stéréopsie chez les adultes

amblyopes (Spiegel et al., 2013). De plus, l'effet du traitement est renforcé lorsqu'utilisé en concomitance avec un traitement en format de jeu vidéo dichoptique.

Nous sommes donc au début d'une nouvelle ère très prometteuse pour le traitement des amblyopes. Encore plusieurs études sont nécessaires pour développer un outil optimisant l'amélioration des fonctions binoculaires. L'apport de résultats montrant l'intégrité du système inhibiteur chez l'amblyope adulte est stimulant pour ce genre de développement puisqu'il ouvre clairement la voie pour des traitements à l'extérieur de la période développementale.

3.4. Conclusion

Le but général de la thèse était de mieux cerner la suppression interoculaire des amblyopes. Nous avons ainsi tenté de mieux cerner les mécanismes sous-tendant la suppression interoculaire en élaborant une méthode objective et quantifiable, basée sur l'électrophysiologie. Les résultats de cette thèse ont ainsi permis de mieux comprendre les interactions présentes entre les yeux dans un contexte de vision binoculaire altérée. Dans une première étude, nous avons tenté de reproduire un modèle expérimental de dysfonction binoculaire chez les participants normaux et de valider auprès d'eux un index électrophysiologique de l'intégration binoculaire qui prédit la perception binoculaire. Nous avons ainsi montré que l'électrophysiologie peut être considérée comme un marqueur fiable de la perception. Cette constatation est particulièrement intéressante en amblyopie puisque la composante développementale de ce trouble exige des cliniciens qu'ils travaillent avec une population pédiatrique dont le langage n'est pas toujours développé. De plus, l'apport d'un marqueur électrophysiologique fiable permet de mesurer, sans biais, l'efficacité des traitements proposés. Dans le contexte actuel d'explosion des avenues de traitement, ce genre

de mesure est plus que pertinent. Toutefois, cette étude demeure une étude expérimentale sur des sujets sains. Il n'est pas encore clairement démontré que la suppression amblyopique et la suppression normale soient sous-tendues par des mécanismes équivalents.

Dans une deuxième étude, nous avons créé un paradigme, basé sur la suppression par flash, permettant de mieux quantifier la suppression interoculaire chez les normaux, mais également chez les amblyopes. Nous avons également tenté dans cette étude d'explorer les régions impliquées dans la suppression interoculaire. Nous avons effectivement pu induire de la suppression interoculaire et la moduler en fonction de la différence induite entre les yeux tant chez nos participants contrôles qu'amblyopes, validant notre paradigme de suppression par flash.

Nous avons néanmoins perçu des différences entre nos groupes sur le plan perceptif. Ainsi, à bas contraste ou à contraste équivalent, les amblyopes montrent une suppression plus élevée lorsque l'œil dominant supprimait l'œil amblyope, soutenant la théorie de suppression chronique. Toutefois, cette distinction n'est pas perçue au niveau de l'aire visuelle primaire, mais des signes de celle-ci sont observés aux aires frontales, ce qui peut suggérer que la suppression chronique dépend de mécanismes de plus haut niveau tel que l'attention. Toutefois, les techniques d'analyse utilisées ne sont pas reconnues pour leur puissance sur le plan de la représentation spatiale de l'activation. Il est donc encore trop tôt pour appuyer cette hypothèse. L'utilisation de techniques comme la localisation de source à partir de ces données ou encore l'IRMf peut permettre de mieux statuer sur la question. Il serait également pertinent de corrélérer nos résultats avec des tâches d'attention visuelle afin de dissocier l'impact des fonctions de haut niveau de celles de plus bas niveau.

Par ailleurs, en plus de la suppression chronique, notre étude a permis de montrer la réversibilité de la suppression interoculaire chez nos amblyopes adultes. Cette découverte est très intéressante puisqu'elle appuie la préservation des connexions interoculaires. La présence de capacités binoculaires résiduelles est la prémisse nécessaire à l'efficacité des traitements binoculaires en voie de développement. Notre étude vient donc appuyer la possibilité d'entraîner la vision binoculaire chez les amblyopes, même adulte, et donc souligne l'importance de continuer dans cette voie.

Finalement, l'amblyopie est une condition complexe dont les atteintes corticales et les déficits fonctionnels semblent globaux. L'amblyopie ne peut plus être limitée à une dysfonction de l'aire visuelle primaire. La suppression interoculaire semble encore centrale à la problématique, mais encore beaucoup d'études seront nécessaires afin de déterminer l'ensemble des mécanismes impliqués dans celle-ci.

Références pour les chapitres d'introduction et de discussion

- Algaze, A., Roberts, C., Leguire, L., Schmalbrock, P., & Rogers, G. (2002). Functional magnetic resonance imaging as a tool for investigating amblyopia in the human visual cortex: a pilot study. *J AAPOS*, 6(5), 300-308.
- Amigo, G., Fiorentini, A., Pirchio, M., & Spinelli, D. (1978). Binocular vision tested with visual evoked potentials in children and infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 17(9), 910-915.
- Anderson, S. J., Holliday, I. E., & Harding, G. F. (1999). Assessment of cortical dysfunction in human strabismic amblyopia using magnetoencephalography (MEG). *Vision Res*, 39(9), 1723-1738.
- Apkarian, P., Levi, D., & Tyler, C. W. (1981). Binocular facilitation in the visual-evoked potential of strabismic amblyopes. *Am J Optom Physiol Opt*, 58(10), 820-830.
- Apkarian, P. A., Nakayama, K., & Tyler, C. W. (1981). Binocularity in the human visual evoked potential: facilitation, summation and suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 51(1), 32-48.
- Arden, G. B., Barnard, W. M., & Mushin, A. S. (1974). Visually evoked responses in amblyopia. *Br J Ophthalmol*, 58(3), 183-192.
- Backus, B. T., Fleet, D. J., Parker, A. J., & Heeger, D. J. (2001). Human cortical activity correlates with stereoscopic depth perception. *J Neurophysiol*, 86(4), 2054-2068.
- Bagheri, A., Fallahi, M. R., Tamannaifard, S., Vajebmonfared, S., & Zonozian, S. (2013). Intelligence Quotient (IQ) in Congenital Strabismus. *J Ophthalmic Vis Res*, 8(2), 139-146.
- Bagolini, B., Porciatti, V., & Falsini, B. (1988). Binocular interaction and steady-state visual evoked potentials. I. A study in normal subjects and in subjects with defective binocular vision. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 226(5), 401-406.
- Baker, D. H., Meese, T. S., Mansouri, B., & Hess, R. F. (2007). Binocular summation of contrast remains intact in strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48(11), 5332-5338. doi: 48/11/5332 [pii]
10.1167/iovs.07-0194
- Banko, E. M., Kortvelyes, J., Nemeth, J., Weiss, B., & Vidnyanszky, Z. (2013). Amblyopic deficits in the timing and strength of visual cortical responses to faces. *Cortex*, 49(4), 1013-1024. doi: 10.1016/j.cortex.2012.03.021
- Banko, E. M., Kortvelyes, J., Weiss, B., & Vidnyanszky, Z. (2013). How the visual cortex handles stimulus noise: insights from amblyopia. *PLoS One*, 8(6), e66583. doi: 10.1371/journal.pone.0066583
- Barlow, H. B., Blakemore, C., & Pettigrew, J. D. (1967). The neural mechanism of binocular depth discrimination. *J Physiol*, 193(2), 327-342.
- Barnes, G. R., Hess, R. F., Dumoulin, S. O., Achtman, R. L., & Pike, G. B. (2001). The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. *J Physiol*, 533(Pt 1), 281-297.

- Bhola, R., Keech, R. V., Kutschke, P., Pfeifer, W., & Scott, W. E. (2006). Recurrence of amblyopia after occlusion therapy. *Ophthalmology*, *113*(11), 2097-2100. doi: S0161-6420(06)00745-7 [pii]
10.1016/j.ophtha.2006.04.034
- Birch, E. E., & O'Connor, A. R. (2001). Preterm birth and visual development. *Semin Neonatol*, *6*(6), 487-497. doi: 10.1053/siny.2001.0077
- Black, J. M., Hess, R. F., Cooperstock, J. R., To, L., & Thompson, B. (2012). The measurement and treatment of suppression in amblyopia. *J Vis Exp*(70), e3927. doi: 10.3791/3927
- Black, J. M., Thompson, B., Maehara, G., & Hess, R. F. (2011). A compact clinical instrument for quantifying suppression. *Optom Vis Sci*, *88*(2), E334-343. doi: 10.1097/OPX.0b013e318205a162
- Blake, R., & Hirsch, H. V. (1975). Deficits in binocular depth perception in cats after alternating monocular deprivation. *Science*, *190*(4219), 1114-1116.
- Blake, R., Martens, W., & Di Gianfilippo, A. (1980). Reaction time as a measure of binocular interaction in human vision. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *19*(8), 930-941.
- Blakemore, S. J., Rickhuss, P. K., Watt, P. W., Rennie, M. J., & Hundal, H. S. (1996). Effects of limb immobilization on cytochrome c oxidase activity and GLUT4 and GLUT5 protein expression in human skeletal muscle. *Clin Sci (Lond)*, *91*(5), 591-599.
- Bradley, D. C., Chang, G. C., & Andersen, R. A. (1998). Encoding of three-dimensional structure-from-motion by primate area MT neurons. *Nature*, *392*, 714-717.
- Brown, R. J., Candy, T. R., & Norcia, A. M. (1999). Development of rivalry and dichoptic masking in human infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *40*(13), 3324-3333.
- Brown, R. J., & Norcia, A. M. (1997). A method for investigating binocular rivalry in real-time with the steady-state VEP. *Vision Res*, *37*(17), 2401-2408. doi: S0042-6989(97)00045-X [pii]
- Burkhalter, A., & Van Essen, D. C. (1986). Processing of color, form and disparity information in visual areas VP and V2 of ventral extrastriate cortex in the macaque monkey. *J Neurosci*, *6*(8), 2327-2351.
- Carmel, D., Walsh, V., Lavie, N., & Rees, G. (2010). Right parietal TMS shortens dominance durations in binocular rivalry. *Curr Biol*, *20*(18), R799-800. doi: 10.1016/j.cub.2010.07.036
- Cattaneo, Z., Vecchi, T., Monegato, M., Pece, A., Merabet, L. B., & Carbon, C. C. (2013). Strabismic amblyopia affects relational but not featural and Gestalt processing of faces. *Vision Res*, *80*, 19-30. doi: 10.1016/j.visres.2013.01.007
- Cavezian, C., Vilayphonh, M., Vasseur, V., Caputo, G., Laloum, L., & Chokron, S. (2013). Ophthalmic disorder may affect visuo-attentional performance in childhood. *Child Neuropsychol*, *19*(3), 292-312. doi: 10.1080/09297049.2012.670214
- Choi, M. Y., Lee, D. S., Hwang, J. M., Choi, D. G., Lee, K. M., Park, K. H., & Yu, Y. S. (2002). Characteristics of glucose metabolism in the visual cortex of amblyopes using positron-emission tomography and statistical parametric mapping. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, *39*(1), 11-19.
- Choi, M. Y., Lee, K. M., Hwang, J. M., Choi, D. G., Lee, D. S., Park, K. H., & Yu, Y. S. (2001). Comparison between anisometric and strabismic amblyopia using functional magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol*, *85*(9), 1052-1056.

- Chung, S. T., Levi, D. M., Legge, G. E., & Tjan, B. S. (2002). Spatial-frequency properties of letter identification in amblyopia. *Vision Res*, *42*(12), 1571-1581.
- Ciganek, L. (1970). Binocular addition of the visually evoked response with different stimulus intensities in man. *Vision Res*, *10*(6), 479-487. doi: 0042-6989(70)90004-0 [pii]
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, *58*(3), 306-324. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.017
- Crawford, M. L., Harwerth, R. S., Chino, Y. M., & Smith, E. L., 3rd. (1996). Binocularity in prism-reared monkeys. *Eye (Lond)*, *10* (Pt 2), 161-166. doi: 10.1038/eye.1996.41
- Crewther, S. G., & Crewther, D. P. (1993). Amblyopia and suppression in binocular cortical neurones of strabismic cat. *Neuroreport*, *4*(9), 1083-1086.
- Cumming, B. G., & DeAngelis, G. C. (2001). The physiology of stereopsis. *Annu Rev Neurosci*, *24*, 203-238. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.203 24/1/203 [pii]
- de Belsunce, S., & Sireteanu, R. (1991). The time course of interocular suppression in normal and amblyopic subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *32*(9), 2645-2652.
- DeAngelis, G. C., Cumming, B. G., & Newsome, W. T. (1998). Cortical area MT and the perception of stereoscopic depth. *Nature*, *394*(6694), 677-680.
- DeAngelis, G. C., & Newsome, W. T. (1999). Organization of disparity-selective neurons in macaque area MT. *J Neurosci*, *19*(4), 1398-1415.
- Demer, J. L., von Noorden, G. K., Volkow, N. D., & Gould, K. L. (1988). Imaging of cerebral blood flow and metabolism in amblyopia by positron emission tomography. *Am J Ophthalmol*, *105*(4), 337-347.
- Ding, J., & Levi, D. M. (2011). Recovery of stereopsis through perceptual learning in human adults with abnormal binocular vision. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *108*(37), E733-741. doi: 10.1073/pnas.1105183108
- Dodd, J. V., Cumming, B. G., Newsome, W. T., & Parker, A. J. (1997). Firing of V5 (MT) neurons reliably covaries with reported 3-D configuration in a perceptually-ambiguous structure-from-motion task. *Soc. Neurosci. Abstr.*, *23*, 1125.
- Doshi, N. R., & Rodriguez, M. L. (2007). Amblyopia. *Am Fam Physician*, *75*(3), 361-367.
- Doualot, A., Simard, M., & Saint-Amour, D. (2014). Attention modulation of stimulus rivalry under swapping paradigm. *Iperception*, *5*(3), 147-152. doi: 10.1068/i0621
- Duan, Y., Norcia, A. M., Yeatman, J., & Mezer, A. (2015). *A survey of the integrity of major white matter tracts in strabismic amblyopia*. Communication présenté Vision Sciences Society, Naples, Florida, USA.
- Egner, T., Monti, J. M., Trittschuh, E. H., Wieneke, C. A., Hirsch, J., & Mesulam, M. M. (2008). Neural integration of top-down spatial and feature-based information in visual search. *J Neurosci*, *28*(24), 6141-6151. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1262-08.2008
- Eifuku, S., & Wurtz, R. H. (1999). Response to motion in extrastriate area MSTl: disparity sensitivity. *J Neurophysiol*, *82*(5), 2462-2475.
- El-Shamayleh, Y., Kiorpes, L., Kohn, A., & Movshon, J. A. (2010). Visual motion processing by neurons in area MT of macaque monkeys with experimental amblyopia. *J Neurosci*, *30*(36), 12198-12209. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3055-10.2010
- Farivar, R., Thompson, B., Mansouri, B., & Hess, R. F. (2011). Interocular suppression in strabismic amblyopia results in an attenuated and delayed hemodynamic response function in early visual cortex. *J Vis*, *11*(14). doi: 10.1167/11.14.16

- Farzin, F., & Norcia, A. M. (2011). Impaired visual decision-making in individuals with amblyopia. *J Vis*, *11*(14). doi: 10.1167/11.14.6
- Felleman, D. J., & Van Essen, D. C. (1987). Receptive field properties of neurons in area V3 of macaque monkey extrastriate cortex. *J. Neurophysiol.*, *57*, 889-920.
- Ferraina, S., Pare, M., & Wurtz, R. H. (2000). Disparity sensitivity of frontal eye field neurons. *J Neurophysiol*, *83*(1), 625-629.
- Fox, R., Patterson, R., & Francis, E. L. (1986). Stereoacuity in young children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *27*(4), 598-600.
- Frassle, S., Sommer, J., Jansen, A., Naber, M., & Einhauser, W. (2014). Binocular rivalry: frontal activity relates to introspection and action but not to perception. *J Neurosci*, *34*(5), 1738-1747. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4403-13.2014
- Freeman, A. W., & Jolly, N. (1994). Visual loss during interocular suppression in normal and strabismic subjects. *Vision Res*, *34*(15), 2043-2050. doi: 0042-6989(94)90032-9 [pii]
- Fries, P., Schroder, J. H., Roelfsema, P. R., Singer, W., & Engel, A. K. (2002). Oscillatory neuronal synchronization in primary visual cortex as a correlate of stimulus selection. *J Neurosci*, *22*(9), 3739-3754. doi: 20026318
- Giaschi, D., Narasimhan, S., Solski, A., Harrison, E., & Wilcox, L. M. (2013). On the typical development of stereopsis: fine and coarse processing. *Vision Res*, *89*, 65-71. doi: 10.1016/j.visres.2013.07.011
- Goodyear, B. G., Nicolle, D. A., Humphrey, G. K., & Menon, R. S. (2000). BOLD fMRI response of early visual areas to perceived contrast in human amblyopia. *J Neurophysiol*, *84*(4), 1907-1913.
- Goodyear, B. G., Nicolle, D. A., & Menon, R. S. (2002). High resolution fMRI of ocular dominance columns within the visual cortex of human amblyopes. *Strabismus*, *10*(2), 129-136.
- Halfeld Furtado de Mendonca, R., Abbruzzese, S., Bagolini, B., Nofroni, I., Ferreira, E. L., & Odom, J. V. (2013). Visual evoked potential importance in the complex mechanism of amblyopia. *Int Ophthalmol*, *33*(5), 515-519. doi: 10.1007/s10792-013-9734-6
- Harrad, R., Sengpiel, F., & Blakemore, C. (1996). Physiology of suppression in strabismic amblyopia. *Br J Ophthalmol*, *80*(4), 373-377.
- Harrad, R. A., & Hess, R. F. (1992). Binocular integration of contrast information in amblyopia. *Vision Res*, *32*(11), 2135-2150.
- Harter, M. R., Seiple, W. H., & Salmon, L. (1973). Binocular summation of visually evoked responses to pattern stimuli in humans. *Vision Res*, *13*(8), 1433-1446.
- Hendrickson, A. E., Movshon, J. A., Eggers, H. M., Gizzi, M. S., Boothe, R. G., & Kiorpes, L. (1987). Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. II. Anatomical observations. *J Neurosci*, *7*(5), 1327-1339.
- Hess, R., Thompson, B., & Baker, D. (2014). Binocular vision in amblyopia: structure, suppression and plasticity. *Ophthalmic & physiological optics*, *34*, 146-162. doi: 10.1111/opo.12123
- Hess, R. F. (1979). Contrast sensitivity assessment of functional amblyopia in humans. *Trans Ophthalmol Soc U K*, *99*(3), 391-397.
- Hess, R. F., Babu, R. J., Clavagnier, S., Black, J., Bobier, W., & Thompson, B. (2014). The iPod binocular home-based treatment for amblyopia in adults: efficacy and compliance. *Clin Exp Optom*, *97*(5), 389-398. doi: 10.1111/cxo.12192

- Hess, R. F., Baker, C. L., Jr., Verhoeve, J. N., Keeseey, U. T., & France, T. D. (1985). The pattern evoked electroretinogram: its variability in normals and its relationship to amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 26(11), 1610-1623.
- Hess, R. F., & Howell, E. R. (1977). The threshold contrast sensitivity function in strabismic amblyopia: evidence for a two type classification. *Vision Res*, 17(9), 1049-1055.
- Hess, R. F., Mansouri, B., & Thompson, B. (2010a). A binocular approach to treating amblyopia: antisuppression therapy. *Optom Vis Sci*, 87(9), 697-704. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181ea18e9
- Hess, R. F., Mansouri, B., & Thompson, B. (2010b). A new binocular approach to the treatment of amblyopia in adults well beyond the critical period of visual development. *Restor Neurol Neurosci*, 28(6), 793-802. doi: 10.3233/rnn-2010-0550
- Hess, R. F., Mansouri, B., & Thompson, B. (2011). Restoration of binocular vision in amblyopia. *Strabismus*, 19(3), 110-118. doi: 10.3109/09273972.2011.600418
- Hess, R. F., & Thompson, B. (2013). New insights into amblyopia: binocular therapy and noninvasive brain stimulation. *J AAPOS*, 17(1), 89-93. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.10.018
- Hess, R. F., & Thompson, B. (2015). Amblyopia and the binocular approach to its therapy. *Vision Res*, 114, 4-16. doi: 10.1016/j.visres.2015.02.009
- Hess, R. F., Thompson, B., Gole, G., & Mullen, K. T. (2009). Deficient responses from the lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia. *Eur J Neurosci*, 29(5), 1064-1070. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06650.x
- Hinkle, D. A., & Connor, C. E. (2001). Disparity tuning in macaque area V4. *Neuroreport*, 12(2), 365-369.
- Holopigian, K., Blake, R., & Greenwald, M. J. (1988). Clinical suppression and amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29(3), 444-451.
- Huang, C. B., Zhou, J., Lu, Z. L., & Zhou, Y. (2011). Deficient binocular combination reveals mechanisms of anisometric amblyopia: signal attenuation and interocular inhibition. *J Vis*, 11(6). doi: 10.1167/11.6.4
- Huang, P. C., Baker, D. H., & Hess, R. F. (2012). Interocular suppression in normal and amblyopic vision: spatio-temporal properties. *J Vis*, 12(11). doi: 10.1167/12.11.29
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol*, 195(1), 215-243.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1970). Stereoscopic vision in macaque monkey. Cells sensitive to binocular depth in area 18 of the macaque monkey cortex. *Nature*, 225, 41-42.
- Hubel, D. H., Wiesel, T. N., & LeVay, S. (1977). Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 278(961), 377-409.
- Hubel, K. A. (1968). The ins and outs of bicarbonate in the alimentary tract. *Gastroenterology*, 54(4), 647-651.
- Husk, J. S., & Hess, R. F. (2013). Global processing of orientation in amblyopia. *Vision Res*, 82, 22-30. doi: 10.1016/j.visres.2013.02.005
- Imamura, K., Richter, H., Fischer, H., Lennerstrand, G., Franzen, O., Rydberg, A., . . . Langstrom, B. (1997). Reduced activity in the extrastriate visual cortex of individuals with strabismic amblyopia. *Neurosci Lett*, 225(3), 173-176.
- Jampolsky, A. (1955). Characteristics of suppression in strabismus. *AMA Arch Ophthalmol*, 54(5), 683-696.

- Johansson, B., & Jakobsson, P. (2000). Fourier analysis of steady-state visual evoked potentials in subjects with normal and defective stereo vision. *Doc Ophthalmol*, *101*(3), 233-246.
- Johansson, B., & Jakobsson, P. (2006). Fourier-analysed steady-state VEPs in pre-school children with and without normal binocularity. *Doc Ophthalmol*, *112*(1), 13-22. doi: 10.1007/s10633-005-5889-4
- Joly, O., & Franko, E. (2014). Neuroimaging of amblyopia and binocular vision: a review. *Front Integr Neurosci*, *8*, 62. doi: 10.3389/fnint.2014.00062
- Kabasakal, L., Devranoglu, K., Arslan, O., Erdil, T. Y., Sonmezoglu, K., Uslu, I., . . . Onsel, C. (1995). Brain SPECT evaluation of the visual cortex in amblyopia. *J Nucl Med*, *36*(7), 1170-1174.
- Katsumi, O., Hirose, T., Tanino, T., & Uemura, Y. (1988). Pattern reversal VER as a tool for evaluating unbalanced visual inputs between the two eyes. *Jpn J Ophthalmol*, *32*(1), 86-97.
- Kiorpes, L. (2006). Visual processing in amblyopia: animal studies. *Strabismus*, *14*(1), 3-10. doi: 10.1080/09273970500536193
- Kiorpes, L., Kiper, D. C., O'Keefe, L. P., Cavanaugh, J. R., & Movshon, J. A. (1998). Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia. *J Neurosci*, *18*(16), 6411-6424.
- Kiorpes, L., & McKee, S. P. (1999). Neural mechanisms underlying amblyopia. *Curr Opin Neurobiol*, *9*(4), 480-486.
- Kiorpes, L., Tang, C., & Movshon, J. A. (2006). Sensitivity to visual motion in amblyopic macaque monkeys. *Vis Neurosci*, *23*(2), 247-256. doi: S0952523806232097 [pii] 10.1017/S0952523806232097
- Knox, P. J., Ledgeway, T., & Simmers, A. J. (2013). The effects of spatial offset, temporal offset and image speed on sensitivity to global motion in human amblyopia. *Vision Res*, *86*, 59-65. doi: 10.1016/j.visres.2013.04.003
- Kwee, I. L., Fujii, Y., Matsuzawa, H., & Nakada, T. (1999). Perceptual processing of stereopsis in humans: high-field (3.0-tesla) functional MRI study. *Neurology*, *53*(7), 1599-1601.
- Lee, K. M., Lee, S. H., Kim, N. Y., Kim, C. Y., Sohn, J. W., Choi, M. Y., . . . Hyun Chang, K. (2001). Binocularity and spatial frequency dependence of calcarine activation in two types of amblyopia. *Neurosci Res*, *40*(2), 147-153.
- Lefebvre, L., Theoret, H., & Saint-Amour, D. (2010). A novel way to make transient-VEPs a better predictor of human binocular integration. *Neuroreport*, *21*(16), 1023-1028. doi: 10.1097/WNR.0b013e32833f47a3
- Leon, A., Donahue, S. P., Morrison, D. G., Estes, R. L., & Li, C. (2008). The age-dependent effect of anisometropia magnitude on anisometropic amblyopia severity. *J AAPOS*, *12*(2), 150-156. doi: 10.1016/j.jaapos.2007.10.003
- Leonards, U., & Sireteanu, R. (1993). Interocular suppression in normal and amblyopic subjects: the effect of unilateral attenuation with neutral density filters. *Percept Psychophys*, *54*(1), 65-74.
- Lerner, Y., Pianka, P., Azmon, B., Leiba, H., Stolovitch, C., Loewenstein, A., . . . Malach, R. (2003). Area-specific amblyopic effects in human occipitotemporal object representations. *Neuron*, *40*(5), 1023-1029.

- Levi, D., & Saarinen, J. (2004). Perception of mirror symmetry in amblyopic vision. *Vision Res*, 44(21), 2475-2482. doi: 10.1016/j.visres.2004.05.011
- Levi, D. M. (1975). Patterned and unpatterned visual evoked responses in strabismic and anisometropic amblyopia. *Am J Optom Physiol Opt*, 52(7), 455-464.
- Levi, D. M. (2005). Perceptual learning in adults with amblyopia: a reevaluation of critical periods in human vision. *Dev Psychobiol*, 46(3), 222-232. doi: 10.1002/dev.20050
- Levi, D. M. (2006). Visual processing in amblyopia: human studies. *Strabismus*, 14(1), 11-19. doi: 10.1080/09273970500536243
- Levi, D. M., & Harwerth, R. S. (1978). A sensory mechanism for amblyopia: electrophysiological studies. *Am J Optom Physiol Opt*, 55(3), 163-171.
- Levi, D. M., Harwerth, R. S., & Manny, R. E. (1979). Suprathreshold spatial frequency detection and binocular interaction in strabismic and anisometropic amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 18(7), 714-725.
- Levi, D. M., Harwerth, R. S., & Smith, E. L. (1980). Binocular interactions in normal and anomalous binocular vision. *Doc Ophthalmol*, 49(2), 303-324.
- Levi, D. M., Knill, D. C., & Bavelier, D. (2015). Stereopsis and amblyopia: A mini-review. *Vision Res*. doi: 10.1016/j.visres.2015.01.002
- Levi, D. M., & Polat, U. (1996). Neural plasticity in adults with amblyopia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(13), 6830-6834.
- Levi, D. M., Polat, U., & Hu, Y. S. (1997). Improvement in Vernier acuity in adults with amblyopia. Practice makes better. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38(8), 1493-1510.
- Levi, D. M., Song, S., & Pelli, D. G. (2007). Amblyopic reading is crowded. *J Vis*, 7(2), 21-21-17. doi: 10.1167/7.2.21
- Li, J., Hess, R. F., Chan, L. Y., Deng, D., Yang, X., Chen, X., . . . Thompson, B. (2013). Quantitative measurement of interocular suppression in anisometropic amblyopia: a case-control study. *Ophthalmology*, 120(8), 1672-1680. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.01.048
- Li, J., Thompson, B., Lam, C. S., Deng, D., Chan, L. Y., Maehara, G., . . . Hess, R. F. (2011). The role of suppression in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(7), 4169-4176. doi: 10.1167/iovs.11-7233
- Li, X., Mullen, K. T., Thompson, B., & Hess, R. F. (2011). Effective connectivity anomalies in human amblyopia. *Neuroimage*, 54(1), 505-516. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.053
- Lombroso, C. T., Duffy, F. H., & Robb, R. M. (1969). Selective suppression of cerebral evoked potentials to patterned light in amblyopia ex anopsia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 27(3), 238-247.
- Lowel, S., & Engelmann, R. (2002). Neuroanatomical and neurophysiological consequences of strabismus: changes in the structural and functional organization of the primary visual cortex in cats with alternating fixation and strabismic amblyopia. *Strabismus*, 10(2), 95-105.
- Lumer, E. D., Friston, K. J., & Rees, G. (1998). Neural correlates of perceptual rivalry in the human brain. *Science*, 280(5371), 1930-1934.
- Makeig, S., Bell, A. J., Jung, T. P., & Sejnowski, T. J. (1996). Independent component analysis of electroencephalographic data. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 8, 145-151.

- Manny, R. E., & Levi, D. M. (1982). The visually evoked potential in humans with amblyopia: pseudorandom modulation of uniform field and sine-wave gratings. *Exp Brain Res*, 47(1), 15-27.
- Mansouri, B., Allen, H. A., & Hess, R. F. (2005). Detection, discrimination and integration of second-order orientation information in strabismic and anisometric amblyopia. *Vision Res*, 45(18), 2449-2460. doi: 10.1016/j.visres.2005.02.018
- Mansouri, B., Singh, P., Globa, A., & Pearson, P. (2014). Binocular training reduces amblyopic visual acuity impairment. *Strabismus*, 22(1), 1-6. doi: 10.3109/09273972.2013.877945
- Mansouri, B., Thompson, B., & Hess, R. F. (2008). Measurement of suprathreshold binocular interactions in amblyopia. *Vision Res*, 48(28), 2775-2784. doi: S0042-6989(08)00439-2 [pii]
10.1016/j.visres.2008.09.002
- Masson, G. S., Busetini, C., & Miles, F. A. (1997). Vergence eye movements in response to binocular disparity without depth perception. *Nature*, 389, 283-286.
- Maunsell, J. H., & Van Essen, D. C. (1983). Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. II. Binocular interactions and sensitivity to binocular disparity. *J. Neurophysiol.*, 49, 1148-1167.
- McKee, S. P., & Harrad, R. A. (1993). Fusional suppression in normal and stereoanomalous observers. *Vision Res*, 33(12), 1645-1658. doi: 0042-6989(93)90030-Z [pii]
- McKerral, M., Lachapelle, P., Tremblay, F., Polomeno, R. C., Roy, M. S., Beneish, R., & Lepore, F. (1995). Monocular contribution to the peak time of the binocular pattern visual evoked potential. *Doc Ophthalmol*, 91(2), 181-193.
- McKerral, M., Polomeno, R. C., Lepore, F., & Lachapelle, P. (1999). Can interocular pattern reversal visual evoked potential and motor reaction time differences distinguish anisometric from strabismic amblyopia? *Acta Ophthalmol Scand*, 77(1), 40-44.
- Melmoth, D. R., & Grant, S. (2006). Advantages of binocular vision for the control of reaching and grasping. *Exp Brain Res*, 171(3), 371-388. doi: 10.1007/s00221-005-0273-x
- Mendola, J. D., Conner, I. P., Roy, A., Chan, S. T., Schwartz, T. L., Odom, J. V., & Kwong, K. K. (2005). Voxel-based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia. *Hum Brain Mapp*, 25(2), 222-236. doi: 10.1002/hbm.20109
- Mendola, J. D., Dale, A. M., Fischl, B., Liu, A. K., & Tootell, R. B. (1999). The representation of illusory and real contours in human cortical visual areas revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 19(19), 8560-8572.
- Mitchell, D. E., Howell, E. R., & Keith, C. G. (1983). The effect of minimal occlusion therapy on binocular visual functions in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 24(6), 778-781.
- Mohr, H. M., Mues, H. T., Robol, V., & Sireteanu, R. (2010). Altered mental number line in amblyopia--reduced pseudoneglect corresponds to a decreased bias in number estimation. *Neuropsychologia*, 48(6), 1775-1781. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.02.028
- Movshon, J. A., Eggers, H. M., Gizzi, M. S., Hendrickson, A. E., Kiorpes, L., & Boothe, R. G. (1987). Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. III. Physiological observations. *J Neurosci*, 7(5), 1340-1351.

- Muckli, L., Kiess, S., Tonhausen, N., Singer, W., Goebel, R., & Sireteanu, R. (2006). Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes. *Vision Res*, *46*(4), 506-526. doi: 10.1016/j.visres.2005.10.014
- Narasimhan, S., Harrison, E. R., & Giaschi, D. E. (2012). Quantitative measurement of interocular suppression in children with amblyopia. *Vision Res*, *66*, 1-10. doi: 10.1016/j.visres.2012.06.007
- Norcia, A. M., Hale, J., Pettet, M. W., McKee, S. P., & Harrad, R. A. (2009). Disparity tuning of binocular facilitation and suppression after normal versus abnormal visual development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *50*(3), 1168-1175. doi: iovs.08-2281 [pii] 10.1167/iov.08-2281
- Norcia, A. M., Harrad, R. A., & Brown, R. J. (2000). Changes in cortical activity during suppression in stereoblindness. *Neuroreport*, *11*(5), 1007-1012.
- Ooi, T. L., & He, Z. J. (1999). Binocular rivalry and visual awareness: the role of attention. *Perception*, *28*(5), 551-574.
- Ophthalmology, A. A. o. (2002). Amblyopia, Preferred Practice Pattern. San Francisco: American Academy of Ophthalmology.
- P.E.D.I.G. (2005). Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17. *Acta Ophthalmol* *123*, 437-447.
- Paffen, C. L., & Van der Stigchel, S. (2010). Shifting spatial attention makes you flip: Exogenous visual attention triggers perceptual alternations during binocular rivalry. *Atten Percept Psychophys*, *72*(5), 1237-1243. doi: 10.3758/APP.72.5.1237
- Pardhan, S., & Gilchrist, J. (1992). Binocular contrast summation and inhibition in amblyopia. The influence of the interocular difference on binocular contrast sensitivity. *Doc Ophthalmol*, *82*(3), 239-248.
- Perry, N. W., Jr., Childers, D. G., & McCoy, J. G. (1968). Binocular addition of the visual evoked response at different cortical locations. *Vision Res*, *8*(5), 567-573. doi: 0042-6989(68)90097-7 [pii]
- Petrig, B., Julesz, B., Kropfl, W., Baumgartner, G., & Anliker, M. (1981). Development of stereopsis and cortical binocularity in human infants: electrophysiological evidence. *Science*, *213*(4514), 1402-1405.
- Pierrot-Deseilligny, C., Muri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., Demeret, S., & Rivaud-Pechoux, S. (2003). Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain*, *126*(Pt 6), 1460-1473.
- Plainis, S., Petratou, D., Giannakopoulou, T., Atchison, D. A., & Tsimbaris, M. K. Binocular summation improves performance to defocus-induced blur. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. doi: iovs.10-6545 [pii] 10.1167/iov.10-6545
- Poggio, G. F., & Fischer, B. (1977). Binocular interaction and depth sensitivity in striate and prestriate cortex of behaving rhesus monkey. *J. Neurophysiol.*, *40*, 1392-1405.
- Poggio, G. F., Gonzalez, F., & Krause, F. (1988). Stereoscopic mechanisms in monkey visual cortex: binocular correlation and disparity selectivity. *J. Neurosci.*, *8*, 4531-4550.
- Polat, U., Ma-Naim, T., Belkin, M., & Sagi, D. (2004). Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(17), 6692-6697. doi: 10.1073/pnas.0401200101
- Popple, A. V., & Levi, D. M. (2008). The attentional blink in amblyopia. *J Vis*, *8*(13), 12 11-19. doi: 10.1167/8.13.12

- Pratt-Johnson, J. A., Wee, H. S., & Ellis, S. (1967). Suppression associated with esotropia. *Can J Ophthalmol*, 2(4), 284-291.
- Prince, S. J., Pointon, A. D., Cumming, B. G., & Parker, A. J. (2002). Quantitative analysis of the responses of V1 neurons to horizontal disparity in dynamic random-dot stereograms. *J Neurophysiol*, 87(1), 191-208.
- Roelfsema, P. R., Konig, P., Engel, A. K., Sireteanu, R., & Singer, W. (1994). Reduced synchronization in the visual cortex of cats with strabismic amblyopia. *Eur J Neurosci*, 6(11), 1645-1655.
- Romano, P. E., Romano, J. A., & Puklin, J. E. (1975). Stereoacuity development in children with normal binocular single vision. *Am J Ophthalmol*, 79(6), 966-971.
- Roy, J. P., Komatsu, H., & Wurtz, R. H. (1992). Disparity sensitivity of neurons in monkey extrastriate area MST. *J. Neurosci.*, 12, 2478-2492.
- Sapir, A., d'Avossa, G., McAvoy, M., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2005). Brain signals for spatial attention predict performance in a motion discrimination task. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(49), 17810-17815. doi: 10.1073/pnas.0504678102
- Schmidt, K. E., Singer, W., & Galuske, R. A. (2004). Processing deficits in primary visual cortex of amblyopic cats. *J Neurophysiol*, 91(4), 1661-1671. doi: 10.1152/jn.00878.2003
- Schor, C. M. (1977). Visual stimuli for strabismic suppression. *Perception*, 6(5), 583-593.
- Schroder, J. H., Fries, P., Roelfsema, P. R., Singer, W., & Engel, A. K. (2002). Ocular dominance in extrastriate cortex of strabismic amblyopic cats. *Vision Res*, 42(1), 29-39.
- Secen, J., Culham, J., Ho, C., & Giaschi, D. (2011). Neural correlates of the multiple-object tracking deficit in amblyopia. *Vision Res*, 51(23-24), 2517-2527. doi: 10.1016/j.visres.2011.10.011
- Sengpiel, F., & Blakemore, C. (1996). The neural basis of suppression and amblyopia in strabismus. *Eye (Lond)*, 10 (Pt 2), 250-258. doi: 10.1038/eye.1996.54
- Sengpiel, F., Blakemore, C., Kind, P. C., & Harrad, R. (1994). Interocular suppression in the visual cortex of strabismic cats. *J Neurosci*, 14(11 Pt 2), 6855-6871.
- Sengpiel, F., Jirrmann, K. U., Vorobyov, V., & Eysel, U. T. (2006). Strabismic suppression is mediated by inhibitory interactions in the primary visual cortex. *Cereb Cortex*, 16(12), 1750-1758. doi: 10.1093/cercor/bhj110
- Sharma, V., Levi, D. M., & Klein, S. A. (2000). Undercounting features and missing features: evidence for a high-level deficit in strabismic amblyopia. *Nat Neurosci*, 3(5), 496-501. doi: 10.1038/74872
- Shea, S. L., Aslin, R. N., & McCulloch, D. (1987). Binocular VEP summation in infants and adults with abnormal binocular histories. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28(2), 356-365.
- Simmers, A. J., & Bex, P. J. (2004). The representation of global spatial structure in amblyopia. *Vision Res*, 44(5), 523-533.
- Simmers, A. J., Ledgeway, T., & Hess, R. F. (2005). The influences of visibility and anomalous integration processes on the perception of global spatial form versus motion in human amblyopia. *Vision Res*, 45(4), 449-460. doi: S0042-6989(04)00438-9 [pii] 10.1016/j.visres.2004.08.026
- Simmers, A. J., Ledgeway, T., Hess, R. F., & McGraw, P. V. (2003). Deficits to global motion processing in human amblyopia. *Vision Res*, 43(6), 729-738. doi: S0042698902006843 [pii]

- Simons, K. (1981). Stereoacuity norms in young children. *Arch Ophthalmol*, 99(3), 439-445.
- Singer, W. (1993). Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol*, 55, 349-374. doi: 10.1146/annurev.ph.55.030193.002025
- Singer, W., von Grunau, M., & Rauschecker, J. (1980). Functional amblyopia in kittens with unilateral exotropia. I. Electrophysiological assessment. *Exp Brain Res*, 40(3), 294-304.
- Sireteanu, R. (1982). Human amblyopia: consequence of chronic interocular suppression. *Hum Neurobiol*, 1(1), 31-33.
- Sireteanu, R. (2000). The binocular visual system in amblyopia. *Strabismus*, 8(1), 39-51.
- Skarf, B., Eizenman, M., Katz, L. M., Bachynski, B., & Klein, R. (1993). A new VEP system for studying binocular single vision in human infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 30(4), 237-242.
- Smith, E. L., 3rd, Chino, Y. M., Ni, J., Cheng, H., Crawford, M. L., & Harwerth, R. S. (1997). Residual binocular interactions in the striate cortex of monkeys reared with abnormal binocular vision. *J Neurophysiol*, 78(3), 1353-1362.
- Sokol, S. (1983). Abnormal evoked potential latencies in amblyopia. *Br J Ophthalmol*, 67(5), 310-314.
- Spekreijse, H., van der Tweel, L. H., & Khoe, L. (1971). Electrophysiology and psychophysics of a case of amblyopia. *Vision Res*, 11(10), 1205.
- Spiegel, D. P., Li, J., Hess, R. F., Byblow, W. D., Deng, D., Yu, M., & Thompson, B. (2013). Transcranial direct current stimulation enhances recovery of stereopsis in adults with amblyopia. *Neurotherapeutics*, 10(4), 831-839. doi: 10.1007/s13311-013-0200-y
- Srebro, R. (1978). The visually evoked response. Binocular facilitation and failure when binocular vision is disturbed. *Arch Ophthalmol*, 96(5), 839-844.
- Sterzer, P., & Rees, G. (2008). A neural basis for percept stabilization in binocular rivalry. *J Cogn Neurosci*, 20(3), 389-399. doi: 10.1162/jocn.2008.20039
- Taira, M., Tsutsui, K. I., Jiang, M., Yara, K., & Sakata, H. (2000). Parietal neurons represent surface orientation from the gradient of binocular disparity. *J Neurophysiol*, 83(5), 3140-3146.
- Takemura, A., Inoue, Y., Kawano, K., Quaia, C., & Miles, F. A. (2001). Single-unit activity in cortical area MST associated with disparity-vergence eye movements: evidence for population coding. *J Neurophysiol*, 85(5), 2245-2266.
- Taroyan, N. A., Thiyagesh, S., Vigon, L., Buckley, D., Woodruff, P. W., Young, C., . . . Frisby, J. P. (2004). The effects of ageing on stereopsis. A VEP study. *Doc Ophthalmol*, 108(3), 185-196.
- Theys, T., Pani, P., van Loon, J., Goffin, J., & Janssen, P. (2012). Selectivity for three-dimensional shape and grasping-related activity in the macaque ventral premotor cortex. *J Neurosci*, 32(35), 12038-12050. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1790-12.2012
- Thiel, A., & Sireteanu, R. (2009). Strabismic amblyopes show a bilateral rightward bias in a line bisection task: evidence for a visual attention deficit. *Vision Res*, 49(3), 287-294. doi: 10.1016/j.visres.2008.08.005
- Thompson, J. R., Woodruff, G., Hiscox, F. A., Strong, N., & Minshull, C. (1991). The incidence and prevalence of amblyopia detected in childhood. *Public Health*, 105(6), 455-462.

- Travers, T. A. (1938). Suppression of Vision in Squint and Its Association with Retinal Correspondence and Amblyopia. *Br J Ophthalmol*, 22(10), 577-604.
- Tsao, D. Y., Vanduffel, W., Sasaki, Y., Fize, D., Knutsen, T. A., Mandeville, J. B., . . . Tootell, R. B. (2003). Stereopsis activates V3A and caudal intraparietal areas in macaques and humans. *Neuron*, 39(3), 555-568. doi: S0896627303004598 [pii]
- Tsuchiya, N., Koch, C., Gilroy, L. A., & Blake, R. (2006). Depth of interocular suppression associated with continuous flash suppression, flash suppression, and binocular rivalry. *J Vis*, 6(10), 1068-1078. doi: 10.1167/6.10.6
- Uka, T., & DeAngelis, G. C. (2003). Contribution of middle temporal area to coarse depth discrimination: comparison of neuronal and psychophysical sensitivity. *J Neurosci*, 23(8), 3515-3530. doi: 23/8/3515 [pii]
- Van Balen, A. T., & Henkes, H. E. (1962). Attention and Amblyopia an Electro-Encephalographic Approach to an Ophthalmological Problem. *Br J Ophthalmol*, 46(1), 12-20.
- Vedamurthy, I., Nahum, M., Bavelier, D., & Levi, D. M. (2015). Mechanisms of recovery of visual function in adult amblyopia through a tailored action video game. *Sci Rep*, 5, 8482. doi: 10.1038/srep08482
- Vedamurthy, I., Nahum, M., Huang, S. J., Zheng, F., Bayliss, J., Bavelier, D., & Levi, D. M. (2015). A dichoptic custom-made action video game as a treatment for adult amblyopia. *Vision Res*. doi: 10.1016/j.visres.2015.04.008
- von der Heydt, R., Zhou, H., & Friedman, H. S. (2000). Representation of stereoscopic edges in monkey visual cortex. *Vision Res*, 40(15), 1955-1967. doi: S0042-6989(00)00044-4 [pii]
- von Grunau, M. W. (1982). Comparison of the effects of induced strabismus on binocularity in area 17 and the LS area in the cat. *Brain Res*, 246(2), 325-329.
- von Grunau, M. W., & Rauschecker, J. P. (1983). Natural strabismus in non-Siamese cats: lack of binocularity in the striate cortex. *Exp Brain Res*, 52(2), 307-310.
- Wade, N. J. (1987). On the late invention of the stereoscope. *Perception*, 16(6), 785-818.
- Wang, T., Li, Q., Guo, M., Peng, Y., Li, Q., Qin, W., & Yu, C. (2014). Abnormal functional connectivity density in children with anisometropic amblyopia at resting-state. *Brain Res*, 1563, 41-51. doi: 10.1016/j.brainres.2014.03.015
- Wanger, P., & Nilsson, B. Y. (1978). Visual evoked responses to pattern-reversal stimulation in patients with amblyopia and/or defective binocular functions. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 56(4), 617-627.
- Wanger, P., & Persson, H. E. (1980). Visual evoked responses to pattern-reversal stimulation in childhood amblyopia. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 58(5), 697-706.
- Watanabe, M., Tanaka, H., Uka, T., & Fujita, I. (2002). Disparity-selective neurons in area V4 of macaque monkeys. *J Neurophysiol*, 87(4), 1960-1973. doi: 10.1152/jn.00780.2000
- Weakley, D. R. (1999). The association between anisometropia, amblyopia, and binocularity in the absence of strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 97, 987-1021.
- Westheimer, G. (2004). Center-surround antagonism in spatial vision: retinal or cortical locus? *Vision Res*, 44(21), 2457-2465. doi: 10.1016/j.visres.2004.05.014
- Wheatstone, C. (1838). Contributions to the physiology of vision - Part the first. On some remarkable and hitherto unobserved phenomena of binocular vision. *Philosophical Transactions of The Royal Society*, 128, 371-394.

- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1965). Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol*, 28(6), 1029-1040.
- Williams, C., Northstone, K., Howard, M., Harvey, I., Harrad, R. A., & Sparrow, J. M. (2008). Prevalence and risk factors for common vision problems in children: data from the ALSPAC study. *Br J Ophthalmol*, 92(7), 959-964. doi: 10.1136/bjo.2007.134700
- Windmann, S., Wehrmann, M., Calabrese, P., & Gunturkun, O. (2006). Role of the prefrontal cortex in attentional control over bistable vision. *J Cogn Neurosci*, 18(3), 456-471. doi: 10.1162/089892906775990570
- Wolfe, J. M. (1984). Reversing ocular dominance and suppression in a single flash. *Vision Res*, 24(5), 471-478.
- Wong, E. H., Levi, D. M., & McGraw, P. V. (2001). Is second-order spatial loss in amblyopia explained by the loss of first-order spatial input? *Vision Res*, 41(23), 2951-2960.
- Worth, C. A., & Chevasse, F. B. (1950). *Squint: It's causes, pathology and treatment*. Blakeston.
- Xu, Y., & Chun, M. M. (2009). Selecting and perceiving multiple visual objects. *Trends Cogn Sci*, 13(4), 167-174. doi: 10.1016/j.tics.2009.01.008
- Zhang, B., Bi, H., Sakai, E., Maruko, I., Zheng, J., Smith, E. L., 3rd, & Chino, Y. M. (2005). Rapid plasticity of binocular connections in developing monkey visual cortex (V1). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(25), 9026-9031. doi: 10.1073/pnas.0500280102
- Zhou, J., Clavagnier, S., & Hess, R. F. (2013). Short-term monocular deprivation strengthens the patched eye's contribution to binocular combination. *J Vis*, 13(5). doi: 10.1167/13.5.12
- Zhou, J., Jia, W., Huang, C. B., & Hess, R. F. (2013). The effect of unilateral mean luminance on binocular combination in normal and amblyopic vision. *Sci Rep*, 3, 2012. doi: 10.1038/srep02012
- Zhou, J., McNeal, S., Babu, R. J., Baker, D. H., Bobier, W. R., & Hess, R. F. (2014). Time course of dichoptic masking in normals and suppression in amblyopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55(7), 4098-4104. doi: 10.1167/iovs.14-13969