

Université de Montréal

**Techniques de spectroscopie proche infrarouge et analyses
dans le plan temps-fréquence appliquées à l'évaluation
hémodynamique du très grand prématuré**

par Thierry P. Beausoleil

Département de pharmacologie et physiologie
Institut de génie biomédical
Faculté de médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de M. Sc. A
en Génie Biomédical
option Instrumentation et imagerie biomédicale

Décembre, 2017

© Thierry P. Beausoleil, 2017

Résumé

Ce mémoire est divisé en deux parties principales qui portent sur 1) la spectroscopie proche infrarouge (NIRS) et l'analyse de son signal, et 2) le design et le développement d'une sonde NIRS multimodale destinée à la mesure du métabolisme cérébral chez le nouveau-né. La NIRS repose sur la mesure des propriétés optiques d'un tissu, principalement l'absorption (μ_a) et la diffusion (μ'_s) de la lumière à travers le tissu. Ces propriétés optiques sont par la suite utilisées pour déterminer les concentrations de l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée du tissu. Ces techniques ont un potentiel élevé pour monitorer la santé cérébrale au chevet du nouveau-né.

La première partie du mémoire porte sur la description de techniques NIRS particulièrement utiles pour les applications néonatales. Ces modalités permettent entre autres d'extraire la saturation de l'hémoglobine en oxygène et la perfusion systémique du tissu. Ces paramètres ont été mesurés chez le très grand prématuré et ont permis de démontrer des différences significatives entre des enfants souffrant de complications hémorragiques et des enfants sains contrôles. Ces comparaisons ont été observées à l'aide d'une analyse en ondelettes exploitant le plan temps-fréquence. Alors que le Chapitre 1 détaille le fonctionnement des technologies NIRS et les méthodes d'analyse dans le plan temps-fréquence, les résultats de l'étude chez le très grand prématuré sont décrits dans le Chapitre 2 qui présente la version de l'article soumis à la revue *Scientific Reports* (Nature Publishing Group). Le Chapitre 3 présente une discussion générale sur cette étude et le contenu du Chapitre 1 et 2.

La seconde partie du mémoire (Chapitre 4) porte sur le design et le développement d'une sonde multimodale combinant la NIRS résolue en fréquence et la spectroscopie de corrélation diffuse. La sonde permet la mesure de la saturation de l'hémoglobine cérébrale en oxygène et un indice de flux sanguin cérébral qui servent à dériver un indice du métabolisme cérébral. Cette sonde est destinée au monitoring de la santé cérébrale au chevet du nouveau-né.

Mots-clés : Néonatalogie, imagerie cérébrale, spectroscopie proche infrarouge (NIRS), transformée en ondelettes, prématurité, traitement de signal, hémorragie.

Abstract

This master's thesis is divided into two main sections discussing 1) near infrared spectroscopy (NIRS) techniques and signal analysis, and 2) the design and development of a multimodal NIRS probe to measure cerebral oxygen metabolism in newborns. NIRS is based on the measure of the optical properties of biological tissue, namely the absorption (μ_a) and scattering (μ'_s) coefficients. These coefficients allow the estimation of oxy- and deoxyhemoglobin concentrations in the tissue. These optical techniques have great potential to monitor brain health in neonate at the bedside.

The first part of the master's thesis describes specific NIRS techniques used for neonatal applications. These modalities measure the hemoglobin oxygen saturation and peripheral systemic perfusion. Both parameters have been monitored in extremely preterm infants and showed significant differences in infants with hemorrhages compared to healthy controls. These differences were observed in the time-frequency domain with the use of wavelets analysis. Chapter 1 details the theory behind NIRS and the wavelets time-frequency analysis. The results of the study are presented in Chapter 2, in the form of a manuscript submitted to the *Scientific Reports* (Nature Publishing Group). Chapter 3 proposed a general and extended discussion on the results of the study as well as a return on Chapter 1 and Chapter 2.

The second part of the master's thesis (Chapter 4) details the design and development of a multimodal probe combining frequency-domain NIRS and diffuse correlation spectroscopy. The probe allows the measure of cerebral hemoglobin oxygen saturation and an index of cerebral blood flow. Both of these parameters serve to estimate an index of cerebral oxygen metabolism. The probe was designed for bedside monitoring of brain health in neonate.

Keywords : Neonatology, brain imaging, near infrared spectroscopy (NIRS), continuous wavelet transform, prematurity, signal processing, hemorrhage.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des sigles.....	ix
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xiii
Introduction.....	1
Chapitre 1 : Cadre théorique.....	3
1.1 Principes de la spectroscopie proche infrarouge (NIRS).....	3
1.1.1 Interaction lumière-matière.....	4
1.2 Spectroscopie proche infrarouge.....	8
1.2.1 Spectroscopie en intensité continue.....	8
1.3 Méthodes d'analyse du signal.....	12
1.3.1 Analyse de données par corrélation.....	12
1.3.2 Analyse de données dans le plan temps-fréquence.....	15
1.3.2.2 Spectrogramme.....	20
1.3.2.3 Représentation en ondelettes.....	22
1.3.3 Applications de la décomposition en ondelettes en néonatalogie.....	28
Chapitre 2: Cerebral hemoglobin saturation and peripheral perfusion in extremely premature infants with intraventricular and/or pulmonary hemorrhage in the first 72 hours of life.....	30
2.1 Abstract.....	31
2.2 Introduction.....	31
2.3 Materials and methods.....	34
2.3.1 Patients.....	34

2.3.2 Cerebral NIRS and peripheral oximetry monitoring	34
2.3.3 Data preprocessing.....	35
2.3.4 Data analysis with wavelet decomposition	35
2.3.5 Quantification of wavelet parameters	37
2.3.6 Graphical example of a complete analytic workflow	38
2.3.7 Statistical analysis	40
2.4 Results.....	40
2.4.1 Demographics, echocardiography, blood gas analysis and vital monitoring.....	40
2.4.2 Cerebral NIRS and peripheral oximetry in PH-IVH patients versus healthy controls	44
2.5 Discussion.....	46
2.5.1 Transitional physiology in extremely preterm infants may lead to hemorrhages....	46
2.5.2 Cerebral regional hemoglobin oxygen saturation and capillary oxygen saturation.	48
2.5.3 Cerebral regional hemoglobin oxygen saturation and heart rate	48
2.5.4 Selection of the frequency band.....	49
2.5.5 Recent advances in near infrared spectroscopy	50
2.5.6 Limitations	50
2.6 Conclusion	51
2.7 Acknowledgements.....	52
2.8 Author contribution statement	52
2.9 Declaration of conflicting interests.....	52
2.10 Funding acknowledgements.....	52
Chapitre 3: Discussion et perspectives	53
3.1 Retour sur le protocole d'étude.....	53
3.2 Analyse du signal dans le plan temps-fréquence	54
3.2 Études futures impliquant la NIRS chez l'enfant	54
Chapitre 4: Design et développement d'une sonde optique multimodale	56
4.1 Spectroscopie proche infrarouge résolue en fréquence	57
4.2 Spectroscopie de corrélation diffuse.....	58
4.3 Spectroscopie optique multimodale.....	60

4.4 Description brève du MetaOx.....	62
4.5 Sonde multimodale.....	63
4.5 Limitations et améliorations futures.....	66
Conclusion.....	67
Bibliographie.....	i

Liste des tableaux

Table 1 - Demographic, blood gas values and mean blood pressure variables in patients with a pulmonary (PH) and/or cerebral intraventricular (IVH) hemorrhage and healthy controls (results are expressed as number (%), median and (IQR)).	41
Table 2 - Echoradiographic variables in patients with a pulmonary (PH) and/or cerebral intraventricular (IVH) hemorrhage and healthy controls (results are expressed as number (%), median and (IQR)).	43
Table 3 - Wavelet decomposition parameters (amplitude of the cross-correlation, semblance, gain and coherence) calculated between near infrared spectroscopy (NIRS) cerebral regional hemoglobin oxygen saturation ($CrSO_2$) and peripheral oximetry parameters, including perfusion index (PI), capillary oxygen saturation (SpO_2) and heart rate (HR). For each pair of signals, the percentage of time of significant cross-correlation (W_{xy}), semblance (S_{xy}), gain (H_{xy}) and coherence (R_{xy}^2) between any two signals were summed over the 72 h period (for frequencies < 0.28mHz). Comparisons are provided between patients with a pulmonary (PH) and/or cerebral intraventricular (IVH) hemorrhage and healthy controls (median and (IQR)).	45

Liste des figures

Figure 1 - Parcours des photons dans un milieu diffusant.....	5
Figure 2 - Spectre d'absorption des principaux constituants d'un tissu biologique selon la longueur d'onde [16-18].	6
Figure 3 - Schéma des contributions à l'absorption du faisceau lumineux de l'oxymètre. Le schéma n'est pas à l'échelle afin d'en faciliter la lecture.	11
Figure 4 - Représentation du signal dans le plan temporel, dans le plan fréquentiel et dans le plan temps-fréquence. A) Représentation d'un signal comportant une onde porteuse de fréquence 0.1Hz et une onde secondaire de fréquence 1Hz qui débute au temps 30 sec. La fréquence d'acquisition est de 5Hz. B) Représentation fréquentielle du signal complet qui décrit des pics aux fréquences spécifiques (0.1Hz et 1Hz). C) Spectrogramme du signal utilisant une fenêtre de 10 secondes et une superposition de 5 secondes. D) Transformée en ondelettes continues du signal utilisant l'ondelette de Morlet.	15
Figure 5 - Représentation de la transformée de Fourier fenêtrée, définie par $\phi_\gamma(\omega)$, de la fonction $\phi_\gamma(t)$ centrée au point u . La fenêtre temporelle utilisée est d'une longueur temporelle σ_t et de largeur fréquentielle σ_ω . La Figure est tirée de [46].	20
Figure 6 - Représentation de la transformée en ondelettes continues croisée et de la cohérence de deux signaux. A) Représentation du premier signal comportant une onde porteuse de fréquence 0.1Hz et une onde secondaire de fréquence 1Hz. B) Représentation du second signal comportant une onde porteuse de fréquence 0.3Hz et une onde secondaire de fréquence 1Hz. Pour chacun des signaux, la fréquence d'acquisition est de 5Hz. C) Représentation de la transformée en ondelettes croisées des deux signaux utilisant la fonction mère de Morlet. La zone claire encerclée représente la région où une activité fréquentielle commune est détectée. Les flèches représentent la phase relative entre les signaux. Une flèche dirigée vers la droite signifie que les signaux sont en phase et une flèche dirigée vers la gauche signifie une relation antiphase D) Représentation de la cohérence entre les signaux. Les zones jaunes encerclées représentent les régions où la cohérence entre les signaux est significative.....	25
Figure 7 - Example of the complete analytical workflow in a healthy control (left column) and in an infant with pulmonary (PH) and/or intraventricular hemorrhage (IVH, right column): (a) and (b) depict temporal distributions of near infrared spectroscopy cerebral regional hemoglobin	

oxygen saturation ($CrSO_2$) and peripheral perfusion index (PI) in the first 72 h of life, respectively; (c), (d), (e) and (f) display the amplitude of the cross-correlation, the semblance (anti-phase and in-phase), the amplitude of the transfer function (gain) and the coherence between $CrSO_2$ and PI in the time-frequency space. Regions that are statistically significant are comprised in a black bold contour. A dashed white line indicates the selected low-frequency band of slow and prolonged periods of > 1 h (< 0.28 mHz) used for statistical analysis. Regions outside the cone of influence in which data are not used in the statistical analysis below are not shown. 39

Figure 8 – Modèle 3D des connecteurs optiques pour le branchement aux PMT. 62

Figure 9 - Schéma des assemblages de fibres optiques: a) Assemblage du détecteur DCS, b) Assemblage des détecteurs FD-NIRS c) Assemblages des sources DCS et FD-NIRS. 64

Figure 10 - Modèle 3D de la sonde *Newborn01* (Gauche) et vue du dessous de la sonde (Droite).
..... 65

Liste des sigles

- BFI : Indice de flux sanguin (*blood flow index*)
- CHUSJ : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
- CMRO_{2i} : Taux métabolique de consommation d'oxygène cérébrale
- COI : Cône d'influence (*cone of influence*)
- CrSO₂ : Saturation cérébrale régionale en oxygène
- CW-NIRS : Spectroscopie proche infrarouge en intensité continue (*continuous-wave NIRS*)
- CWT : Transformée en ondelettes continues (*continuous wavelet transform*)
- DCS : Spectroscopie par corrélation diffuse
- DTFT : Transformée de Fourier à temps discret (*discrete time Fourier transform*)
- DWT : Transformée en ondelettes discrètes (*discrete wavelet transform*)
- ECMO : Oxygénation extracorporelle par membrane (*extracorporeal membrane oxygenation*)
- FD-NIRS : Spectroscopie proche infrarouge résolue en fréquence (*frequency domain NIRS*)
- HGB : Hématocrite (*hemoglobin concentration in the blood*)
- HbO : Hémoglobine oxygénée
- HbR : Hémoglobine déoxygénée
- HbT : Concentration d'hémoglobine totale
- HR : Rythme cardiaque (*heart rate*)
- IVH : Hémorragie intraventriculaire (*intraventricular hemorrhage*)
- LVO : Débit du ventricule gauche (*left ventricular output*)
- MBP : Pression artérielle moyenne (*mean blood pressure*)
- MD : Plusieurs distances sources-détecteurs (*multi-distance*)
- MSC : Cohérence de l'amplitude au carré (*magnitude-squared coherence*)
- NIRS : Spectroscopie proche infrarouge (*near infrared spectroscopy*)
- PH : Hémorragie pulmonaire (*pulmonary hemorrhage*)
- PI : Indice de perfusion (*perfusion index*)
- PMT : Tubes photomultiplicateurs (*photomultiplier tubes*)
- RBIQ : Réseau de bio-imagerie du Québec
- RVO : Débit du ventricule droit (*right ventricular output*)
- SD : Une seule distance source-détecteur (*single distance*)

SNR : Ratio signal sur bruit (*signal-to-noise ratio*)

SO₂ : Saturation en oxygène de l'hémoglobine

SpO₂ : Saturation périphérique en oxygène

SVC : Veine cave supérieure (*superior vena cava*)

TnECHO : Échocardiographie néonatale (*targeted neonatal echocardiography*)

WDFT : Transformée de Fourier fenêtrée discrète (*windowed discrete Fourier transform*)

WFT : Transformée de Fourier fenêtrée (*windowed Fourier transform*)

XWT : Transformée en ondelettes continues croisée (*cross-wavelet transform*)

Liste des abréviations

B. Ing. : *Baccalauréat en ingénierie*

e.g. : *Par exemple*

etc. : *Et cætera*

i.e. : *C'est-à-dire*

Inc : *Incorporated*

M. D. : *Docteur en médecine*

n.s. : *non-significant*

Ph. D. : *Philosophiae Doctor*

vs. : *versus*

Je dédie ce mémoire à ma mère

Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de recherche Mathieu Dehaes, Ph.D. pour le temps et le support accordé tout au long de mon projet de maîtrise.

Je remercie également Frédéric Lesage, Ph.D. pour avoir partagé son expertise en matière de spectroscopie proche infrarouge et de m'avoir donné accès aux équipements de son laboratoire, dont des imprimantes 3D, ayant permis de fabriquer le prototype de sonde multimodale FDNIRS-DCS.

Je tiens aussi à remercier Anie Lapointe, M.D. et Marie Janaillac, M.D. pour avoir proposé une collaboration entre nos deux équipes de recherche et pour avoir effectué les mesures chez les nouveau-nés très grands prématurés dans l'unité des soins intensifs néonataux du CHU Sainte-Justine.

Je remercie aussi mes collègues de laboratoire Rasheda Chowdhury, Ph.D., Héroïse Auger, M.Sc. et Simon Brais-Brunet, B. Ing. pour leurs conseils lors de l'analyse des données.

Je remercie finalement ma famille, mes amis et tous les participants de l'étude, lesquels ont contribué, à leur manière, à la réussite de ce projet de maîtrise.

Introduction

À l'heure actuelle, de nombreuses modalités d'imagerie, telles que l'ultrason, la tomographie par émission de positrons, les rayons-X ainsi que la résonance magnétique, sont couramment utilisées en milieu hospitalier afin d'effectuer le diagnostic ou le suivi de pathologies ou des signes vitaux de patients. Ces technologies présentent des avantages quant au type d'observations pouvant être effectuées, leur sensibilité, leur résolution et leur accessibilité. L'ultrason, par exemple, inclut une famille de modalités très répandue permettant d'effectuer des mesures anatomiques, comme lors de l'évaluation de la taille de l'ouverture du canal artériel du nouveau-né, et des mesures de débit sanguin, comme dans le cas de l'ultrason doppler [1, 2]. D'un autre côté, les appareils d'imagerie par émission de positrons sont la référence lors de l'évaluation du métabolisme, du débit sanguin et de la perfusion des patients par l'intermédiaire d'agents de contraste radioactifs. L'imagerie par résonance magnétique et les rayons-X sont privilégiés lors de mesures anatomiques des tissus mous et de l'ossature, respectivement [3, 4]. Cependant, malgré le large éventail d'examen pouvant être effectués à l'aide de ces technologies, des facteurs techniques, ergonomiques et monétaires peuvent limiter leur utilisation. Par exemple, l'utilisation de rayonnements ionisants, comme dans le cas des rayons-X et de la tomographie par émission de positrons, limite l'utilisation régulière de ces technologies chez un même patient [5]. D'un point de vue ergonomique et économique, certaines modalités, comme la résonance magnétique, demandent l'utilisation d'équipements volumineux et coûteux nécessitant le déplacement du patient plutôt que de l'appareil. Or, dans le cas de populations à risque comme le nouveau-né prématuré, ce déplacement nécessite plusieurs employés et peut mettre l'enfant encore plus à risque lorsque celui-ci est déjà dans un état instable.

D'autres techniques comme la spectroscopie proche infrarouge (NIRS) présentent des caractéristiques intéressantes quant à son utilisation en clinique. En effet, les technologies NIRS emploient des sources lumineuses non ionisantes [5], permettant une utilisation répétée ou prolongée, et peuvent être conçues de manière à être transportées au chevet du patient. Ces modalités sont principalement employées afin de mesurer les concentrations d'hémoglobine et la saturation en oxygène dans un tissu biologique, par exemple le cerveau [6-8]. Il existe

plusieurs variantes de la NIRS et celles-ci peuvent se distinguer au niveau du type d'illumination. Par exemple, les 3 types d'illumination employées en recherche néonatale sont la NIRS résolue en fréquence (FD-NIRS), la NIRS résolue en temps (TD-NIRS) et la NIRS à intensité continue (CW-NIRS). Une autre technique appelée la spectroscopie de corrélation diffuse (DCS) permet la mesure d'un indice de flux sanguin du tissu. En combinant FD-NIRS et DCS par exemple, il est possible de dériver un indice de consommation en oxygène ($CMRO_{2i}$) [9, 10]. Cette technique sera brièvement décrite dans le cadre du design et du développement d'une sonde optique permettant la mesure simultanée de ces deux types de spectroscopie.

Le présent travail porte sur l'utilisation de ces modalités NIRS dans le cadre de l'étude de la santé cérébrale chez le nouveau-né à risque. Plus particulièrement, une population de très grands prématurés, c'est-à-dire des nouveau-nés ayant moins de 28 semaines de gestation, a été étudiée à l'aide de la CW-NIRS et de l'oxymétrie de perfusion périphérique durant les 72 premières heures de vie.

Un second volet de ce travail porte sur les méthodes d'analyses des signaux mesurés à l'aide de ces technologies optiques. L'analyse temporelle du signal à partir de corrélations linéaires sera utilisée pour déterminer la relation entre le signal NIRS et d'autres signaux acquis simultanément, incluant l'indice de perfusion (PI), la saturation périphérique en oxygène (SpO_2), la pression sanguine moyenne et le rythme cardiaque (HR). Ces analyses seront par la suite étendues de telle sorte à exploiter leur contenu fréquentiel pour décomposer les signaux dans le plan temps-fréquence. Ces analyses seront appliquées aux données acquises chez le très grand prématuré mentionnées ci-haut.

Le mémoire est divisé en quatre chapitres. Le Chapitre 1 présente les bases théoriques de la NIRS utilisée pour l'étude du très grand prématuré et des méthodes d'analyses dans le plan temps-fréquence. Le Chapitre 2 prend la forme d'un article soumis pour publication dans la revue *Scientific Reports* (facteur d'impact 4.259 en 2016). Certains résultats de cette étude ont également été présentés sous forme d'affiche au 32^{ème} Congrès de la recherche du CHU Sainte-Justine et à la Journée scientifique du Réseau de bio-imagerie du Québec (RBIQ) en 2016 et 2017. Le Chapitre 3 présente un retour sur le projet ainsi qu'une discussion générale. Finalement, le Chapitre 4 porte sur le développement d'une sonde multimodale combinant les modalités FD-NIRS et DCS.

Chapitre 1 : Cadre théorique

1.1 Principes de la spectroscopie proche infrarouge (NIRS)

La spectroscopie proche infrarouge (aussi appelée spectroscopie optique diffuse) s'appuie sur la comparaison de deux faisceaux lumineux, soit le faisceau incident et le faisceau ayant parcouru le milieu. Cette technique d'imagerie, lorsqu'utilisée chez l'humain, permet d'évaluer les propriétés optiques du milieu de manière non invasive. La géométrie du milieu reflète le type de mesure effectuée; lors d'une mesure en transmittance, la source lumineuse est positionnée sur le même axe que le détecteur, de part et d'autre du milieu imagé, par exemple avec l'oxymètre de pouls utilisé depuis plus de 40 ans. Tandis que pour une mesure en réflectance, la source et le détecteur sont désaxés et posés sur la même surface du milieu sondé.

La spectroscopie par transmittance est couramment utilisée en milieu hospitalier afin d'évaluer la saturation en oxygène artérielle par l'intermédiaire de l'oxymétrie de pouls. Cependant, le fort caractère diffusif des tissus biologiques limite l'utilisation de cette famille de spectroscopies à l'analyse d'échantillons relativement peu profonds. En particulier, cette limitation est due au principe même de la NIRS, i.e. de l'absorption de la lumière dans le tissu. Plus le parcours des photons dans le tissu est long, plus le photon est susceptible d'être absorbé. Ainsi, la quantité de lumière résultante au détecteur ne sera pas suffisante pour estimer les propriétés optiques du milieu.

La spectroscopie par réflectance, quant à elle, exploite la forte diffusivité du milieu pour faciliter la détection des photons incidents vers la surface du milieu. Ce type de spectroscopie, souvent exploité lors de l'étude de tissus avec une composante de profondeur comme le cerveau, peut avoir recours à une instrumentation plus sophistiquée permettant l'évaluation de caractéristiques, telles que la phase, l'intensité, le temps de vol ou l'autocorrélation, des faisceaux lumineux.

Chacune des modalités spectroscopiques s'appuie sur des modèles théoriques d'interaction lumière-matière et de propagation des photons dans les tissus biologiques afin d'estimer les propriétés optiques du milieu. Le modèle le plus simple et le plus commun est celui de la loi de Beer-Lambert qui est décrite à la section suivante.

1.1.1 Interaction lumière-matière

Afin de caractériser la propagation de la lumière dans un tissu biologique, plusieurs modèles ont été élaborés. Parmi ceux-ci, le modèle le plus simple consiste à supposer que l'atténuation de la lumière n'est due qu'à l'absorption des photons et que les propriétés du milieu sont constantes dans le temps. Ces deux hypothèses sont à la base de la loi de Beer-Lambert qui décrit l'atténuation exponentielle de la lumière après son passage dans un milieu absorbant. La loi de Beer-Lambert peut s'appliquer à la fois en transmittance et en réflectance et est décrite par l'expression suivante [5, 11]:

$$I(h) = I_0 e^{-\int_0^h \mu_a(x) dx} \quad (1)$$

où $I_0 \triangleq I(h = 0)$ est l'intensité lumineuse incidente à la longueur d'onde λ , μ_a est le coefficient d'absorption du milieu et h est l'épaisseur du milieu, c'est-à-dire la distance séparant la source du détecteur. Dans le cas d'un milieu homogène, c'est-à-dire lorsque les propriétés du milieu sont constantes dans l'espace, il est possible d'écrire :

$$I(h) = I_0 e^{-\mu_a(\lambda) h} \quad (2)$$

Dans le cas de propagation de la lumière dans un tissu biologique, la diffusion joue un rôle important sur le parcours des photons. En effet, la présence de multiples diffuseurs affecte le parcours des photons dans le milieu. La Figure 1 présente les parcours et interactions potentiels des photons traversant un milieu diffusant [5, 12]. Avant de pénétrer un milieu turbide, un faisceau lumineux incident subit une réflexion spéculaire partielle à l'interface de ce dernier. Comme le milieu turbide et son environnement ont des indices de réfraction différents, les photons non réfléchis seront réfractés, avec un angle variant avec leur longueur d'onde, lors de leur entrée dans le milieu. Dans le milieu, plusieurs événements d'absorption et de diffusion modifieront la direction du photon et l'intensité globale du faisceau. Selon le point de sortie et le temps de vol des photons dans le milieu, leurs parcours seront qualifiés de transmission balistique, de diffusion en transmittance et de diffusion en réflectance. La transmission balistique représente les photons ne subissant aucune ou peu d'interaction. On parle de diffusion en transmittance lorsque les photons transmis du côté opposé à l'illumination ne sont plus

cohérents. La diffusion en réflectance s'observe lorsque les photons transmis du même côté de l'illumination perdent de leur cohérence.

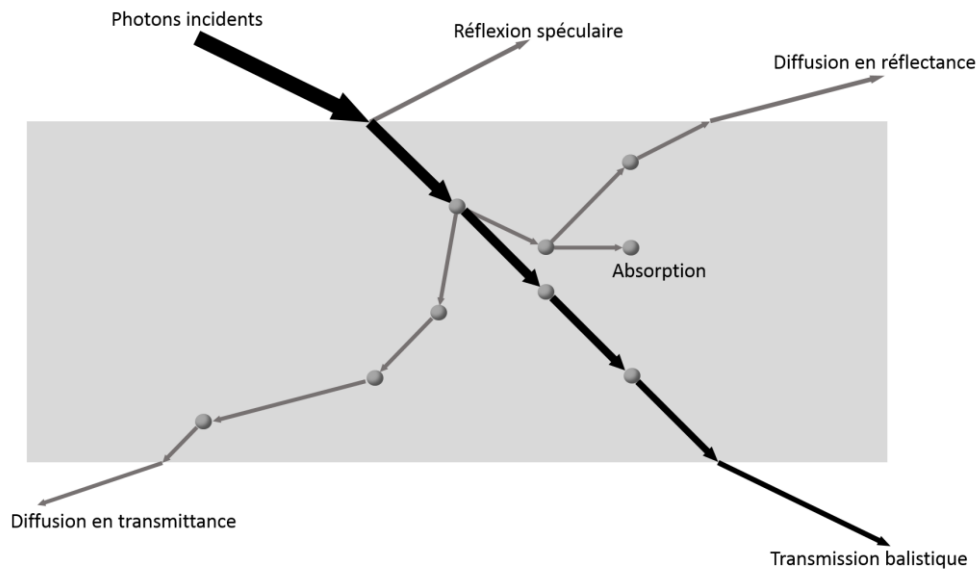


Figure 1 - Parcours des photons dans un milieu diffusant.

En se basant sur l'hypothèse initiale que les propriétés du milieu demeurent constantes au cours de la mesure, il est possible de généraliser la loi de Beer-Lambert afin d'y inclure les effets de la diffusion des photons qui se propagent dans un milieu semi-infini [13] par l'expression suivante:

$$I(h, \lambda) = I_0(\lambda) e^{-B(\lambda) \mu_a(\lambda) h} \quad (3)$$

où B est le coefficient de diffusion du parcours des photons qui est défini à partir de μ_a et du coefficient de dispersion (μ_s).

À partir de cette relation généralisée, il est possible d'estimer μ_a en supposant μ_s connu à partir de données de la littérature. L'absorption peut par la suite être employée afin d'évaluer la concentration des chromophores du milieu, tels l'hémoglobine oxygénée (HbO) et l'hémoglobine désoxygénée (HbR). Les concentrations d'hémoglobine sont d'intérêt majeur pour évaluer la viabilité d'un tissu et permettent de dériver la saturation en oxygène de l'hémoglobine (SO₂) en prenant le ratio entre HbO et la concentration totale de l'hémoglobine HbT = HbO + HbR. Lorsque plusieurs molécules qui absorbent la lumière sont présentes dans

un milieu, le coefficient d'absorption total du milieu peut être exprimé comme une combinaison linéaire de ces constituants tels que [14, 15] :

$$\mu_a(\lambda) = \sum_n \alpha_n^\lambda c_n = \frac{1}{\log(e)} \sum_n \epsilon_n^\lambda c_n \quad (4)$$

où ϵ_n^λ , α_n^λ et c_n sont respectivement l'extinction molaire, l'absorptivité molaire et la concentration du n -ième chromophore (ou absorbeur). La linéarité de cette relation permet d'évaluer la concentration des différents constituants du milieu en employant autant de longueurs d'onde que de chromophores. Un choix judicieux de longueurs d'onde permet à la fois de sonder en profondeur le milieu et de limiter les erreurs dues à l'interférence croisée des signaux (*cross-talk*).

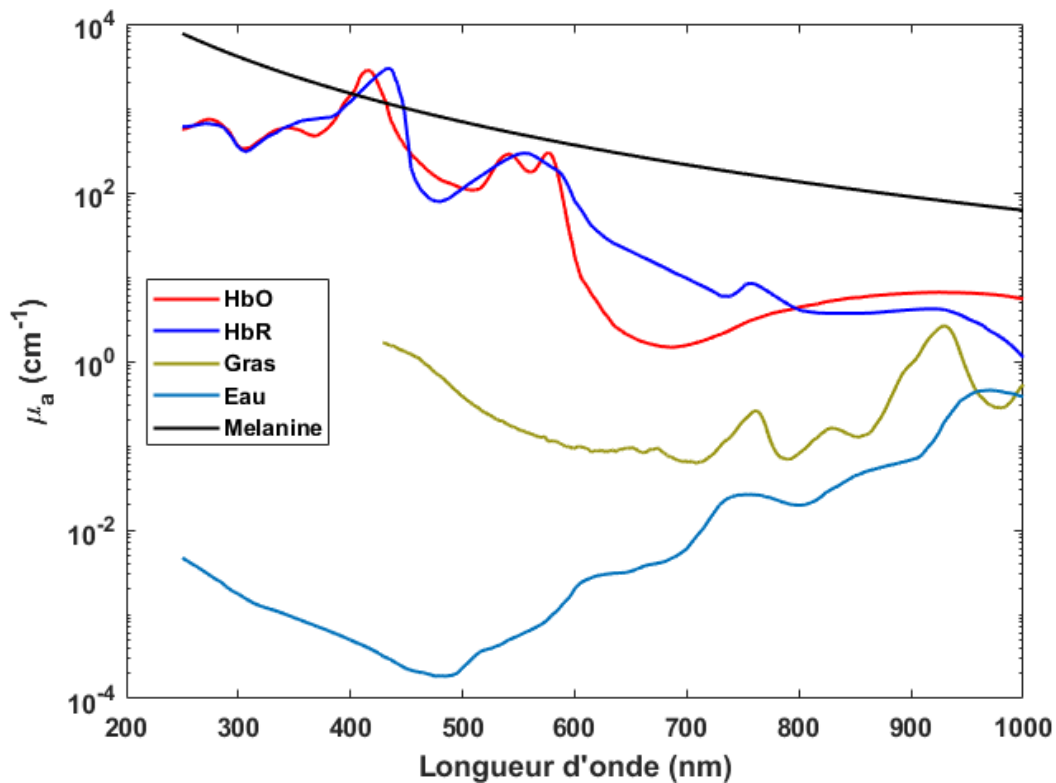


Figure 2 - Spectre d'absorption des principaux constituants d'un tissu biologique selon la longueur d'onde [16-18].

Dans le cas de l'étude de la saturation de l'hémoglobine en oxygène reflétant l'oxygénation du tissu, la fenêtre spectrale contenant les longueurs d'onde entre 600 et 900 nm est privilégiée.

Cette fenêtre spectrale, appelée le proche infrarouge, est d'intérêt pour les mesures chez le nouveau-né, car les puissances optiques associées à ces longueurs d'onde sont de très faible intensité et sont non ionisantes. Ces longueurs d'onde peuvent ainsi être appliquées au tissu sans causer un dépôt important d'énergie et ainsi sans danger de brûlure. Le proche infrarouge est aussi privilégié pour les applications néonatales puisque les chromophores principaux d'un tissu biologique à ces longueurs d'onde sont précisément HbO et HbR (en excluant la mélanine). Ainsi, l'effet des gras et le l'eau peut être minimisé lorsque l'estimation des propriétés optiques n'est réalisée qu'avec quelques longueurs d'onde (e.g. 2). La Figure 2 décrit le spectre d'absorption des principales molécules d'un tissu biologique dans la bande spectrale qui regroupe les longueurs d'onde du proche infrarouge. Dans le cerveau, la contribution au signal NIRS des constituants autres que l'eau et l'hémoglobine est minimale dans le proche infrarouge [19-22]. Par exemple, la mélanine se retrouve principalement dans la couche superficielle de la peau, i.e. l'épiderme, et sa contribution au signal NIRS peut être négligée [23].

La présence d'un point isobestique de l'hémoglobine, c'est-à-dire un point où HbO et HbR ont le même coefficient d'absorption, facilite le discernement de leurs contributions lorsque les longueurs d'onde choisies se retrouvent de parts et autres de celui-ci [12]. Dans cette fenêtre thérapeutique, les coefficients d'absorption pour n longueurs d'onde permettent d'évaluer la concentration de HbO, HbR et de l'eau en inversant le système suivant [24] :

$$\begin{bmatrix} \mu_a(\lambda_1) \\ \vdots \\ \mu_a(\lambda_n) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \epsilon_{HbO}^{\lambda_1} & \epsilon_{HbR}^{\lambda_1} & \epsilon_{H_2O}^{\lambda_1} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \epsilon_{HbO}^{\lambda_n} & \epsilon_{HbR}^{\lambda_n} & \epsilon_{H_2O}^{\lambda_n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_{HbO} \\ C_{HbR} \\ C_{H_2O} \end{bmatrix} \quad (5)$$

où c représente les concentrations des chromophores. La méthodologie utilisée pour mesurer ces concentrations et l'oxygénation du tissu est décrite à la section suivante.

1.2 Spectroscopie proche infrarouge

Il existe une variété d'indices ou de paramètres physiologiques pouvant être extraits à l'aide de la NIRS, tel que le débit sanguin, les concentrations d'hémoglobine et la saturation en oxygène de l'hémoglobine du milieu. Pour ce faire, différentes techniques exploitant les modèles de propagation de la lumière dans un tissu biologique ont été élaborées. Chacune de ces méthodes présente des caractéristiques distinctes vis-à-vis le signal optique émis, le coût de l'appareillage nécessaire et le type de mesure effectuée, soit relative ou absolue. Dans le cas des applications néonatales actuelles, ces techniques d'illumination proche infrarouge peuvent être regroupées en trois catégories : 1) la spectroscopie en intensité continue, 2) la spectroscopie résolue en fréquence et 3) la spectroscopie résolue temporellement. Dans le cadre de ce travail, seules les spectroscopies en intensité continue et résolue en fréquence ont été utilisées. La section suivante décrit le fonctionnement de la spectroscopie en intensité continue. La spectroscopie résolue en fréquence, quant à elle, est décrite au Chapitre 4 afin de mettre en contexte le développement de la sonde.

1.2.1 Spectroscopie en intensité continue

La spectroscopie proche infrarouge en intensité continue (CW-NIRS, pour *continuous-wave near infrared spectroscopy*) en transmittance et en réflectance est une technique abordable et répandue en bio-imagerie [25]. Elle est par exemple employée dans le domaine hospitalier sous la forme de l'oxymètre de pouls, mesurant le rythme cardiaque, la pression sanguine et la saturation périphérique en oxygène artériel ou encore sous la forme d'un oxymètre cérébral mesurant la saturation en oxygène cérébral.

Cette famille de modalités emploie des sources lumineuses à intensité continue et mesure l'atténuation de la lumière lors de son passage dans le milieu afin d'évaluer les changements de densité optique. Selon la configuration de l'appareil, il est possible d'estimer les variations ou la valeur absolue de l'absorption μ_a lorsque la valeur de μ'_s est fixée comme on l'a vu dans l'équation de Beer-Lambert généralisée. Typiquement, l'utilisation d'une seule distance source-détecteur permet l'évaluation relative de μ_a tandis que plusieurs distances permettent une mesure absolue [13, 26]. Les mesures relatives et absolues de μ_a permettent respectivement de retrouver les variations des concentrations d'hémoglobine et les concentrations absolues de celle

-ci. Les méthodes employant plusieurs distances source-détecteur emploient l'approximation de l'équation de diffusion des photons dans le milieu afin d'estimer les propriétés optiques et la concentration des chromophores [5, 12, 15, 26]. L'équation de diffusion est définie par

$$\frac{1}{v} \frac{\partial \phi(\vec{r}, t)}{\partial t} + \mu_a \phi(\vec{r}, t) - D \nabla^2 \phi(\vec{r}, t) = Q(\vec{r}, t) \quad (6)$$

où $\phi(\vec{r}, t)$ est le flux lumineux au point \vec{r} et au temps t , $D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)}$ est le coefficient de diffusion et $Q(\vec{r}, t)$ est le terme source. Comme le but de cette section est de décrire le fonctionnement des techniques CW-NIRS, le développement complet de l'équation de diffusion n'a pas été présenté et peut se retrouver dans la littérature [5, 12].

En posant les hypothèses que le tissu sondé peut être représenté comme un milieu semi-infini, que la diffusion est constante dans le temps, que le libre parcours moyen $\frac{1}{\mu'_s}$ est beaucoup plus petit que la distance entre la source-détecteur et que $\mu_a \ll \mu'_s$, il est possible de dériver une solution de l'équation de diffusion sous la forme de la réflectance $R(d, \lambda, t)$ [27] :

$$R(d, \lambda, t) = \frac{\sqrt{3\mu_a(\lambda, t)\mu'_s(\lambda)}}{2\pi d^2 \mu'_s(\lambda)} e^{-d\sqrt{3\mu_a(\lambda, t)\mu'_s(\lambda)}} \quad (7)$$

où d est la distance entre la source et le détecteur. Il est également possible de réécrire la relation (7) à l'aide de l'atténuation $A(d, \lambda, t) = -\log(R(d, \lambda, t))$ [15] tel que

$$\frac{\partial A(d, \lambda, t)}{\partial d} = \frac{1}{\ln(10)} \left(\sqrt{3\mu_a(\lambda, t)\mu'_s(\lambda)} + \frac{2}{d} \right) \quad (8)$$

Selon l'appareil utilisé lors de la prise de mesure, comme le INVOS5100C (Medtronic, Dublin, Irlande) ou le NIRO300 (Hamamatsu photonics, Hamamatsu, Japon), des modélisations différentes de la dépendance à la longueur d'onde de μ'_s sont utilisées. Par exemple, dans le cas du NIRO300, la relation $\mu'_s = k(1 - h\lambda)$, où la pondération h est définie comme étant $6.3 \cdot 10^{-4} \text{ nm}^{-1}$, est employée [27] tandis que d'autres appareils ont recours à des valeurs tabulées [15]. En injectant la valeur de μ'_s dans (9), il est possible de dériver le coefficient d'absorption par

$$\mu_a(\lambda, t) = \frac{1}{3\mu'_s} \left(\ln(10) \frac{\partial A(d, \lambda, t)}{\partial d} - 2 \frac{\ln(d_2/d_1)}{d_2 - d_1} \right)^2 \quad (9)$$

où d_1 et d_2 sont les distances séparant la source des deux détecteurs. En utilisant deux longueurs d'onde, la définition du coefficient d'absorption (3) et en supposant que la séparation entre les détecteurs est beaucoup plus petite que les séparations source-détecteurs, il est possible d'écrire la relation [15, 28]

$$\begin{bmatrix} \mu_a(\lambda_1, t) \\ \mu_a(\lambda_2, t) \end{bmatrix} = \ln(10) \begin{bmatrix} \alpha_{HbO}^{\lambda_1} & \alpha_{HbR}^{\lambda_1} \\ \alpha_{HbO}^{\lambda_2} & \alpha_{HbR}^{\lambda_2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_{HbO} \\ C_{HbR} \end{bmatrix} \quad (10)$$

où α est l'absorptivité molaire. Contrairement à la méthode conventionnelle d'une seule distance source-détecteur présentée ci-haut, cette méthodologie permet de retrouver les valeurs absolues de HbO et HbR. À l'aide des concentrations HbO et HbR, la valeur absolue de la saturation en oxygène devient $SO_2 = \frac{C_{HbO}}{C_{HbO} + C_{HbR}}$ [12, 15].

1.2.1.1 Oxymètre de pouls et indice de perfusion

L'estimation des concentrations d'hémoglobine à l'aide de l'oxymètre de pouls est identique à celle proposée ci-haut via la loi de Beer-Lambert.

L'indice de perfusion (PI) quant à lui peut aussi être obtenu à l'aide de l'oxymétrie [29]. L'indice de perfusion est défini comme étant le ratio entre la partie pulsatile (AC) et la partie non pulsatile (DC) du signal lumineux mesuré au détecteur [30]. La Figure 3 présente un modèle des contributions à l'absorption de la lumière lors de son passage dans un milieu biologique, comme le doigt d'un patient. Les composantes DC à l'absorption sont définies comme étant la combinaison de l'absorption par le sang veineux et artériel ainsi que par les autres tissus, les os par exemple [31]. La composante AC, est définie comme étant les variations de l'absorption causées par les changements du volume sanguin artériel à chaque pulse cardiaque [31, 32]. Il est à noter que cette définition est basée sur hypothèse que le volume sanguin veineux demeure constant et que les variations de volume sont causées par les contractions cardiaques [31].

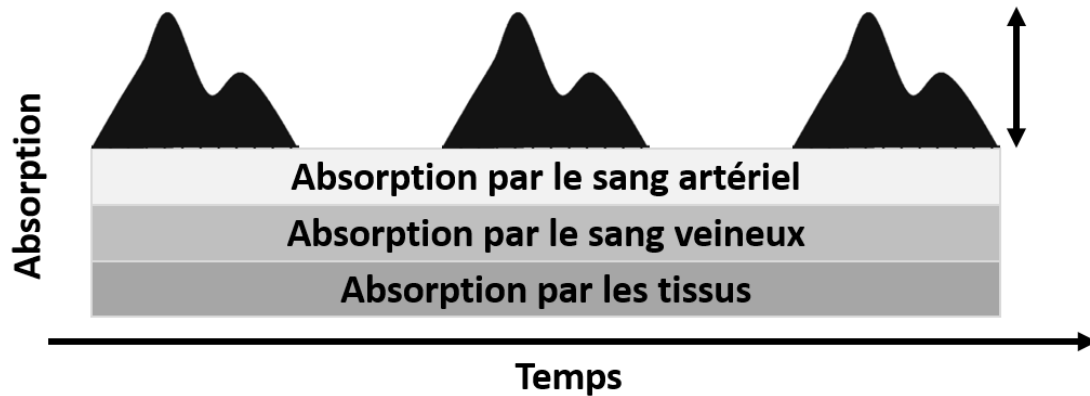


Figure 3 - Schéma des contributions à l'absorption du faisceau lumineux de l'oxymètre. Le schéma n'est pas à l'échelle afin d'en faciliter la lecture.

Il est possible d'écrire PI sous la forme [32]:

$$PI = \frac{AC}{DC} \cdot 100\% \quad (11)$$

Cet indice a été utilisé dans plusieurs études de physiologie néonatale pour le suivi de la perfusion systémique, par exemple en présence d'une maladie cardiaque congénitale [33] ou d'un faible débit de la veine cave supérieure [34]. Chez le nouveau-né à terme, le PI a été corrélé avec le débit du ventricule gauche [35].

1.2.1.2 Sommaire

En conclusion, la NIRS permet entre autres de mesurer les concentrations d'hémoglobine, la saturation en oxygène de l'hémoglobine et la perfusion d'un tissu. Individuellement, chacun de ces paramètres révèle des informations physiologiques pouvant être interprétées par le clinicien pour évaluer la santé du patient. Cependant, l'étude des relations entre ces paramètres physiologiques peut également fournir des informations quant à l'état de santé du patient, surtout dans des conditions pathologiques où les signaux sont altérés. Par exemple, la relation entre la pression sanguine et le débit sanguin cérébral, parfois estimé à l'aide de la saturation en oxygène [36] ou la différence des hémoglobines $HbD = c_{HbO} - c_{HbR}$ [37, 38], permet d'évaluer l'autorégulation cérébrale du patient. Plusieurs techniques d'analyse du signal ont été utilisées pour quantifier ce type de relation et ainsi améliorer la compréhension des mécanismes

physiologiques associés aux altérations causées par une pathologie. La section suivante présente certaine de ces méthodes.

1.3 Méthodes d'analyse du signal

Il existe plusieurs méthodes afin de représenter un signal et d'en extraire des caractéristiques intrinsèques telles que l'amplitude, la phase ou les fréquences d'oscillation [39]. Ces paramètres peuvent indiquer des altérations physiologiques. Par exemple, l'amplitude de la pression artérielle peut révéler des épisodes d'hypotension chez le prématuré. L'hypotension chez le prématuré a souvent été associée à l'hémorragie pulmonaire [40]. Aussi, le contenu fréquentiel d'un signal peut être utilisé pour séparer les contributions physiologiques de la respiration, du rythme cardiaque ou des ondes de Mayer qui peuvent affecter le signal détecté [41].

Il est également possible d'établir des relations entre deux signaux distincts incluant des relations de similitude, de différence, de phase ou d'influence. Cette analyse peut être réalisée par l'intermédiaire de la fonction de transfert. Par exemple, des études ont utilisé cette méthodologie pour rapporter des corrélations linéaires entre PI et le débit de la veine cave supérieure (SVC, pour *superior vena cava*) [34]. D'autres études ont calculé la fonction de transfert entre les signaux NIRS et la pression artérielle pour l'étude de l'autorégulation cérébrale chez le nouveau-né [36, 37].

Cette section décrit les méthodes qui ont été utilisées pour analyser les signaux CW-NIRS et d'oxymétrie périphérique enregistrés chez les enfants extrêmement prématurés (article soumis au Chapitre 2). En particulier, des méthodes de corrélations temporelles sont présentées avant de passer aux méthodes de décomposition par ondelettes dans le plan temps-fréquence.

1.3.1 Analyse de données par corrélation

Les analyses de données présentées dans cette section ont été utilisées pour caractériser la population de très grands prématurés étudiés à l'aide de mesures simultanées en NIRS et oxymétrie périphérique. Cette section décrit brièvement les méthodes et résultats qui sont rapportées dans un manuscrit publié dans la revue *European Journal of Pediatrics* (facteur d'impact 1.921 en 2016) [42].

Une première approche permettant de quantifier la relation existant entre deux signaux est d'évaluer la corrélation entre ceux-ci par l'intermédiaire d'un coefficient de corrélation. Un coefficient de corrélation est une mesure de la relation entre deux variables [39]. Le coefficient de corrélation de Pearson permet d'évaluer la dépendance linéaire entre les signaux X et Y [39, 43] tel que :

$$\rho(X, Y) = \frac{E[(X - \mu_X)(Y - \mu_Y)]}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (12)$$

Où $E[...]$ est l'espérance mathématique, μ_X est la moyenne et σ_X est l'écart-type du signal X . Le coefficient $\rho(X, Y)$ varie entre -1 et 1. D'autres coefficients de corrélation peuvent être utilisés lorsque les signaux ne peuvent être liés par une fonction linéaire. Par exemple, la corrélation de Spearman quantifie si les deux variables peuvent être liées par une fonction monotone [44].

Dans le cadre de ce travail, la corrélation de Pearson a initialement été employée afin d'étudier les relations potentielles entre PI, CrSO₂ et les débits sanguins du ventricule gauche (LVO, pour *left ventricular output*) et droit (RVO, pour *right ventricular output*) chez une population de très grands prématurés dans les premières 72 h de vie [42]. La description démographique et les critères d'inclusion et d'exclusion de la population sont décrits au chapitre suivant (section 2.3.1). Le protocole expérimental incluait une évaluation des débits sanguins cardiaques par ultrason (TnECHO, pour *targeted neonatal echocardiography*) à 6, 24, 48 et 72 heures de vie. Les corrélations pour chacune de ces plages ont donc été évaluées séparément. De plus, comme les paramètres CrSO₂ et PI étaient respectivement mesurés aux 30 et 5 secondes, ceux-ci étaient moyennés sur une heure autour des mesures TnECHO, c'est-à-dire 30 minutes avant et 30 minutes après.

Aucune corrélation entre SO₂, LVO et RVO n'a été observée en considérant l'ensemble des données TnECHO disponibles. Pour le PI, des corrélations avec RVO ($\rho = 0.57$) et le flux SVC ($\rho = 0.74$) étaient respectivement observées à 6 et 48 heures de vie. Cependant, lorsque le débit cardiaque était faible, c'est-à-dire lorsque LVO ou RVO était inférieur à 150 mL/kg/min, des corrélations en PI et RVO étaient observées à 6 heures ($\rho = 0.68$) et 24 ($\rho = 0.92$) de vie.

L'absence de corrélations à travers la durée totale d'observation (i.e. à 6, 24, 48 et 72h) pourrait être causée par l'amélioration du tonus vasculaire des nouveau-nés au cours de leurs premiers jours de vie. En effet, la circulation transitoire des nouveau-nés lors de leurs premières heures de vie pourrait être la cause de la variabilité des mesures [45].

Bien que cette étude ait permis d'établir des relations entre les faibles débits cardiaques et la perfusion, celle-ci présente des limitations. Premièrement, la faible taille de l'échantillon (N=20) peut partiellement expliquer l'absence de corrélation entre SO_2 , le PI et les débits cardiaques. Cette analyse était aussi limitée par le faible nombre d'évaluations des débits sanguins cardiaques (quatre fois en 72 h) alors que les signaux NIRS et PI ont été continûment enregistrés durant cette période.

Finalement, l'évaluation de la corrélation entre deux signaux ne permet pas de quantifier des caractéristiques comme le déphasage ou le contenu fréquentiel commun entre ceux-ci. Ces propriétés peuvent cependant être quantifiées à l'aide de techniques de décomposition du signal dans le plan temps-fréquence [39, 46]. L'utilité de ces techniques pour des enregistrements continus a motivé les développements méthodologiques présentés à la section suivante.

1.3.2 Analyse de données dans le plan temps-fréquence

Comme mentionné précédemment, il existe différentes approches pour représenter un signal. La Figure 4 montre 4 représentations spécifiques, soit (A) une représentation temporelle, (B) une représentation fréquentielle par transformée de Fourier, (C) une représentation temps-fréquence par spectrogramme et (D) une représentation temps-fréquence par transformée en ondelettes.

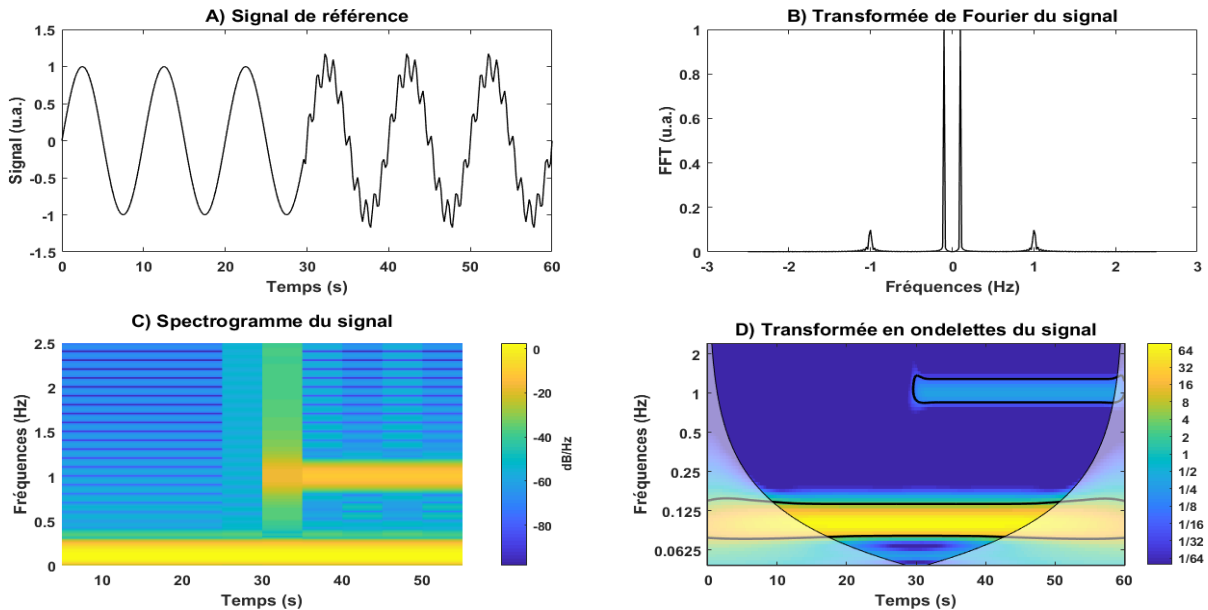


Figure 4 - Représentation du signal dans le plan temporel, dans le plan fréquentiel et dans le plan temps-fréquence. A) Représentation d'un signal comportant une onde porteuse de fréquence 0.1Hz et une onde secondaire de fréquence 1Hz qui débute au temps 30 sec. La fréquence d'acquisition est de 5Hz. B) Représentation fréquentielle du signal complet qui décrit des pics aux fréquences spécifiques (0.1Hz et 1Hz). C) Spectrogramme du signal utilisant une fenêtre de 10 secondes et une superposition de 5 secondes. D) Transformée en ondelettes continues du signal utilisant l'ondelette de Morlet.

Afin de représenter ou décrire adéquatement un signal, les caractéristiques de ce dernier doivent être prises en compte. Premièrement, un signal peut être déterministe ou stochastique [39, 47]. Un signal déterministe est un signal pouvant être défini en tout point à l'aide, par exemple, d'une fonction connue. Un signal stochastique ne peut être défini à l'aide d'une fonction connue et sa valeur en chaque point est aléatoire [39]. Dans le cas de l'exemple à la Figure 4, le signal utilisé est déterministe et est complètement décrit par la fonction :

$$x(t) = \sin(2\pi f_1 t) + u(t - 30) \sin(2\pi f_2 t) \quad (13)$$

où $f_1 = 0.1 \text{ Hz}$, $f_2 = 1 \text{ Hz}$ et $u(t - 30)$ est la fonction échelon unité centrée à 30 secondes. Deuxièmement, la stationnarité du signal est à considérer lors de la représentation de ce dernier. Un signal strictement stationnaire est un signal dont l'ensemble des propriétés statistiques sont invariantes dans le temps [39, 47]. Un signal stationnaire X au sens large est défini comme étant un signal ayant une valeur moyenne (μ_X) constante dans le temps et une autocorrélation (R_{XX}) ne dépendant que du délai τ tel que [39, 47]:

$$E[X(t)] = \mu_X \quad (14)$$

$$E[X(t)X(t - \tau)] = R_{XX}(\tau) \quad (15)$$

où $E[\dots]$ est l'espérance mathématique.

La Figure 4A montre une représentation temporelle, laquelle fournit des informations sur l'amplitude du signal en chaque point temporel. Par exemple, on peut définir un signal comme une somme de fonctions sinusoïdales de périodes de 1 et 10 secondes. Cependant, comme le montre la Figure 4A, seule la somme des amplitudes des deux fonctions est disponible pour décrire le signal résultant. La description des périodes et amplitudes des fonctions individuelles n'est pas explicitement disponible. La représentation temporelle est ainsi limitée par l'absence d'information concernant la période et l'amplitude des signaux individuels constituant le signal total mesuré. Par ailleurs, il est possible de représenter le signal dans l'espace des fréquences à l'aide de la transformée de Fourier [47] et ainsi contourner ces limitations.

La Figure 4B montre une représentation fréquentielle du signal de la Figure 4A à l'aide de la transformée de Fourier. Comme on le remarque, cet outil permet de représenter les fréquences intrinsèques au signal alors que la représentation temporelle ne le permet pas. Cette représentation peut être utile afin de distinguer les différentes composantes fréquentielles d'un signal pour extraire des informations d'intérêt telles que les périodes et les amplitudes des signaux ou d'éliminer du bruit [39, 47]. Par exemple, si les informations recherchées sont des oscillations lentes et qu'un signal parasite de haute fréquence est également mesuré, il est possible d'appliquer un filtre ne laissant passer que les basses fréquences pour éliminer le bruit. Bien que cette représentation permette de contourner les limitations de la représentation

temporelle, les informations relatives à l'évolution du signal ou encore aux moments d'apparition de certaines composantes ne sont pas explicitement disponibles [46]. Par exemple, dans le cas de la Figure 4A, le signal de période 1 seconde n'apparaît qu'après 30 secondes de mesure. Lorsque l'on observe la représentation fréquentielle (Figure 4B), cette information n'est pas disponible.

Afin d'obtenir les caractéristiques temporelles et fréquentielles de signaux, des techniques de décomposition du signal dans le plan temps-fréquence ont été élaborées. Ces méthodes permettent entre autres l'évaluation qualitative et quantitative des changements du contenu fréquentiel en séparant le signal d'origine en segments plus courts sur lesquels une analyse fréquentielle peut être effectuée [48]. Par exemple, en observant les différences entre le contenu fréquentiel de chaque segment, il est possible d'évaluer le moment d'apparition et la période de chacune des fonctions constituant le signal. La Figure 4C et la Figure 4D présentent deux exemples de cette technique. En Figure 4C, on calcule le spectrogramme qui divise le signal en intervalles réguliers [48, 49]. Comme on peut l'observer, le spectrogramme présenté sépare le signal en segments de 10 secondes, lesquelles recouvrent les segments voisins sur 5 secondes, et applique une transformée de Fourier sur chacun d'eux. Les spectres ainsi calculés sont alors accolés pour représenter l'évolution du contenu fréquentiel sur la durée complète du signal d'origine. Les bandes jaunes représentent les fonctions constituant le signal d'origine. Contrairement à la représentation fréquentielle simple, le moment d'apparition de la fonction de période 1 seconde est disponible.

Pour la Figure 4D, on décompose le signal à l'aide de la transformée en ondelettes continues qui utilise un type de fenêtrage dynamique pour explorer les différentes bandes de fréquences disponibles [50, 51]. Comme à la Figure 4C, il est possible d'observer des bandes jaunes autour des fréquences 0.1 Hz et 1Hz, lesquelles représentent les fonctions constituant le signal de la Figure 4A. La zone en transparence représente les moments où les effets de bord de la transformée sont non négligeables. La transformée en ondelettes se distingue du spectrogramme par son utilisation complète du signal pour sa représentation temps-fréquence, c'est-à-dire qu'elle ne divise pas le signal d'origine en sous-segments. De plus, cette représentation ne fait pas d'hypothèse quant à la stationnarité du signal d'origine [50]. Les sous-sections suivantes

présentent en détail les outils mathématiques qui ont été implémentés pour obtenir les représentations graphiques présentées à la Figure 4.

1.3.2.1 Transformée de Fourier

La transformée de Fourier est une méthode permettant de représenter un signal temporel comme une somme de fonctions sinusoïdales de période connue. Dans le cas d'un signal temporel périodique et continu, il est possible de le représenter sous la forme d'une série de Fourier par [39, 52]

$$x(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} a_n e^{\frac{in2\pi t}{T_0}} \quad (16)$$

où $i = \sqrt{-1}$, T_0 est la période fondamentale et a_n est le coefficient d'amplitude de la nième fonction sinusoïdale. La période fondamentale est définie comme étant la période la plus petite sur laquelle le signal est périodique.

La validité de cette représentation n'est cependant garantie que si la fonction $x(t)$ respecte les conditions de Dirichlet : 1) $x(t)$ a un nombre fini de discontinuités, 2) $x(t)$ a un nombre fini d'extrema et 3) $x(t)$ est absolument intégrable, c'est-à-dire $\int_{-\infty}^{\infty} |x(t)| dt < \infty$ [39, 52].

Dans le cas d'un signal ayant un support fini $x(t)$, ne pouvant pas être parfaitement périodique, il est également possible de calculer une représentation en série de Fourier en répétant le signal avec une période T_0 [39, 52].

Les coefficients a_n de la série de Fourier sont définis par :

$$a_n = \frac{1}{T_0} \int_{-\frac{T_0}{2}}^{\frac{T_0}{2}} x_{T_0}(t) e^{-in\omega_0 t} dt \quad (17)$$

où $x_{T_0}(t)$ est la version répétée de $x(t)$ et $\omega_0 = \frac{2\pi}{T_0}$. Or, comme $x_{T_0}(t) = x(t)$ pour $|t| < \frac{T_0}{2}$ et que $x(t) = 0$ hors de cet intervalle de temps, il est possible d'écrire

$$a_n = \frac{1}{T_0} \int_{-\frac{T_0}{2}}^{\frac{T_0}{2}} x_{T_0}(t) e^{-in\omega_0 t} dt = \frac{1}{T_0} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) e^{-in\omega_0 t} dt \quad (18)$$

En posant $X(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)e^{-i\omega t} dt$, il est possible d'écrire

$$a_n = \frac{1}{T_0} X(n\omega_0) \quad (19)$$

$$x_{T_0}(t) = \frac{1}{2\pi} \sum_{n=-\infty}^{\infty} X(n\omega_0) e^{in\omega_0 t} \omega_0 \quad (20)$$

En faisant tendre la période T_0 vers l'infini, c'est-à-dire lorsque ω_0 devient infinitésimale, la relation (20) devient

$$x(t) = \lim_{T_0 \rightarrow \infty} x_{T_0}(t) = \lim_{\Delta\omega \rightarrow 0} \frac{1}{2\pi} \sum_{n=-\infty}^{\infty} X(n\Delta\omega) e^{in\Delta\omega t} \Delta\omega \quad (21)$$

Le terme de droite de la relation précédente peut être interprétée comme étant l'aire sous la courbe de la fonction $X(\omega)e^{i\omega t}$ [39, 53]. Il est alors possible de définir la transformé de Fourier $X(\omega)$ et la transformée de Fourier inverse comme étant [39, 52]:

$$X(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)e^{-i\omega t} dt \quad (22)$$

$$x(t) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} X(\omega)e^{i\omega t} d\omega \quad (23)$$

De façon analogue à la transformée de Fourier pour un signal temporel continu, il est possible d'évaluer la transformée de Fourier pour un signal à temps discret $x[n]$, où n est l'indice temporel. La transformée de Fourier à temps discret (DTFT, pour *discrete-time Fourier transform*) et sa transformée inverse sont définis par [39, 47]:

$$X(\Omega) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x[n]e^{-i\Omega n} \quad (24)$$

$$x[n] = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} X(\Omega)e^{i\Omega n} d\Omega \quad (25)$$

où Ω est la fréquence. Cette représentation d'un signal dans le domaine des fréquences par la transformée de Fourier est illustrée à la Figure 4B. Comme discuté plus haut, cette représentation permet d'évaluer le contenu fréquentiel d'un signal, mais ne spécifie pas les moments

d'apparition ou de disparition des fréquences au signal complet. Une extension de la transformée de Fourier du signal complet est décrite à la section suivante.

1.3.2.2 Spectrogramme

Tel qu'illustré à la Figure 4C, le spectrogramme permet une représentation du signal dans le plan temps-fréquence. Cette méthode consiste à diviser le signal initial en segments plus courts et d'effectuer l'analyse de Fourier sur chacun de ces segments. Les transformées de Fourier des segments sont ensuite accolées les unes à la suite des autres afin de représenter l'évolution du contenu fréquentiel du signal dans le temps [46].

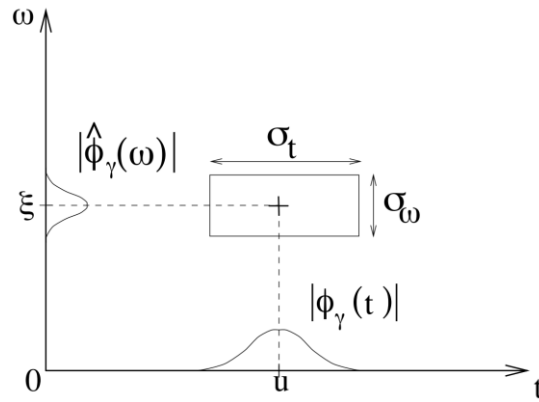


Figure 5 - Représentation de la transformée de Fourier fenêtrée, définie par $\hat{\phi}_\gamma(\omega)$, de la fonction $\phi_\gamma(t)$ centrée au point u . La fenêtre temporelle utilisée est d'une longueur temporelle σ_t et de largeur fréquentielle σ_ω . La Figure est tirée de [46].

La Figure 5 décrit la construction du spectrogramme dans le plan temps (axe des x , variable t) et fréquence (axe des y , variable ω). En particulier, on décrit une fenêtre (boîte) centrée au point (u, ξ) de longueur σ_t et largeur σ_ω . La fenêtre ainsi définie correspond aux bornes temporelles pour lesquelles la transformée de Fourier du signal est calculée. En balayant la fenêtre le long de l'axe temporel et en répétant cette opération, on obtient ainsi des transformées « localisées » dans le temps. Cette construction correspond à la convolution d'une fonction « fenêtre » temporelle au signal lors du calcul du spectre au point u . Cette méthode permet de définir la transformée de Fourier fenêtrée (WFT, pour *windowed Fourier transform*) comme suit [54] :

$$WFT(u, \xi) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)g(t - u)e^{-i\xi t} dt \quad (26)$$

où $f(t)$ est le signal temporel, $g(t - u)$ est la fonction fenêtre symétrique centrée au temps u et à la fréquence ξ [49]. Dans le cas de signaux discrets, comme dans le cas d'enregistrements numériques, la transformée de Fourier fenêtrée discrète (WDFT, pour *windowed discrete Fourier transform*) prend la forme

$$WDFT[m, l] = \sum_{n=0}^{N-1} f[n]g[n - m]e^{-\frac{i2\pi ln}{N}} \quad (27)$$

où $f[n]$ est le signal temporel de support N (échantillonnage) au point n , $g[n - m]$ est la fonction fenêtre symétrique centrée au point m et à la fréquence l [46]. Le fenêtrage temporel apporte une limitation à cette approche. En effet, comme la plage de fréquences disponibles lors du calcul d'une transformée de Fourier discrète est directement liée au nombre de points supportant le signal, l'utilisation de segments plus courts pour décrire le signal affecte la bande spectrale ainsi que la résolution fréquentielle [48]. Dans le cas d'un fenêtrage temporel uniforme, comme illustré à la Figure 5, il est possible de relier l'étalement temporel σ_t et fréquentiel σ_ω de la WFT à l'aide d'un rectangle d'Heisenberg où l'aire $\sigma_t\sigma_\omega$ respecte la relation [46]

$$\sigma_t\sigma_\omega \geq \frac{1}{2} \quad (28)$$

Comme mentionné précédemment pour l'exemple de la Figure 4C, un fenêtrage temporel de 10 secondes avec un recouvrement entre les segments voisins de 5 secondes a été sélectionné pour calculer le spectrogramme. Le support du signal total était de 60 secondes et on peut remarquer que la résolution fréquentielle est de 0.3 Hz, représentée par la largeur des bandes jaunes du spectrogramme autour des fréquences connues de 0.1 Hz et 1 Hz.

Ainsi, le choix de la fenêtre pour le calcul du spectrogramme affecte le spectre obtenu et doit être effectué avec soin [48]. Pour limiter l'effet du choix de la fenêtre sur la représentation

spectrale du signal, on peut décomposer le signal en composantes continues à l'aide de l'ondelette continue, décrite à la section suivante.

1.3.2.3 Représentation en ondelettes

La Figure 4D correspond à une représentation en ondelettes continues. Comme on peut le constater, sa représentation est plus fine temporellement en fréquence que celle du spectrogramme. Ceci est principalement dû à l'application d'une fonction continue, appelée ondelette mère, en remplacement de la fonction fenêtre sinusoïdale.

Il existe deux grandes familles de transformations en ondelettes, soit la transformée en ondelettes continues (CWT, pour *continuous wavelet transform*) et la transformée en ondelettes discrètes (DWT, pour *discrete wavelet transform*), lesquelles ont des domaines d'application différents. Par exemple, la DWT effectue une discrétisation fréquentielle plus grossière que la CWT et est privilégiée lors de la compression d'image [55, 56]. D'un autre côté, l'échantillonnage fréquentiel plus fin de la CWT est privilégié lors de l'analyse de signaux dans le plan temps-fréquence [46, 57].

1.3.2.3.1 Transformée en ondelettes continues

La transformée en ondelettes continues représente un autre type de méthodes d'analyse dans le plan temps-fréquence. Contrairement au spectrogramme, lequel est basé sur la transformée de Fourier utilisant des fonctions mères sinusoïdales, la CWT emploie une autre famille de fonction: les ondelettes. Une ondelette est définie comme une fonction intégrable, de moyenne nulle, étant localisée dans les domaines temporel et fréquentiel [58]. Il existe une grande variété d'ondelettes mères ψ_0 pouvant être employées comme base pour la décomposition d'un signal ou sa représentation dans cette base. Chacune de ces ondelettes mères présente des caractéristiques spécifiques incluant la forme, la largeur temporelle et la largeur spectrale.

Les ondelettes mères peuvent être définies dans l'espace des nombres réels ou complexes. Une ondelette complexe, comme dans le cas de l'ondelette complexe de Morlet ou Paul, permet de retrouver des informations relatives à la phase du signal ainsi qu'aux variations de son intensité [57]. D'un autre côté, les fonctions mères réelles, comme l'ondelette de Haar, n'évaluent que les variations d'amplitude du signal. Ainsi, celles-ci sont adaptées à la détection d'extrema ou

de discontinuités [55]. En effet, dans le cas de la transformée en ondelettes réelles, les coefficients $W^x(n, s)$, définis plus bas, de la transformée représentent une mesure de la variation de l'amplitude de x autour du point temporel n [46]. En combinant cette caractéristique avec la discontinuité de l'ondelette de Haar ou aux variations d'amplitude abruptes des ondelettes de Daubechies, des filtres permettant la détection de contour peuvent être développés [55].

La largeur de l'ondelette, quant à elle, reflète la résolution temporelle et fréquentielle de l'ondelette. Les résolutions sont inversement proportionnelles. En particulier, une fonction mère ayant un large support temporel présente une grande résolution fréquentielle tandis qu'une fonction ayant un petit support temporel aura une meilleure résolution dans ce domaine [46, 57]. Encore une fois, le choix de l'ondelette mère, principalement au niveau de son support temporel, doit être basé sur le type d'information recherchée, c'est-à-dire l'information focalisée sur la localisation spectrale ou temporelle.

Pour ce qui est de la forme de la fonction mère, celle-ci devrait être choisie afin de refléter le type d'oscillations présentes dans le signal. Par exemple, les ondelettes de Haar ou de Daubechies présentent des variations rapides et abruptes en amplitude [55]. Cette caractéristique facilite leur utilisation dans le cas de signaux présentant des comportements similaires.

D'un point de vue conceptuel, la transformée en ondelettes continues peut être représentée comme l'application successive de filtres passe-bandes centrés autour des fréquences d'intérêt [36, 59]. Ce filtrage est effectué par convolution du signal d'origine à des versions étirées ou comprimées de l'ondelette mère. Ce changement d'échelle temporelle de la fonction mère ψ_0 se fait par la modification du paramètre d'échelle s . Ainsi, la CWT d'un signal $x(n)$ est définie par [60]

$$W^x(n, s) = \sqrt{\frac{\delta t}{s}} \sum_{n'=1}^N x_{n'} \psi_0 \left[(n' - n) \frac{\delta t}{s} \right] \quad (29)$$

où n est l'index temporel et δt est le taux d'échantillonnage. Cependant, comme la fonction mère ψ_0 possède un certain support temporel, la CWT est affectée par des effets de bord aux extrémités du signal. La zone où les effets de bord sont considérés comme non négligeables est

nommée le cône d'influence (COI, pour *cone of influence*) [57]. À la Figure 4D, on remarque le cône d'influence illustré par la région en transparence. À l'instar de l'analyse de Fourier, il est possible de définir le spectre de puissance de la transformé $|W^x(n, s)|^2$ ainsi que sa phase locale $\Delta\phi_x(n, s) = \tan^{-1}\left(\frac{Im(W^x)}{Re(W^x)}\right)$ [36]. Le spectre de puissance représente l'amplitude de signaux de chaque fréquence contribuant au signal total pour tout point temporel. La phase représente l'endroit dans l'oscillation au moment de la mesure.

1.3.2.2 Transformée en ondelettes croisée

En plus de décomposer le signal dans une base d'ondelettes pour bénéficier de la résolution temporelle et fréquentielle du signal, la CWT peut également être employée afin d'établir la relation entre deux signaux temporels distincts. En effet, de façon similaire à l'analyse de Fourier, il est possible d'évaluer le spectre conjoint de deux signaux $x(n)$ et $y(n)$ à l'aide de la transformée en ondelettes continues croisée (XWT, pour *cross-wavelet transform*) [60]

$$W^{xy}(n, s) = W^x W^{y*} \quad (30)$$

où W^x et W^y sont respectivement les transformées en ondelettes continues des signaux $x(n)$ et $y(n)$. Tout comme la CWT, il est possible d'évaluer le spectre de puissance conjoint $|W^{xy}(n, s)|^2$ ainsi que la phase relative entre les signaux $\Delta\phi_{xy}(n, s) = \tan^{-1}\left(\frac{Im(W^{xy})}{Re(W^{xy})}\right)$ [61]. La phase, variant de 0 à 2π , peut également être représentée sous la forme de la semblance en prenant son cosinus, tel que [59, 61]

$$S_{xy}(n, s) = \cos(\Delta\phi_{xy}) \quad (31)$$

La semblance varie entre -1 et 1. Une valeur de semblance s'approchant de -1 indique que les signaux sont en antiphase alors qu'une valeur près de 1 indique que les signaux sont en phase [59, 61].

La Figure 6 montre un exemple de l'application de la transformée en ondelettes continues croisée. La Figure 6A et B présentent les signaux temporels utilisés pour cet exemple. Le signal A est la somme de deux fonctions sinusoïdales ayant des périodes de 1 et 10 secondes. Le signal B est également de fonctions sinusoïdales, mais celles-ci sont de périodes 3 et 10 secondes. La

Figure 6C présente le résultat la transformation en ondelettes croisée. La zone claire encadrée représente la région où une activité fréquentielle commune est détectée. Les flèches représentent la phase relative entre les signaux. Une flèche dirigée vers la droite signifie que les signaux sont en phase et une flèche dirigée vers la gauche signifie une relation antiphase. Tout comme la CWT de signaux individuels, la transformée croisée présente également un COI. La Figure 6D représente la cohérence entre les signaux A et B, notion définie dans la prochaine section.

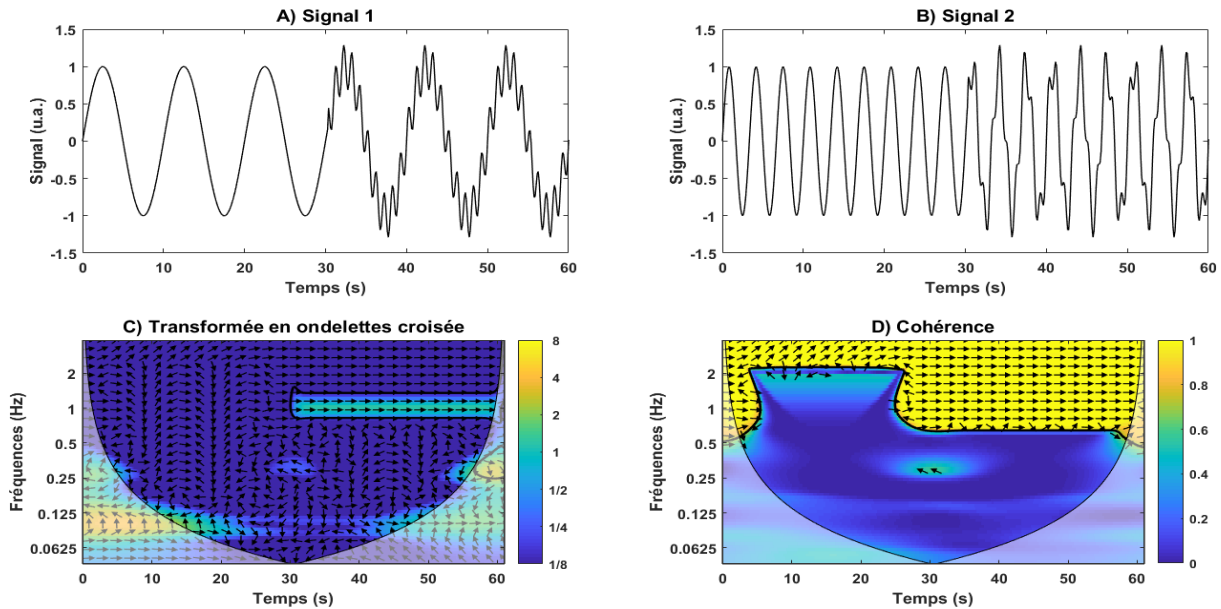


Figure 6 - Représentation de la transformée en ondelettes continues croisée et de la cohérence de deux signaux. A) Représentation du premier signal comportant une onde porteuse de fréquence 0.1Hz et une onde secondaire de fréquence 1Hz. B) Représentation du second signal comportant une onde porteuse de fréquence 0.3Hz et une onde secondaire de fréquence 1Hz. Pour chacun des signaux, la fréquence d'acquisition est de 5Hz. C) Représentation de la transformée en ondelettes croisées des deux signaux utilisant la fonction mère de Morlet. La zone claire encadrée représente la région où une activité fréquentielle commune est détectée. Les flèches représentent la phase relative entre les signaux. Une flèche dirigée vers la droite signifie que les signaux sont en phase et une flèche dirigée vers la gauche signifie une relation antiphase D) Représentation de la cohérence entre les signaux. Les zones jaunes encadrées représentent les régions où la cohérence entre les signaux est significative.

1.3.2.3 Fonction de transfert de la transformée en ondelettes continues croisée

L'analyse de signaux à l'aide de la fonction de transfert permet de fournir une représentation algébrique des signaux dans le domaine des fréquences à l'aide d'une fonction linéaire invariante dans le temps. Cette analyse est utilisée pour plusieurs applications, dont l'étude de l'autorégulation cérébrale chez le prématuré à partir d'enregistrements conjoints du débit sanguin cérébral et de la pression sanguine systémique [36, 62].

L'autorégulation cérébrale est la capacité du cerveau à maintenir un débit sanguin constant malgré les variations de la pression sanguine [63]. Lorsque l'autorégulation est considérée comme « normale », il ne devrait pas avoir de corrélation entre le débit sanguin et la pression artérielle moyenne. Ainsi, l'analyse de ces indices hémodynamiques dans le domaine temps-fréquences permet de quantifier les relations pouvant exister entre eux pour l'ensemble des fréquences [36, 64].

Ainsi, à l'instar de l'analyse de Fourier, il est possible de décrire la fonction de transfert $H_{xy}(n, s)$ à partir des spectres conjoints, représentés par la transformée en ondelettes continues croisée par l'expression suivante

$$H_{xy}(n, s) = \frac{F \left[\frac{1}{S} W_{xy}(n, s) \right]}{F \left[\frac{1}{S} W_{xx}(n, s) \right]} \quad (32)$$

où W_{xx} est le spectre d'autocorrélation du signal d'entrée x et F est un opérateur de lissage. Le lissage est effectué afin d'éliminer les possibles singularités présentes dans les spectres. Le lissage est effectué à la fois dans le domaine temporel (indice n) et le domaine fréquentiel (indice s) des transformées [65]. Dans ce cas, l'opérateur F peut être défini par

$$F(W) = F_s [F_n [W(n, s)]] \quad (33)$$

Afin de minimiser les distorsions pouvant être causées par le filtre de lissage, différents types de lissages sont nécessaires selon l'ondelette mère employée. Par exemple, dans le cas de l'ondelette de Morlet, le lissage est effectué à l'aide des fonctions F_n et F_s suivantes [60] :

$$F_n(W)|_s = \left(W * c_1 \frac{t^2}{2s^2} \right) \Big|_s \quad (34)$$

$$F_s(W)|_n = (W * c_2 \Pi(0.6 \cdot s)) \Big|_n \quad (35)$$

où c_1 et c_2 sont des constantes de normalisation et Π est une fonction fenêtre carrée de largeur 0.6 sec. Cette représentation permet également de quantifier la relation qu'existe entre les signaux étudiés. En effet, le gain $|H_{xy}(n, s)|$ quantifie la relation en amplitude entre les signaux tandis que la phase $\Delta\Phi_{xy}(n, s) = \tan^{-1} \left(\frac{Im(H_{xy})}{Re(H_{xy})} \right)$ caractérise la relation temporelle [37, 62]. Comme ci-haut, en prenant la semblance de la phase, on peut déterminer si les signaux sont en phase ou en antiphase.

1.3.2.4 Cohérence de la transformée en ondelettes continues croisée

Il est également possible d'évaluer la corrélation ou la synchronie locale des signaux à l'aide de la cohérence. La cohérence est définie de manière similaire à la notion de cohérence de l'amplitude au carré (MSC, pour *magnitude-squared coherence*) présente dans l'analyse de Fourier [51, 62]. La cohérence est définie par l'expression

$$R_{xy}^2(n, s) = \frac{\left| F \left[\frac{1}{S} W_{xy}(n, s) \right] \right|^2}{F \left[\frac{1}{S} |W_x(n, s)|^2 \right] \cdot F \left[\frac{1}{S} |W_y(n, s)|^2 \right]} \quad (36)$$

où F est le même opérateur de lissage que celui décrit à la section précédente [60].

Les niveaux de signifiante (ou signification) statistique de la CWT et de la XWT peuvent être évalués analytiquement [57, 60], ce qui n'est pas le cas pour la cohérence [57]. La signifiante de la cohérence est donc approximée par simulation Monte-Carlo [66]. En effet, afin de valider que le spectre de cohérence obtenu est significatif, ce dernier est comparé à un ensemble de spectres calculés à partir de signaux aléatoires. Selon les méthodes choisies, les signaux aléatoires peuvent être des bruits blancs gaussiens ou encore des signaux basés sur un modèle autorégressif 1 (AR1). L'évaluation de la signifiante de la cohérence est décrite plus en détail dans l'article présenté au Chapitre 2.

La Figure 6D présente le résultat de l'analyse de la cohérence entre les signaux présentés à la Figure 6A et B. Les zones jaunes encerclées représentent les régions où la cohérence entre les signaux est significative. Il est possible de constater que la région principale de cohérence est celle autour de la fréquence commune des signaux, soit 1 Hz. La seconde région de cohérence correspond à une période plus grande que les périodes lentes des deux signaux, c'est-à-dire une période de 15 secondes. Tout comme la CWT et la XWT de signaux, la cohérence présente également un COI.

1.3.3 Applications de la décomposition en ondelettes en néonatalogie

Chez le nouveau-né, l'analyse par spectrogramme et par ondelettes a précédemment été utilisée pour la quantification des fluctuations de l'oxygénation cérébrale et de l'autorégulation cérébrale [36-38, 51]. Par exemple, l'étude de l'autorégulation par spectrogramme a été effectuée en analysant soit la cohérence des signaux [38] ou le gain de la fonction de transfert [37]. L'étude employant la cohérence des signaux utilisait un fenêtrage de 10 minutes et évaluait la cohérence moyenne calculée entre 0 et 0.04 Hz [38]. Des cohérences moyennes supérieures à 0.77 ont été considérées puisqu'elles sont reconnues pour indiquer une défaillance de l'autorégulation cérébrale [38, 67]. Les périodes où l'autorégulation cérébrale faisait défaut ont été associées à des épisodes d'hypotension ainsi qu'à une faible période de gestation et un petit poids à la naissance. L'étude employant le gain de la fonction de transfert, quant à elle, visait à évaluer l'association entre les hémorragies intraventriculaires et les défaillances de l'autorégulation cérébrale [37]. Pour des fenêtres de 10 minutes, la valeur moyenne du gain de la fonction de transfert entre la différence des hémoglobines $HbD = c_{HbO} - c_{HbR}$ est calculée pour des fréquences entre 0.05 Hz et 1 Hz. Le gain calculé pour les faibles fréquences a été associé à la présence d'hémorragies intraventriculaires.

À l'instar du spectrogramme, l'analyse pas transformée en ondelettes a été employée afin de quantifier la relation entre la pression artérielle moyenne (MBP, pour *mean blood pressure*) et l'oxygénation cérébrale [36, 51]. Les deux études emploient la cohérence afin d'évaluer l'autorégulation cérébrale du nouveau-né. Le premier groupe [51] a utilisé la cohérence entre l'oxygénation cérébrale et la MBP pour quantifier l'autorégulation chez le nouveau-né maintenu sous oxygénation extracorporelle par membrane. Lors de cette étude, une corrélation entre une

forte cohérence et le flux d'oxygène a été observée pour des fréquences entre 0.1 Hz et 0.3Hz. Le second groupe [36] a utilisé la cohérence et la fonction de transfert entre l'oxygénation cérébrale et la pression artérielle pour quantifier l'autorégulation du nouveau-né souffrant d'une encéphalopathie hypoxique ischémique. Ce groupe de recherche a observé que de grandes valeurs de gain et de cohérence, pour des fréquences entre 10^{-5} Hz et 10^{-3} Hz, pouvaient être associées à une défaillance de l'autorégulation.

À l'instar des deux dernières études présentées, le chapitre suivant porte sur l'utilisation des ondelettes pour décomposer des signaux. Cette méthode a été appliquée à l'étude de la saturation en oxygène cérébrale et à la perfusion systémique périphérique chez des enfants extrêmement prématurés dans les 72 premières heures de vie. Les signaux de la spectroscopie NIRS et d'oxymétrie sont décomposés en ondelettes continues de Morlet et les paramètres présentés dans cette section visent à mieux comprendre la vulnérabilité aux hémorragies chez le grand prématuré.

Chapitre 2: Cerebral hemoglobin saturation and peripheral perfusion in extremely premature infants with intraventricular and/or pulmonary hemorrhage in the first 72 hours of life

Ce chapitre prend la forme d'un manuscrit soumis pour publication dans la revue *Scientific Reports*. Ce manuscrit présente les résultats d'une étude réalisée au CHU Sainte-Justine (CHUSJ) et portant sur les relations entre SO_2 , PI, SpO_2 et HR chez le très grand prématuré souffrant d'une complication hémorragique. Ce projet, sous la supervision de Mathieu Dehaes est le fruit d'une collaboration fructueuse avec les néonatalogues Anie Lapointe et Marie Janailac. L'étude des corrélations mentionnées dans le chapitre précédent a été récemment publiée [42].

Thierry P. Beausoleil^{1,2}, Marie Janailac³, Keith J. Barrington^{2,3}, Anie Lapointe^{3,*} and Mathieu Dehaes^{2,4,*}

¹Institute of Biomedical Engineering, University of Montreal, Montreal, Canada; ²Research Centre, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada; ³Department of Pediatrics, Division of Neonatology, CHU Sainte-Justine and University of Montreal, Montreal, Canada; ⁴Department of Radiology, Radio-oncology and Nuclear Medicine, University of Montreal, Montreal, Canada.

*Equal contribution as co-senior author.

Corresponding author: Dr. Mathieu Dehaes, PhD, 3175 Côte Sainte-Catherine, Montréal, QC, Canada, H3T 1C5 (mathieu.dehaes@umontreal.ca).

Sources of funding: The authors would like to acknowledge funding from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) grant RGPIN-2015-04672; the *Fonds de Recherche du Québec – Santé* (FRQS) grant 32600 [MD]; and the Mallinckrodt Young Investigator Research Fund [MJ]. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of NSERC and FRQS.

2.1 Abstract

Transitioning physiology increases the risk of pulmonary (PH) and intraventricular (IVH) hemorrhage in extremely premature infants due to immature cardiovascular system. Monitoring of hemodynamics can detect early abnormal circulation that may lead to hemorrhages. We described time-frequency relationships between near infrared spectroscopy cerebral regional hemoglobin oxygen saturation ($CrSO_2$) and preductal peripheral perfusion index (PI), capillary oxygen saturation (SpO_2) and heart rate (HR) in extremely preterm infants in the first 72h of life. Patients were sub-grouped in infants with PH and/or IVH ($N_H=8$) and controls ($N_C=11$). Signals were decomposed in wavelets allowing the analysis of localized variations of power. This approach allowed to quantify the percentage of time of significant cross-correlation, semblance, gain (transfer function analysis) and coherence between two signals. Very-low frequencies ($<0.28\text{mHz}$) were analyzed as slow and prolonged periods of impaired circulation are considered more detrimental than transient fluctuations. Cross-correlation in $CrSO_2$ with PI , SpO_2 and HR as well as gain between $CrSO_2$ and PI were significantly lower in PH-IVH infants while in-phase and anti-phase semblance between $CrSO_2$ and HR were significantly higher and lower, respectively, in PH-IVH infants compared to controls. These differences may better reflect the vulnerability to hemorrhages observed during the transitioning physiology than traditional approaches.

2.2 Introduction

Extremely premature infants born <28 weeks of gestation are at higher risk of hemodynamic instability after birth due to their immature cardiovascular system and transitioning circulatory physiology.[45] Normal birth is marked by a decrease in pulmonary vascular resistance following lung expansion and by an increased in systemic vascular resistance due to transition from fetal to neonatal circulation.[68] In the extremely preterm infant, this transition differs due to several factors. Particularly, the cardiovascular system is immature and the specific maturational processes are not completed. The immature left ventricle has to face an increased afterload following the interruption of fetal circulation.[69, 70] These physiological changes increase the risk of hypotension and low systemic blood flow, which may lead to insufficient oxygen delivery and tissue oxygenation.[71] These alterations in hemodynamics early after birth

may result in complications often associated with prematurity, i.e. cerebral intraventricular and pulmonary hemorrhages as well as later adverse neurodevelopmental outcomes.

Cerebral intraventricular hemorrhage (IVH) occurs in about 30% of preterm infants born ≤ 28 weeks of gestation[72] and pulmonary hemorrhage (PH), which refers to hemorrhagic pulmonary edema,[73] has an incidence of around 10%.[72] These hemorrhagic complications occur mainly in the first 72 hours of life and are associated with a wide spectrum of short- and long-term adverse neonatal outcomes. In particular, IVH can lead to post-hemorrhagic ventricular dilatation, the need for ventricular reservoir or shunt and white matter injury.[74, 75] Severe IVH has also been related to cerebral palsy, epilepsy, learning disability, and visual and hearing impairments.[74, 76] On the other hand, PH is often associated death, hypotension and severe respiratory distress syndrome[40] in the acute phase, severe bronchopulmonary dysplasia, and reduced pulmonary function in the long-term.[77] Neonates who develop either or both IVH and PH have been reported to have more sensory and motor problems as well as cognitive impairments compared to healthy or term infants.[70, 77]

Despite recent advances in monitoring techniques used in the neonatal intensive care unit (NICU), the identification of extremely preterm infants who will develop IVH and/or PH is challenging. Clinical signs currently monitored for detection of hemodynamic compromise are mean blood pressure (*MBP*), heart rate (*HR*) and peripheral capillary oxygen saturation (*SpO₂*). However, they provide limited information on systemic blood flow and organ perfusion.[78] The recent increase in the use of targeted neonatal echocardiography (TnECHO) by neonatologists provides additional information on cardiac outputs, cardiac function, direction of shunts and patency of ductus arteriosus (PDA). However, it does not provide continuous information as it is limited to specific time-point assessments.[1] Accurate and real-time monitoring of blood flow and perfusion is highly needed to better identify and recognize abnormal circulation in the extremely preterm infant early in life.

In the last decade, several studies have used conventional near infrared spectroscopy (NIRS) as a non-invasive continuous bedside evaluation of cerebral regional hemoglobin oxygen saturation (*CrSO₂*).[79] In extremely preterm infants, associations between low *CrSO₂* and IVH,[80-82] ventricular dilation[80, 83] and respiratory distress syndrome have been described.[84] Low *CrSO₂* was also associated with brain injuries, poorer neurodevelopmental

outcomes and higher mortality[85] in this population.[64, 86-88] While $CrSO_2$ is not a direct measure of blood flow or perfusion, these studies have demonstrated the high potential of NIRS for continuous brain monitoring in extremely preterm infants. Also, pulse oximetry was used to derive peripheral perfusion through the measure of the ratio between pulsatile and non-pulsatile signals.[32] This ratio refers to the peripheral perfusion index (PI). This parameter has been described in extremely,[34, 42, 89] very[90-92] or moderate to late[90, 93] preterm infants and healthy term newborns.[33, 35] While this technique showed signals variability, PI has the potential to monitor systemic blood perfusion in the extremely preterm infant.

Both NIRS $CrSO_2$ and PI signals are displayed in real-time on device screen and are useful in the clinic to detect fast fluctuations and very low values. Previous studies have proposed methods to analyze the hemodynamic signals based on the statistical stationarity of the signals.[37, 38, 94] However, in normal or pathological conditions, it is thought that human hemodynamic physiology is non-stationary.[50, 59] In addition, it was proposed that slow and prolonged periods of impaired blood flow are considered more detrimental than transient fast fluctuations.[95] In contrast to stationary methods, continuous wavelet analysis allows the decomposition and analysis of non-stationary signals at different time-scales.[36, 57] This approach can be used to provide common power of two signals in the time-frequency space by deriving parameters such as cross-correlation, phase, gain (transfer function analysis)[64] and coherence.[60]

In a previous study in extremely preterm infants, we used temporal analysis between $CrSO_2$ and preductal PI to describe correlations with low cardiac output states in the first 72h of life.[42] Here, we aimed to describe time-frequency relationships between NIRS $CrSO_2$ and preductal PI , SpO_2 and HR in extremely preterm infants with hemorrhagic complications (IVH and/or PH). We hypothesized that the proposed time-frequency analysis of NIRS $CrSO_2$ and oximetry data can better describe and identify preterm infants who will develop hemorrhagic complications in the first 72h of life.

2.3 Materials and methods

2.3.1 Patients

Twenty premature infants born <28 weeks of gestation were enrolled in a prospective observational study at the tertiary NICU of the Sainte-Justine Hospital University Centre (affiliated to University of Montréal, Montréal, QC, Canada) between July 2015 and May 2016. The Institutional Review Board approved the study. Parental written consent was obtained within the first 4-6 hours of life. Infants with congenital heart defects (excluding PDA and septal defects), multiple congenital anomalies and/or moribund clinical state were excluded. One recruited preterm infant was further excluded from the analysis due to inability to obtain prolonged periods of good quality data. Thus, 19 preterm infants ($N_T = 19$) were included for data analysis.

Patients were subdivided in two groups: 1) extremely preterm infants ($N_H = 8$) with a diagnosis of PH (as defined by the presence of blood in the trachea and increase needs of oxygen requirement and/or ventilation parameters)[96] and/or IVH of grade 2 and higher[97] (together defined as the PH-IVH group) in the first 72 hours of life, and 2) healthy controls ($N_C = 11$) with no PH and no IVH in the first 72 hours of life.

Four infants of each group received nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, here indomethacin or ibuprofen). Three healthy controls who received NSAIDs were successful in the closure of the PDA while two healthy controls had closure of the PDA spontaneously. None of the patient was sedated during the study period.

2.3.2 Cerebral NIRS and peripheral oximetry monitoring

Patients were monitored with NIRS measure of $CrSO_2$ (INVOS 5100, Covidien, MI, USA) and peripheral oximetry (Radical 7 Pulse, Masimo, Irvine, CA, USA) measures of PI , SpO_2 and HR . Multimodal monitoring was applied until 72h (standard deviation 2h) of life. NIRS $CrSO_2$ was monitored in the right frontal location at a sampling rate of 2 recordings per minute while peripheral oximetry was positioned on the right hand (preductal) and recorded every 5 seconds.

Antenatal, birth and neonatal characteristics were collected in addition to neonatal outcomes from the medical charts. Hemoglobin concentration in the blood (*HGB*, g/dl), blood lactate, pH and partial pressure of carbon dioxide (*PaCO₂*) [mmHg] were derived from blood gas analysis performed every 6-8 h in the first 72h of life according to our institutional protocol. Blood pressure was monitored using an indwelling arterial catheter when present or using a pressure transducer. However, *MBP* was only recorded every hour (or more frequently if needed). Echocardiographic measurements of left ventricular output (LVO), right ventricular output (RVO), left ventricular ejection fraction (LFEF), left ventricular shortening fraction (LVSF), superior vena cava (SVC) flow, PDA characteristics and ventilation parameters were collected at 6, 24, 48 and 72 hours of life (noted here by H6, H24, H48 and H72, respectively). The method used for those echocardiographic measurements was previously reported[42].

2.3.3 Data preprocessing

Prior to data analysis, *CrSO₂*, *PI*, *SpO₂* and *HR* were manually inspected to identify artefacts that were defined as signal variation greater than 1.5 standard deviation from the averaged signal. Artefacts that were described by a high amplitude transient change were attenuated by linear interpolation. Artefacts that occurred for a duration of more than 5 minutes were removed from the original signals. As NIRS and oximetry artefacts occurred at different periods, the removed temporal segments from one signal were mirrored in the other signal when calculating common power. All signals were further downsampled to 0.033Hz to match the lowest temporal resolution, which corresponded to NIRS data.

2.3.4 Data analysis with wavelet decomposition

Wavelet decomposition allowed to describe the temporal signal in the time-frequency space. It allowed the analysis of localized variations of power in the signal. To decompose the signal in a range of frequencies, a continuous wavelet transform (CWT) was applied to the temporal signal by convolving it with a stretched and translated function ψ_0 , called the complex mother wavelet.[57] The Morlet mother wavelet ($\Omega_0 = 6$) was used for the wavelet analysis as it provided a good balance of time-frequency localization[60] and previously used with NIRS data.[98]

Therefore, the CWT of a time-series $x(n)$ of length N with a uniform temporal sampling rate δt was defined by

$$W_x(n, s) = \sqrt{\frac{\delta t}{s}} \sum_{n'=1}^N x_{n'} \psi_0 \left[(n' - n) \frac{\delta t}{s} \right]$$

where n and s were the time index and scale, respectively. The mother wavelet was not completely localized in time and its application through the CWT produced edge artefacts. To avoid these artefacts, a cone of influence was used to delineate regions of the wavelet spectrum where edge effects are important. The power spectrum beyond this region ensured that edge discontinuities were negligible.[57]

As for conventional Fourier analysis, the wavelet cross-correlation was used to quantify the common power and the relative phase between two signals. The wavelet cross-correlation $W_{xy}(n, s)$ for two signals $x(n)$ and $y(n)$ was defined by

$$W_{xy}(n, s) = W_x W_y^*$$

where the operator $*$ denoted the complex conjugate.[51, 57] The amplitude of the common power was then given by the absolute value of the wavelet cross-correlation ($|W_{xy}|$) and its relative phase ($\Delta\phi_{xy}$) by its argument, such that

$$\Delta\phi_{xy} = \tan^{-1} \left(\frac{\text{Im}\{W_{xy}\}}{\text{Re}\{W_{xy}\}} \right)$$

To visualize the phase between -1 and 1, we applied the cosine function to $\Delta\phi_{xy}$ and obtained the semblance $S_{xy}(n, s)$, such that

$$S_{xy}(n, s) = \cos(\Delta\phi_{xy})$$

The semblance tended to 1 when two time-series were correlated in phase and to -1 when they were inversely correlated (anti-phase).[59] Values were then separated in anti-phase semblance ($S_{xy}|_{\Delta\phi_{xy} = \pi \pm \pi/4}$) and in-phase semblance ($S_{xy}|_{\Delta\phi_{xy} = \pm\pi/4}$).

The linear relationship between variations of two time-series was evaluated using the wavelet transfer function, defined as

$$H_{xy}(n, s) = \frac{F \left[\frac{1}{S} W_{xy}(n, s) \right]}{F \left[\frac{1}{S} W_{xx}(n, s) \right]}$$

where F was a smoothing operator that allowed to remove singularities by using a moving-window weighed average in time convolved with a boxcar function in scale.[36, 57, 65] The term W_{xx} was defined by the wavelet autocorrelation function of $x(n)$. [36, 60] The amplitude of the transfer function ($|H_{xy}|$) represented the gain between the time-series. The wavelet decomposition was also useful to quantify the coherence between two signals, which measured the cross-correlation as a function of frequencies. The coherence $R_{xy}^2(n, s)$ was defined by the square of the amplitude of the common power normalized by the individual power spectra such that

$$R_{xy}^2(n, s) = \frac{\left| F \left[\frac{1}{S} W_{xy}(n, s) \right] \right|^2}{F \left[\frac{1}{S} |W_x(n, s)|^2 \right] \cdot F \left[\frac{1}{S} |W_y(n, s)|^2 \right]}$$

2.3.5 Quantification of wavelet parameters

Wavelet decomposition is offering a theoretical framework to quantify the wavelet parameters with a statistical level of significance. For cross-correlation, the level of significance was derived by assuming that the wavelet spectra were χ^2 -distributed. Following the analytical formulation previously reported,[57] the distribution of the cross-correlation between $x(n)$ and $y(n)$ was significant when

$$\frac{|W_x(n, s)W_y^*(n, s)|}{\sigma_x \sigma_y} \geq \frac{Z_v(p)}{v} \sqrt{P_x P_y}$$

where σ_x and σ_y were the signal standard deviations and P_x and P_y the respective theoretical power spectra of $x(n)$ and $y(n)$, respectively. Here, $Z_v(p)$ was the confidence interval for a probability p . The degrees of freedom v of the χ^2 -distributions were equal to 2 as we decomposed the signals in complex wavelets. For 95% confidence interval, $Z_2(0.95)=3.999$.

There is currently no analytical formulation to derive the statistical significance level for the phase and the amplitude of the transfer function (gain). However, as these quantities were derived from the calculation of the cross-correlation, the level of significance for cross-

correlation was used for further statistical comparisons. Other groups also employed this technique.[36, 60]

The calculation of the level of statistical significance for the coherence required a specific methodology based on Monte Carlo simulations of a stochastic random Gaussian process. This approach allowed comparing the measured signal to random noise. To model this random noise, a large set of simulated data pairs was generated using a first-order autoregressive model.[60] For the statistical analysis described below, 1000 pairs of data were simulated for each monitoring signal in each patient. Then, the coherence was computed for each simulated pair of signals and the wavelet coherence significance level was estimated by comparing the coherence of the measured signals to the coherence of the simulated data.[66] These computations were performed using an available Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA) toolkit.[60] Prior to use the toolkit, we verified that each temporal signal was normally distributed.

2.3.6 Graphical example of a complete analytic workflow

Figure 7 illustrates a graphical example of the complete analytic workflow in a healthy control (left column) and a PH-IVH patient (right column). Figure 7 (a) and (b) show the temporal distributions of $CrSO_2$ and PI in the first 72 h, respectively. Figure 7 (c), (d), (e) and (f) show the amplitude of the cross-correlation, the semblance, the amplitude of the transfer function (gain) and the coherence between $CrSO_2$ and PI in the time-frequency space (frequency range < 0.28 mHz, equivalent to slow and prolonged periods of > 1 h, and indicated by the dashed white line), respectively. Figure 7 (c), (d), (e) and (f) display regions that are statistically significant (comprised in a black bold contour). Regions outside the cone of influence in which data are not used in the statistical analysis below are not shown.

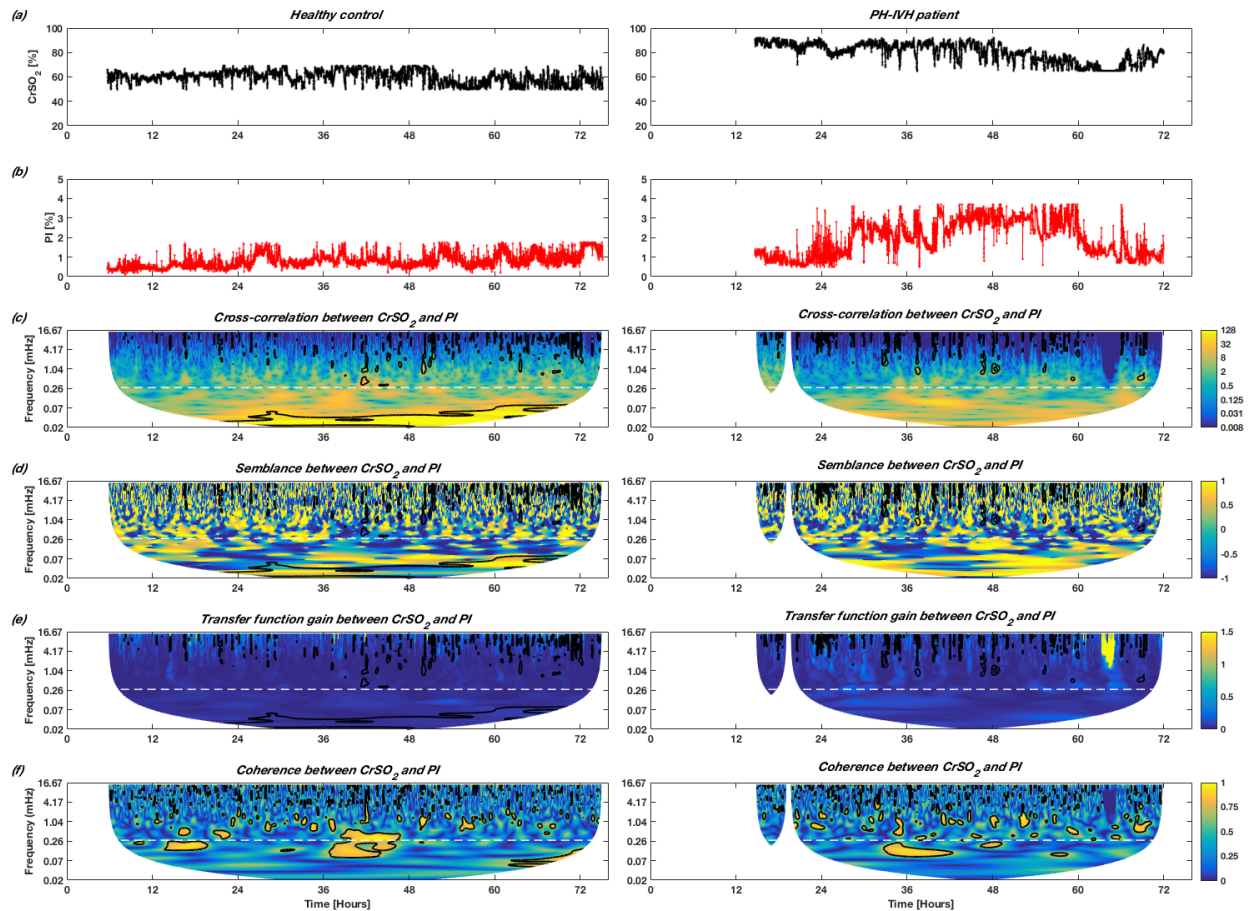


Figure 7 - Example of the complete analytical workflow in a healthy control (left column) and in an infant with pulmonary (PH) and/or intraventricular hemorrhage (IVH, right column): (a) and (b) depict temporal distributions of near infrared spectroscopy cerebral regional hemoglobin oxygen saturation ($CrSO_2$) and peripheral perfusion index (PI) in the first 72 h of life, respectively; (c), (d), (e) and (f) display the amplitude of the cross-correlation, the semblance (anti-phase and in-phase), the amplitude of the transfer function (gain) and the coherence between $CrSO_2$ and PI in the time-frequency space. Regions that are statistically significant are comprised in a black bold contour. A dashed white line indicates the selected low-frequency band of slow and prolonged periods of > 1 h (< 0.28 mHz) used for statistical analysis. Regions outside the cone of influence in which data are not used in the statistical analysis below are not shown.

2.3.7 Statistical analysis

In a first analysis, demographics (gender, gestational age, antenatal steroids, birth weight, APGAR scores), echocardiographic measurements, blood gas values, *MBP*, and ventilation parameters in PH-IVH patients were compared to healthy controls using general linear mixed models. Comparisons of variables defined by binary values were performed with a χ^2 -test.

In a second analysis, parameters derived from the wavelet decomposition (cross-correlation, semblance, gain and coherence) were calculated between NIRS *CrSO₂* and preductal *PI*, *SpO₂* and *HR*. For each pair of signals, the percentage of time of significant cross-correlation, semblance, gain and coherence between the two signals was averaged for very-low frequencies (< 0.28 mHz). Then, the percentages were averaged in both groups. Wavelet parameters were then compared between groups using general linear mixed models. For all group comparisons, a level of significance of 0.05 was used.

2.4 Results

2.4.1 Demographics, echocardiography, blood gas analysis and vital monitoring

The PH-IVH group ($N_H = 8$) included 2 patients with concomitant diagnosis of PH and IVH, 3 patients with a diagnosis of PH only, and 3 patients with a diagnosis of IVH only. One patient with an IVH (grade 3 according to standard classification[97]) deceased at day 16 of life secondary to an evolving hydrocephalus and severe respiratory distress syndrome. Also, one patient from the healthy control group deceased at day 28 due to multi-organ failure secondary to necrotizing enterocolitis. While death is an adverse event, they were not excluded from the analysis as death occurred long after the observational study period (first 72 hours of life). Otherwise, all infants in the control group had an uncomplicated first week of life.

Table 1 summarizes demographic, blood gas and mean blood pressure data in PH-IVH patients and healthy controls. Antenatal steroids, gender, birth weight, GA, length of stay, APGAR score (at 5 and 10 min) were not significantly different between PH-IVH infants and healthy controls.

Table 1 - Demographic, blood gas values and mean blood pressure variables in patients with a pulmonary (PH) and/or cerebral intraventricular (IVH) hemorrhage and healthy controls (results are expressed as number (%), median and (IQR)).

Variables	PH-IVH patients ($N_H = 8$)	Healthy controls ($N_C = 11$)	<i>p</i>-values
Male gender (%)	4/8 (50)	5/11 (46)	0.845
Antenatal steroids (%)	2/8 (25)	6/11 (55)	0.198
Birth weight [g]	710 (655, 780)	910 (600, 1020)	0.177
Gestational age [wk]	24 (24, 24)	26 (24, 27)	0.069
Length of stay [days]	115 (110, 148)	97 (77, 119)	0.281
APGAR			
at 5 min	6 (5, 6)	6 (5, 9)	0.285
at 10 min	8 (6, 9)	7 (5, 10)	0.946
Respiratory distress syndrome	8/8 (100%)	11/11 (100%)	-
Ventilation parameters at H6			
CMV and HFOV	8/8 (100%)	6/11 (55%)	0.026
NIV or CPAP	0/8 (0%)	5/11 (45%)	0.026
H24			
CMV and HFOV	7/8 (88%)	6/11 (55%)	0.127
NIV or CPAP	1/8 (13%)	5/11 (45%)	0.127
H48			
CMV and HFOV	7/8 (88%)	8/11 (73%)	0.435
NIV or CPAP	1/8 (13%)	3/11 (27%)	0.435
H72			
CMV and HFOV	7/8 (88%)	4/11 (40%)	0.040
NIV or CPAP	1/8 (13%)	6/11 (60%)	0.040
Blood gas analysis			
<i>pH</i>	7.24 (7.21, 7.28)	7.28 (7.24, 7.30)	0.272
<i>PaCO₂</i> [mmHg]	48.03 (46.35, 51.53)	47.46 (42.83, 50.74)	0.545
<i>HGB</i> [g/dl]	120.88 (116.09, 123.73)	137.00 (123.38, 142.71)	0.026
Lactates	2.69 (2.17, 3.73)	2.16 (1.80, 2.72)	0.206
Mean blood pressure			
<i>MBP</i> [mmHg]	30.47 (28.87, 31.67)	34.36 (32.79, 36.21)	0.012

Interquartile range (IQR); conventional mechanical ventilation (CMV); high frequency oscillation ventilation (HFOV); non-invasive ventilation (NIV); Continuous positive airway pressure (CPAP); hemoglobin concentration in the blood (*HGB*); partial pressure of carbon dioxide (*PaCO₂*); mean blood pressure (*MBP*).

Echocardiographic measurements and PDA parameters are shown in Table 2. PDA dimension (at H6, H24, H48 and H72) and PDA treatment were not significantly different between PH-IVH infants and controls, while PDA closure was significantly higher in controls. Echocardiographic measurements showed significantly lower LVO and RVO at H6 in PH-IVH infants compared to controls. None of the comparison with SVC flow, LVEF and LVSF was significantly different between the two groups. Respiratory distress syndrome was observed in all preterm infants ($N_T = 19$). All IVH-PH patients were mechanically ventilated at H6 and 7/8 were still on ventilator at H72. Non-invasive ventilation was more frequently used in the healthy group throughout the study period. Blood gas analysis revealed significantly lower *HGB* and lower *MBP* in PH-IVH patients compared to controls. Other parameters including *pH*, *PaCO₂* and Lactates were not significantly different.

Table 2 - Echogradiographic variables in patients with a pulmonary (PH) and/or cerebral intraventricular (IVH) hemorrhage and healthy controls (results are expressed as number (%), median and (IQR))

Variables	PH-IVH patients ($N_H = 8$)	Healthy controls ($N_C = 11$)	<i>p</i> -values
PDA dimension [mm]			
at H6	1.55 (1.40, 1.95)	1.58 (1.30, 1.90)	0.987
at H24	1.80 (1.49, 1.90)	1.40 (0.65, 1.80)	0.224
at H48	1.60 (1.50, 2.00)	1.5 (1.15, 1.85)	0.236
at H72	1.52 (1.40, 1.95)	1.30 (0.00, 1.65)	0.265
PDA treatment < 72 hours of life (%)	3/8 (38)	3/11 (27)	0.636
PDA closure	0/8 (0)	5/11 (46)	0.026
TnECHO Measurements at H6			
LVO [mL/kg/min]	49.83 (36.91, 70.28)	136.00 (68.00, 208.72)	0.016
RVO [mL/kg/min]	80.58 (49.74, 178.67)	195.94 (186.45, 296.00)	0.012
SVC flow [mL/kg/min]	33.00 (13.64, 56.12)	38.94 (27.85, 93)	0.364
LVEF [%]	53.65 (45.45, 64.20)	58.70 (52.50, 67.40)	0.442
LVSF [%]	24.55 (19.90, 31.00)	28 (23.90, 33.30)	0.406
TnECHO Measurements at H24			
LVO [mL/kg/min]	113.54 (85.71, 179.67)	154 (100.74, 246)	0.479
RVO [mL/kg/min]	188.80 (109.97, 257.22)	310 (211, 437)	0.085
SVC flow [mL/kg/min]	42.88 (35.53, 74.70)	66 (53, 101.23)	0.126
LVEF [%]	68.90 (62.75, 71.5)	66.60 (61.60, 69.90)	1
LVSF [%]	34.20 (30.35, 36.60)	32.50 (29.50, 35.50)	1
TnECHO Measurements at H48			
LVO [mL/kg/min]	141.27 (74.79, 172.06)	179.45 (134, 243)	0.129
RVO [mL/kg/min]	224.71 (104.77, 376.34)	275.63 (144, 354)	0.840
SVC flow [mL/kg/min]	50.82 (30.03, 86.76)	84.52 (65, 90)	0.442
LVEF [%]	70.50 (64.40, 75.40)	70.50 (67.00, 73.80)	0.793
LVSF [%]	36.00 (31.50, 39.70)	35.60 (33.30, 38.90)	0.840
TnECHO Measurements at H72			
LVO [mL/kg/min]	127.53 (87.27, 173.89)	192 (177, 225.14)	0.068

RVO [mL/kg/min]	190.51 (142.43, 314.67)	323.63 (169.97, 407)	0.274
SVC flow [mL/kg/min]	51.62 (24.88, 67.23)	76.9 (23.77, 123)	0.237
LVEF [%]	74.05 (71.15, 78.55)	69.90 (66.50, 74.50)	0.408
LVSF [%]	38.90 (35.90, 43.10)	35.60 (34.10, 39.40)	0.421

Interquartile range (IQR); patent ductus arteriosus (PDA); targeted neonatal echocardiography (TnECHO); left ventricular output (LVO); right ventricular output (RVO); superior vena cava (SVC); left ventricular ejection fraction (LVEF); left ventricular shortening fraction (LVSF).

2.4.2 Cerebral NIRS and peripheral oximetry in PH-IVH patients versus healthy controls

Table 3 describes the percentage of time of significant cross-correlation, semblance (anti-phase and in-phase), gain and coherence calculated for $CrSO_2$ with PI , SpO_2 and HR in patients with PH-IVH versus healthy controls. Percentages of significant cross-correlation between $CrSO_2$ and peripheral oximetry (PI , SpO_2 and HR) were all significantly lower in PH-IVH infants compared to controls. Only the percentages of anti-phase and in-phase semblance between $CrSO_2$ and HR were significantly higher and lower, respectively, in PH-IVH infants compared to controls. Also, the percentage of significant gain between $CrSO_2$ and PI was significantly lower in PH-IVH infants than in controls. Results for coherence were not significantly different between the two groups.

Table 3 - Wavelet decomposition parameters (amplitude of the cross-correlation, semblance, gain and coherence) calculated between near infrared spectroscopy (NIRS) cerebral regional hemoglobin oxygen saturation ($CrSO_2$) and peripheral oximetry parameters, including perfusion index (PI), capillary oxygen saturation (SpO_2) and heart rate (HR). For each pair of signals, the percentage of time of significant cross-correlation (W_{xy}), semblance (S_{xy}), gain (H_{xy}) and coherence (R_{xy}^2) between any two signals were summed over the 72 h period (for frequencies < 0.28mHz). Comparisons are provided between patients with a pulmonary (PH) and/or cerebral intraventricular (IVH) hemorrhage and healthy controls (median and (IQR)).

Variables	PH-IVH patients ($N_H = 8$)	Healthy controls ($N_C = 11$)	<i>p</i>-values
Cross-correlation (W_{xy}) [%]			
between $CrSO_2$ and PI	11.99 (4.75, 25.05)	32.33 (29.84, 36.01)	0.012
between $CrSO_2$ and SpO_2	10.44 (3.25, 14.17)	26.81 (20.96, 32.27)	0.0005
between $CrSO_2$ and HR	6.06 (2.23, 16.52)	25.95 (22.86, 33.27)	0.009
Anti-phase semblance ($S_{xy} \Delta\phi_{xy} = \pi \pm \pi/4$) [%]			
between $CrSO_2$ and PI	23.24 (15.81, 29.24)	25.85 (21.98, 33.50)	0.351
between $CrSO_2$ and SpO_2	24.34 (19.31, 26.58)	26.57 (21.41, 34.41)	0.152
between $CrSO_2$ and HR	16.32 (13.49, 21.65)	10.55 (7.68, 11.65)	0.033
In-phase semblance ($S_{xy} \Delta\phi_{xy} = \pm\pi/4$) [%]			
between $CrSO_2$ and PI	27.91 (21.84, 32.01)	19.35, 15.38, 23.56)	0.091
between $CrSO_2$ and SpO_2	22.53 (19.88, 29.10)	23.45 (17.26, 26.82)	0.545
between $CrSO_2$ and HR	28.67 (35.94, 44.09)	47.36 (43.63, 54.48)	0.033
Gain (H_{xy})			
between $CrSO_2$ and PI	0.03 (0.02, 0.04)	0.06 (0.04, 0.08)	0.016
between $CrSO_2$ and SpO_2	0.31 (0.27, 0.50)	0.42 (0.33, 0.45)	0.545
between $CrSO_2$ and HR	0.77 (0.58, 0.99)	1.26 (0.80, 1.41)	0.062
Coherence (R_{xy}^2) [%]			
between $CrSO_2$ and PI	4.96 (4.12, 12.07)	5.95 (2.47, 11.97)	1
between $CrSO_2$ and SpO_2	11.96 (9.23, 17.52)	10.76 (6.44, 17.03)	0.395
between $CrSO_2$ and HR	11.26 (9.25, 18.22)	19.86 (16.42, 23.00)	0.091

Interquartile range (IQR).

2.5 Discussion

In this prospective observational study of 19 infants born <28 wk gestational age, we showed that cerebral NIRS and peripheral oximetry parameters acquired in the first 72 h of life share time-frequency relationships in infants with PH and/or IVH that differ from healthy controls. These relationships were described using wavelet decomposition that allowed deriving common time-frequency information between simultaneous recordings of $CrSO_2$, preductal PI , SpO_2 and HR . To our knowledge, this is the first study in extremely premature infants reporting time-frequency analysis of simultaneous measurements of NIRS and preductal PI performed in the first 72 h of life. These differences may better reflect the vulnerability to PH and/or IVH observed during the transitioning physiology than traditional temporal approaches.

2.5.1 Transitional physiology in extremely preterm infants may lead to hemorrhages

The lower percentage of significant cross-correlation and gain (transfer function analysis) between $CrSO_2$ and PI observed in PH-IVH patients compared to healthy controls may reflect their more prominent hemodynamic instability. After birth in the extremely preterm infant, there is a temporary left ventricular dysfunction due to changes in loading conditions faced by the immature myocardium.[69, 70] This temporary left ventricular dysfunction was likely represented by significantly lower LVO and RVO and by lower LVEF and LVSF (not significant) at H6 in the IVH-PH group. We speculate that longer period of significant cross-correlation and gain between $CrSO_2$ and PI represent a lower risk of hemorrhagic complications in the vulnerability window of the first 72 h of life in extremely preterm infants.

The increase in left ventricular afterload combined with the left ventricular dysfunction result in increased left atrium pressure and pulmonary venous pressure in the pulmonary veins. These increases will then augment the pressure and the flow in the pulmonary vasculature. The risk of PH in the lungs is increased when these fluctuations are accompanied by factors including the immaturity of the lungs, surfactant deficit and fast decreases in ventilation pressures. The risk of PH becomes even higher when considering the increase in the pulmonary blood flow through the left-to-right shunt via a hemodynamically significant PDA.[96] Significant PDA in the

extremely preterm infant is associated with short-term outcomes including PH[40] and IVH[99], and also mortality.[100] The measure of the PDA diameter is currently thought to be a marker of PDA severity[101]. Previously, treatment with NSAIDs (indomethacin or ibuprofen) reduced the PDA size in neonates with birth weight <1kg.[102] In addition, indomethacin was shown to reduce cerebral blood flow (*CBF*) while maintaining cerebral oxygen metabolism through oxygen extracted fraction compensation.[103] In our groups, 4 infants of each group received ibuprofen treatment during their first 72 h of life. Ibuprofen is less prone to influence *CBF* than indomethacin[104]. Interestingly, at H6, PH-IVH patients and healthy controls had similar median PDA diameters. At H24, H48 and H72, PH-IVH infants showed higher median PDA diameters compared to healthy controls. While these comparisons were not significant, these observations are consistent with a higher risk of hemorrhagic complications.

The high incidence of IVH occurring in the first 3 days of life is also related to the increase in left ventricular afterload and secondary left ventricular dysfunction.[99] The initial low cardiac outputs lead to periods of ischemia followed by reperfusion with improvement of the ventricular function with time.[71] These ischemia-reperfusion events will in turn increase the risk of IVH due to the immature and thin cerebral vasculature that has limited ability to respond to abrupt fluctuations.[87] The lower percentage of significant cross-correlation and gain between *CrSO₂* and *PI* observed in PH-IVH infants compared to healthy controls may reflect those fluctuations in systemic perfusion and *CBF* leading to episodes of ischemia-reperfusion. Our results suggest that our bedside approach of combining NIRS *CrSO₂* and peripheral perfusion oximetry has the potential to detect these impairments in systemic blood flow and *CBF*, and thus help to better understand underlying mechanisms of IVH.

In this study, we have focused on monitoring NIRS *CrSO₂* as a validated estimate of *CBF*[105-107] and peripheral perfusion index as a surrogate marker for circulatory status.[90] We observed that longer periods of significant cross-correlation and gain between *CrSO₂* and *PI* were associated with healthy controls compared to infants with hemorrhagic complications. These differences between the two groups may be related to constantly lower LVO and RVO in PH-IVH patients compared to controls within the first 72h (only the relationship at H6 was statistically significant) and to the lower LVEF and LVSF at H6 (no statistically significant).[69, 70] In controls, a gradual increase in LVO through the first 72h of life was consistent with a

prior study[108] while this gradual increase stopped at H48 in PH-IVH. While these results would indicate that IVH occurred after 48h, our TnECHO measurement time-points (at 6, 24, 48 and 72h of life) were too distant in time to reveal the exact time of occurrence and its categorization in early or late hemorrhage was not possible.[87] However, these echocardiographic observations are consistent with the increased left ventricular afterload secondary to the transition from fetal to neonatal circulation described above and suggest a higher vulnerability to hemorrhagic complications.[69, 70]

2.5.2 Cerebral regional hemoglobin oxygen saturation and capillary oxygen saturation

In extremely preterm infants, it is recommended to maintain SpO_2 within the range of 88-92%. This range is associated to a minimized risk of mortality as it acts to decrease the concentration of oxygen free radicals.[109] The goal to maintain this range in sicker infants is more challenging to reach and may lead to additional and higher physiological fluctuations. This practice combined with the unstable status in sicker infants may be associated to the lower percentage of significant cross-correlation between $CrSO_2$ and SpO_2 observed in PH-IVH patients compared to healthy controls. Therefore, longer periods of significant cross-correlation between $CrSO_2$ and SpO_2 in the healthy infants may reflect a better adaptation and higher tolerance to transition from fetal to postnatal circulation.

2.5.3 Cerebral regional hemoglobin oxygen saturation and heart rate

Heart rate may affect NIRS measures of $CrSO_2$. [110] The correlation between $CrSO_2$ and HR may provide an indirect relationship between CBF and cardiac output, which can be used to assess cerebrovascular autoregulation. For example, a recent study proposed the calculation of the tissue oxygenation heart rate reactivity index ($TOHRx$) by computing moving correlation coefficients between NIRS $CrSO_2$ and HR . [111] The authors suggest that a positive correlation between $CrSO_2$ and HR , which can be interpreted by the observation of common fluctuations between the two signals, would indicate impaired cerebrovascular autoregulation. In particular, infants with a positive $TOHRx$ had a higher tendency to develop a major IVH. These results are inconsistent with our study as we observed higher percentages of significant cross-correlation

and in-phase semblance between $CrSO_2$ and HR in healthy controls compared to PH-IVH. In the same vein, shorter time periods of significant anti-phase semblance were observed in healthy controls compared to PH-IVH infants, which are consistent and complementary to the two other relationships. However, our results do not allow inferring a loss of autoregulation in PH-IVH infants. In addition, the difference between our results and the literature[111] may be due to the specific methodology to compute correlations. In particular, the TORHx index was not derived from a wavelet decomposition in the time-frequency space and was calculated using 5-min epochs (corresponding to a frequency of 3.33mHz), which is not in the same range as our study with epochs of $> 1h$ corresponding to $< 0.28mHz$. These different methodological approaches may explain the inconsistency between results and interpretation. In addition, other studies have found no relationship between $CrSO_2$ and HR [112] suggesting that the relationship between $CrSO_2$ and HR remains incomplete and its comprehension necessitates additional studies in the premature infant.

2.5.4 Selection of the frequency band

As we mentioned in previous paragraph, the selection of the frequency band is of great importance in time-frequency analysis of common power (see the recent review[113]). Here, the frequency band was selected to capture slow and prolonged period of blood flow fluctuations that would be associated to period of potential complications such as PH, IVH or hypotension. Indeed, ultra-low and very-low frequency ranges were characterized as physiologically relevant in the study of cerebral autoregulation as prolonged periods of impaired CBF are considered more detrimental than transient and fast fluctuations.[95, 113] This frequency band ($< 0.28mHz$) was used in previous studies of autoregulation in extremely preterm infants[95] and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy.[36] The quantification of autoregulation using common power between $CrSO_2$ and MBP is however beyond the scope of this study as only one measure of MBP per hour was recorded for our analysis. Our MBP data only showed that PH-IVH patients had a significantly lower average of MBP than in controls over the observational period. This limitation prevents an accurate characterization of cerebral autoregulation.

2.5.5 Recent advances in near infrared spectroscopy

Monitoring of $CrSO_2$ has great potential for continuous long-period monitoring in the extremely preterm infant. However, $CrSO_2$ remains an estimate of CBF and when used alone may not differentiate particular pathological conditions to healthy status. Recent advances in bedside monitoring techniques such as frequency-domain NIRS (FDNIRS) and diffuse correlation spectroscopy (DCS) have shown the ability to monitor an index of CBF (CBF_i) in addition to absolute hemoglobin oxygen saturation (SO_2), which can be used to derive an index of the cerebral rate of oxygen consumption ($CMRO_{2i}$). This technique was used to monitor premature infants in the first weeks of life[9, 114-117], and more recently to show lower $CMRO_{2i}$ and CBF_i in preterm with low-grade germinal matrix-IVH.[118] Furthermore, advanced NIRS methods were used in hypoxic-ischemic neonates[10, 111, 119, 120] and neonatal congenital heart disease.[121-126] These techniques showed great potential to monitor the effect of an intervention and will be useful in decision making for hemodynamic compromise treatment in extremely preterm infants.

2.5.6 Limitations

Limitations include the low number of extremely premature infants. However, this cohort was sufficient to show the ability of simultaneous NIRS and PI recordings, as demonstrated in our prior study.[42] In addition, our cohort was sufficient to demonstrate the high potential of using wavelet decomposition to identify differences between PH-IVH infants and healthy controls. Another limitation is the restriction in studying PH and IVH individually. However as exposed above, the cardiac dysfunction that is associated with the transitioning physiology is thought to be, among other factors, partially responsible for the development of both PH and IVH. Mechanistically and physiologically, there is an interest to study hemorrhagic complications in the extremely preterm infants. Also, NIRS cerebral measurements were performed in the frontal lobe and we think it reflected the whole brain physiology as described by Wijbenga et al, where no substantial difference of $CrSO_2$ between brain regions was found.[127] In addition, a study reported that NIRS sensor for neonates provided higher values than the adult one.[128] However, as the amplitude of $CrSO_2$ was not a comparison of interest between the two groups, this limitation had limited effect. The lack of significant difference in $PaCO_2$ between the two

groups may be due to the sampling rate of recordings (every 6-8h). While a recent study showed that acute $PaCO_2$ fluctuations affect cerebral oxygenation,[129] our methodology did not allow to detect those $PaCO_2$ fluctuations. The measure of the PDA diameter with TnECHO may also lack of accuracy as the diameter is likely to dynamically change slightly from a time to another. However, the trends reported in our study are consistent with PDA diameters reported in the literature.[101] As presented in the results, some of the wavelet parameters did not provide a significant difference between PH-IVH and healthy infants. Also, due to edge artifacts inherent to the wavelet decomposition, partial information (at very-low frequency) associated to the beginning and the end of the experimental period were lost. Future work with a larger cohort will allow to better quantify these wavelets relationships and a better interpretation of all wavelet parameters.

2.6 Conclusion

In summary, as opposed to previous studies, we focused on simultaneous monitoring of NIRS $CrSO_2$ as an estimate of CBF and preductal PI as a surrogate for circulatory status. This technique was used to compare extremely premature infants with PH and/or IVH to healthy controls in their first 3 days of life. We extended data analysis typically performed in the temporal space by decomposing the monitoring signals in the time-frequency plane allowing to assess their common power for slow and prolonged periods of time. This method appeared to be particularly relevant in extremely preterm infants who develop PH and/or IVH as lower percentages of significant cross-correlation in $CrSO_2$ with PI and, SpO_2 as well as lower percentage of significant gain between $CrSO_2$ and PI were observed in comparison to healthy controls. These differences may reflect poorer adaptation and lower tolerance to physiological changes following the transition from fetal to postnatal circulation in patients who developed hemorrhagic complications. In addition, specific relationships between $CrSO_2$ and HR revealed significant differences between PH-IVH and controls, which may indicate a dysregulated autoregulation in infants with hemorrhagic complications. This study may help to better understand physiological changes during the transitioning period and this continuous assessment has high potential to further monitor response to treatment in these patients.

2.7 Acknowledgements

We thank the participating families as well as the NICU nurses, physicians and staff from CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada. We also thank Drs. Frédéric Lesage and Rasheda A. Chowdhury for their advice, discussion and support.

2.8 Author contribution statement

TPB made substantial contribution in data analysis and interpretation, drafted, revised and approved the manuscript.

MJ made substantial contribution in data acquisition and interpretation, revised and approved the manuscript.

KB made substantial contribution in concept and design, revised and approved the manuscript.

AL made substantial contribution in concept and design, data acquisition and interpretation, drafted, revised and approved the manuscript.

MD made substantial contribution in concept and design, data interpretation, drafted, revised and approved the manuscript.

2.9 Declaration of conflicting interests

The authors declare no conflict of interest.

2.10 Funding acknowledgements

The authors would like to acknowledge funding from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) grant RGPIN-2015-04672; the *Fonds de Recherche du Québec – Santé* (FRQS) grant 32600 [MD]; and the Mallinckrodt Young Investigator Research Fund [MJ]. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of NSERC and FRQS.

Chapitre 3: Discussion et perspectives

Ce chapitre fournit un retour sur l'article et divers aspects des travaux présentés précédemment. La discussion porte sur des modifications pouvant être apportées aux futures études afin d'étendre leur portée ainsi que sur le potentiel des techniques spectroscopiques et d'analyses discutées.

3.1 Retour sur le protocole d'étude

Le protocole employé a initialement été élaboré dans le cadre d'une étude visant à établir les relations pouvant exister entre la saturation de l'hémoglobine cérébrale en oxygène et la perfusion sanguine périphérique chez le très grand prématuré par l'intermédiaire de corrélations linéaires dans le domaine temporel. Ainsi, certains détails techniques, comme l'acquisition de données avec un taux d'échantillonnage très précis, n'étaient pas considérés en vue d'une analyse optimale des signaux NIRS dans le plan temps-fréquence. Comme discuté au Chapitre 2, les mesures NIRS ont été enregistrées avec une période d'échantillonnage de 30 secondes (~ 0.033 Hz), limitant ainsi notre étude à une bande de fréquence inférieure à 0.0167 Hz selon théorème d'échantillonnage de Nyquist. Ainsi, plusieurs bandes spectrales telles que la respiration (~ 0.2 Hz) et des oscillations associées au système nerveux sympathique (~ 0.1 Hz) ou associées (par d'autres groupes) à l'autorégulation cérébrale (0.003Hz – 1Hz), n'ont pu être étudiées [37, 41, 59, 67]. Cependant, comme notre étude portait sur la compréhension de l'apparition de complications hémorragiques (pulmonaire ou intraventriculaire) chez le très grand prématuré, l'observation de périodes lentes et prolongées étaient bien justifiées. En effet, les périodes lentes et prolongées d'altérations du flux sanguin cérébral (et/ou d'hypo et d'hypertension [36, 95, 113]) sont reconnues comme étant les plus dommageables chez le très grand prématuré en comparaison avec des fluctuations courtes et transitoires. Comme les complications hémorragiques sont particulièrement observées dans les 3 premiers jours de vie chez le très grand prématuré, la sélection de l'analyse par ondelettes et cette bande spectrale sont bel-et-bien pertinentes. En effet, le taux d'échantillonnage de l'acquisition NIRS permettait d'en faire une représentation adéquate. Afin de pouvoir quantifier un plus grand éventail de

phénomènes transitoires, une fréquence d'acquisition plus élevée, entre 2 Hz et 10 Hz par exemple, serait à être utilisée dans le cadre d'études ultérieures.

L'absence de suivi (monitorage) continu de la pression artérielle représente une limite du protocole utilisé. La pression artérielle du nouveau-né était mesurée de façon continue, par contre l'enregistrement de la pression était seulement une fois l'heure. Ainsi, une analyse de l'autorégulation cérébrale était limitée.

3.2 Analyse du signal dans le plan temps-fréquence

Un aspect brièvement discuté au Chapitre 2 est l'impact des effets de bords de la transformée en ondelettes sur la sensibilité en fréquence de cette méthode d'analyse. Tel qu'illustré à la Figure 6, la plage temporelle pour laquelle l'analyse par ondelettes est considérée comme valide diminue proportionnellement à la fréquence. Ainsi, pour les oscillations très lentes, seules les portions centrales des spectres sont disponibles pour interprétation. Cette caractéristique de la CWT réduit l'interprétation des résultats des 6 premières et dernières heures de vie.

La sélection de l'ondelette mère ψ_0 peut également être discutée. Par exemple l'ondelette de Paul peut aussi être utilisée pour l'analyse de ce type de signaux [46, 57]. En effet, les ondelettes réelles permettent d'évaluer les variations d'amplitude des signaux tandis que les ondelettes complexes sont sensibles à l'amplitude et la phase. Or, dans le cadre de l'étude présentée au Chapitre 2, les relations de phase entre la CrSO₂ et la PI étaient recherchées. C'est pourquoi les ondelettes complexes ont été employées [46, 57]. De plus, l'ondelette de Morlet permet d'obtenir une bonne résolution à la fois dans le domaine temporel et fréquentiel [36, 51, 57, 60].

3.2 Études futures impliquant la NIRS chez l'enfant

Un aspect intéressant de ce projet était l'utilisation combinée de la CW-NIRS cérébrale et de l'oxymétrie de perfusion périphérique. Les différences observées entre le groupe souffrant de complications hémorragiques et le groupe contrôle montrent le potentiel de ces techniques non-invasives lors des 72 premières heures de vie. Cependant, d'autres modalités NIRS peuvent être utilisées afin d'évaluer l'état de santé cérébral du nouveau-né. Par exemple, la spectroscopie NIRS résolue en fréquence, laquelle est décrite plus en détail au chapitre suivant, permet d'évaluer les concentrations absolues de HbO et HbR ainsi que la saturation de l'hémoglobine

en oxygène. Lorsque cette modalité est combinée avec la spectroscopie de corrélation diffuse, laquelle mesure un indice de flux sanguin, il est possible de dériver un indice du métabolisme cérébral en oxygène [9, 10, 123]. L'utilisation de ces technologies, combinée avec l'analyse dans le plan temps-fréquence, pourraient apporter de nouvelles informations sur les altérations métaboliques associées à la physiologie transitoire du très grand prématuré. Le chapitre suivant porte sur le développement d'une sonde combinant la NIRS résolue en fréquence et la spectroscopie de corrélation diffuse.

Chapitre 4: Design et développement d'une sonde optique multimodale

Ce chapitre porte sur le développement d'une sonde multimodale permettant de mesurer les concentrations d'hémoglobine absolues à l'aide de la spectroscopie proche infrarouge résolue en fréquence (FD-NIRS, pour *frequency domain near infrared spectroscopy*) et un indice de flux sanguin cérébral à l'aide de la spectroscopie de corrélation diffuse (DCS, pour *diffuse correlation spectroscopy*). Alors que la CW-NIRS décrite au Chapitre 1 permet de mesurer les changements de concentration d'hémoglobine, la FD-NIRS quant à elle mesure les concentrations absolues (concentrations de base) de ces molécules. Il est par la suite possible d'estimer un indice de consommation en oxygène (aussi appelé métabolisme cérébral en oxygène) par l'application du principe de Fick qui stipule que la consommation en oxygène est donnée par la multiplication du output cardiaque et de la différence artérioveineuse des concentrations d'O₂ du tissu. Il est proposé dans la littérature que ce métabolisme en oxygène joue un rôle significatif dans l'apparition et l'évolution d'une lésion cérébrale néonatale [130].

Le design et le développement de la sonde ont été réalisés dans la première année de ma maîtrise alors que le laboratoire venait tout juste de faire l'acquisition d'un instrument appelé « MetaOx » de la compagnie ISS Inc. (Champaign, IL, USA). Cet instrument combine la FD-NIRS et la DCS et son utilisation est principalement consacrée pour les applications néonatales et pédiatriques. Malgré le coût important du MetaOx, la sonde optique qui est fournie avec l'appareil ne répondait pas aux critères d'acquisition de données des études néonatales financées au laboratoire. La sonde a ainsi été développée afin d'être utilisée avec le MetaOx dans le cadre de la mesure du métabolisme cérébral au chevet du nouveau-né. La sonde a aussi été développée pour valider les mesures du MetaOx et spécifiquement pour les études préliminaires portant sur la compréhension de l'encéphalopathie hypoxique ischémique et des altérations cérébrales associées aux malformations cardiaques congénitales. Plusieurs sondes ont par la suite été construites avec des configurations spécifiques de la position des sources et détecteurs optiques. Pour bien comprendre le design de la sonde, les prochaines sections sont consacrées à décrire les bases théoriques de la FD-NIRS et de la DCS ainsi que l'application du principe de Fick

permettant de dériver l'indice du métabolisme cérébral. Finalement, les étapes spécifiques de conception de la sonde optique multimodale sont détaillées.

4.1 Spectroscopie proche infrarouge résolue en fréquence

Contrairement à la CW-NIRS, laquelle utilise un signal lumineux continu, la spectroscopie résolue en fréquence (FD-NIRS) module l'intensité de la source lumineuse de manière sinusoïdale afin d'exploiter à la fois l'atténuation et le déphasage du signal lors de son passage dans le milieu [7, 131]. Plus particulièrement, la variation de la densité d'énergie radiative peut être décrite par:

$$U(t) = U_{AC} \sin(2\pi ft + \Phi_U) + U_{DC} \quad (37)$$

où U_{AC} et U_{DC} sont respectivement l'amplitude de modulation et la valeur moyenne de la densité d'énergie radiative, f est la fréquence de modulation et Φ_U est la phase [6]. En supposant que le faisceau lumineux se propage dans un milieu semi-infini et que le milieu est fortement diffusif ou turbide, c'est-à-dire lorsque $r(\mu_a \mu'_s)^{1/2} \gg 1$ où r est la distance séparant la source et le détecteur, il est possible de représenter le signal mesuré au point r sous les formes :

$$\ln(R_{DC} r^2) = r S_{DC}(\mu_a, \mu'_s) + I'_{DC}(D, K_{DC}) \quad (38)$$

$$R_{\Phi} = r S_{\Phi}(\mu_a, \mu'_s, \omega, \nu) + I'_{\Phi}(K_{\Phi}) \quad (39)$$

$$\ln(R_{AC} r^2) = -\left(\frac{\mu_a}{2D}\right)^{1/2} \left\{ \left[1 + \left(\frac{\omega}{\nu \mu_a}\right)^2 \right]^{1/2} + 1 \right\}^{1/2} \quad (40)$$

où R_{AC} , R_{DC} et R_{Φ} sont les valeurs observées de l'amplitude de modulation, de la valeur moyenne et de la phase au point r , respectivement. Le facteur D est le coefficient de diffusion qui dépend à la fois de μ_a et μ'_s . La constante K est liée à l'instrumentation. Les termes S_{AC} , S_{DC} , S_{Φ} et I'_{AC} , I'_{DC} , I'_{Φ} sont respectivement les pentes et ordonnées à l'origine des composantes AC , DC et de phase (Φ) du signal mesuré décrit par les relations précédentes.

En combinant les informations obtenues par les composantes de modulation AC et Φ , il est possible d'extraire les propriétés optiques de la région sondée [132] en solutionnant le système d'équations ci-haut pour μ_a . La solution prend la forme suivante :

$$\mu_a = \frac{\omega}{2\nu} \left(\frac{S_\Phi}{S_{AC}} - \frac{S_{AC}}{S_\Phi} \right) \quad (41)$$

$$\mu'_s = \frac{S_{AC}^2 - S_\Phi^2}{3\mu_a} - \mu_a \quad (42)$$

alors que μ'_s est déduit à partir du μ_a . Il est également possible d'employer les autres paires de composante du signal, soient les paires (AC, DC) et (DC, Φ) afin de retrouver les propriétés du milieu. Ces méthodes alternatives sont décrites par Fantini *et al.* [7]. L'évaluation des concentrations de l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée s'effectue alors, comme on l'a vu au Chapitre 1, en injectant la valeur de μ_a , mesurée à au moins deux longueurs d'onde, dans la relation présentée précédemment [19] :

$$\mu_a(\lambda) = \sum_n \epsilon_n^\lambda c_n \quad (43)$$

4.2 Spectroscopie de corrélation diffuse

Contrairement aux modalités NIRS précédemment présentées (CW et FD), la DCS permet d'estimer un indice de flux sanguin à partir de la connaissance de μ_a et μ'_s [133]. La méthode repose sur la mesure de la fluctuation temporelle de l'intensité lumineuse, causée par le déplacement des diffuseurs dans le milieu, d'un faisceau de longue cohérence. La longueur de cohérence étant conceptuellement définie comme étant la distance, le long de l'axe de propagation des photons, sur laquelle le champ électrique est corrélé. Dans le cas d'un tissu humain, tel que le cerveau, les globules rouges représentent les diffuseurs principaux. Afin de quantifier les fluctuations temporelles du signal mesuré, la fonction d'autocorrélation normalisée $g_2(\mathbf{r}, \tau)$ de l'intensité lumineuse est utilisée [134] :

$$g_2(\mathbf{r}, \tau) \equiv \frac{\langle I(\mathbf{r}, t) \cdot I(\mathbf{r}, t + \tau) \rangle}{\langle I(t) \rangle^2} \quad (44)$$

où $I(\mathbf{r}, t)$ est l'intensité lumineuse mesurée au temps t et à la position \mathbf{r} , τ est un décalage temporel et le symbole $\langle \ \rangle$ représente une moyenne temporelle. En employant la relation Siegert, il est possible de relier la fonction d'autocorrélation de l'intensité lumineuse à celle du champ électrique $G_1(\mathbf{r}, \tau)$ [135, 136] tel que

$$g_2(\mathbf{r}, \tau) = 1 + \beta \frac{|G_1(\mathbf{r}, \tau)|^2}{\langle I(\mathbf{r}, t) \rangle^2} \quad (45)$$

où β est un facteur de normalisation. Comme dans le cas de l'intensité lumineuse, la fonction d'autocorrélation du champ électrique peut également être employée sous l'approximation de la diffusion des photons dans un milieu turbide [137, 138]. Ainsi, lorsque l'on considère que le déplacement des diffuseurs se fait selon une dynamique brownienne, c'est-à-dire que $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle = 6D_B\tau$ où D_B est le coefficient de diffusion brownien du milieu, il est possible de représenter la fonction d'autocorrélation du champ électrique sous la forme [9, 136]

$$G_1(\rho, \tau) = \frac{3\mu'_s}{4\pi} \left(\frac{e^{-k_D r_1}}{r_1} - \frac{e^{-k_D r_2}}{r_2} \right) \quad (46)$$

où $k_D = \sqrt{3\mu'_s\mu_a + 6\mu'_s{}^2 k_0^2 \alpha D_B \tau}$, $k_0 = 2\pi n/\lambda$ est le nombre d'onde dans le milieu ayant un indice de réfraction n et α correspondant à la proportion de diffuseurs en mouvement. Ainsi, l'indice de flux sanguin (BFI, pour *blood flow index*) est représenté par l'expression αD_B [135]. Les variables r_1 et r_2 prennent la forme

$$r_1 = \sqrt{\rho^2 + z_0^2} \quad (47)$$

$$r_2 = \sqrt{\rho^2 + (z_0 + 2z_b)^2} \quad (48)$$

où ρ est la distance entre la source et le détecteur à la surface du tissu sondé, $z_0 = (\mu'_s + \mu_a)^{-1}$ est la profondeur efficace de la source lumineuse, $z_b = 2z_0(1 + R_{eff})/3(1 - R_{eff})$ est la

distance hors du tissu où la fluence du faisceau lumineux est considérée nulle et R_{eff} est le coefficient de réflexion efficace à l'interface entre le tissu et le milieu ambiant [134, 139].

En injectant la forme de la fonction d'autocorrélation du champ électrique G_1 dans g_2 , laquelle peut être évaluée expérimentalement, il est possible d'estimer le flux sanguin par optimisation des termes β et αD_B du modèle analytique qui est décrit à l'aide de l'équation de diffusion [137, 139].

Comme mentionné précédemment, la spectroscopie DCS ne peut être employée que si les propriétés optiques μ_a et μ'_s du milieu sondé sont posées ou connues. Ainsi, en utilisant les propriétés optiques mesurées par la FD-NIRS, la DCS permet d'estimer le flux sanguin cérébral en même temps et au même endroit à l'aide d'une sonde combinant les deux spectroscopies. Des applications néonatales sont présentées dans la littérature [9, 10, 114]. La méthode pour estimer un indice du métabolisme cérébral en oxygène est présentée dans la section suivante.

4.3 Spectroscopie optique multimodale

Bien que prise individuellement, chacune des modalités fournit des informations quant à l'hémodynamie du milieu, c'est-à-dire les propriétés optiques et les concentrations de l'hémoglobine dans le cas de la FD-NIRS et un indice de flux sanguin dans le cas de la DCS, leur combinaison permet d'estimer le métabolisme du tissu [114]. En combinant les indices évalués par chacune des modalités à l'hématocrite (HGB, pour *hemoglobin concentration in the blood*), évaluée à l'aide de prélèvement sanguin, il est possible d'estimer le volume sanguin (BV, pour *blood volume*), lequel peut être associé à la dilatation des vaisseaux due à la pression sanguine [9, 10], dans la région sondée [9, 140] tel que

$$BV = \frac{HbT \cdot MW_{Hb}}{HGB \cdot D_{bt}} \quad (49)$$

où MW_{Hb} est le poids moléculaire de l'hémoglobine et D_{bt} est la densité du tissu sondé. Dans le cas du cerveau, ces valeurs sont respectivement 64500 g/Mol et 1.05 g/ml . Dans un cadre clinique, certains paramètres hémodynamiques systémiques sont couramment évalués par l'intermédiaire d'un oxymètre de pouls. L'une de ces valeurs, soit la saturation artérielle en

oxygène (SaO_2), peut être employée afin de retrouver la fraction d'oxygène extraite (OEF) du tissu [123, 141], tel que

$$OEF = \frac{SaO_2 - SvO_2}{SaO_2} = \frac{1}{b} \frac{SaO_2 - SO_2}{SaO_2} \quad (50)$$

où SvO_2 est la saturation veineuse en oxygène. La saturation en oxygène SO_2 , évaluée par la FD-NIRS, représente une somme pondérée des saturations en oxygène systémiques $SO_2 = a \cdot SaO_2 + b \cdot SvO_2$, où $a + b = 1$, en considérant la saturation au niveau des capillaires négligeable. Il a été montré que les saturations peuvent être pondérées par $a = 1/4$ et $b = 3/4$ chez le nouveau-né [142].

La fraction d'extraction d'oxygène est utilisée pour estimer le métabolisme en oxygène du tissu par l'intermédiaire du taux métabolique de consommation d'oxygène ($CMRO_{2i}$) dérivé par le principe de Fick [10, 141] tel que :

$$CMRO_{2i} = CaO_2 \cdot BFI \cdot OEF = \gamma \cdot HGB \cdot BFI \cdot \frac{1}{b} (SaO_2 - SO_2) \quad (51)$$

où $CaO_2 = \gamma \cdot HGB \cdot SaO_2$ est la concentration artérielle en oxygène et $\gamma = 1.39 \text{ ml } O_2 / \text{g de HGB}$ est la capacité théorique maximale de transport en oxygène de l'hémoglobine [143]. Comme on ne mesure pas les concentrations d' O_2 dans le tissu, on utilise leurs relations avec leurs saturations pour dériver la consommation en oxygène. On fait aussi l'hypothèse que le output cardiaque est estimé par la mesure de l'indice de flux sanguin cérébral à l'aide de la DCS.

La technologie multimodale FD-NIRS/DCS est bien adaptée pour l'évaluation de la santé cérébrale du nouveau-né. En effet, des instruments FD-NIRS/DCS ont été employés pour caractériser l'hémodynamie du nouveau-né souffrant de pathologies néonatales comme des maladies cardiaques congénitales, l'encéphalopathie hypoxique ischémique et l'hémorragie intraventriculaire [10, 114, 115, 118, 123, 124].

La combinaison d'autres modalités NIRS, telles que la TD-NIRS et CW-NIRS, avec la DCS est également possible [143-145]. Cependant, ces techniques présentent certains inconvénients quant à leur utilisation et leur coût. La combinaison CW-NIRS/DCS, par exemple est limitée vis-à-vis les hypothèses faites sur les propriétés optiques du milieu et ne fournissent que les

concentrations relatives des hémoglobines. La TD-NIRS, quant à elle, requiert des équipements très coûteux, mais permet d'extraire les mêmes indices que la FD-NIRS.

4.4 Description brève du MetaOx

L'instrument MetaOx est un système d'imagerie optique portable combinant les modalités FD-NIRS et DCS afin d'évaluer les paramètres hémodynamique et métabolique d'un tissu. Pour ce faire, ce dispositif comprend 8 diodes laser modulées en amplitude (670, 690, 700, 732, 760, 785, 808 et 830 nm), utilisées comme sources pour la FD-NIRS, ainsi qu'un laser ayant une grande longueur de cohérence, agissant comme source DCS (852 nm). L'appareil et les accessoires nécessaires à son utilisation sont positionnés sur un chariot de transport permettant l'utilisation de l'appareil au chevet du patient.

Comme mentionné précédemment, plusieurs séparations source-détecteur sont nécessaires lors de la mesure des propriétés optiques ainsi que de la concentration des chromophores à l'aide de la modalité FD-NIRS. Ainsi, quatre tubes photomultiplicateurs (PMT, pour *photomultiplier tubes*) sont employés pour la détection du signal NIRS. Contrairement aux autres branchements optiques, lesquels sont effectués à l'aide de connecteur FC/PC et SMA, des connecteurs faits sur mesure sont utilisés pour relier la sonde aux PMT de l'appareil (Figure 8). Le design et la fabrication de ces connecteurs ont été réalisés dans ce travail de maîtrise et en collaboration avec la compagnie ISS.

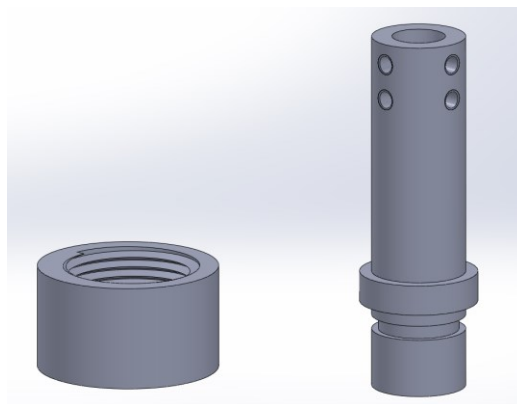


Figure 8 – Modèle 3D des connecteurs optiques pour le branchement aux PMT.

Dans le cas des détecteurs DCS, ces derniers sont constitués de 8 photodiodes à avalanche liées à un corrélateur optique permettant la mesure des fonctions d'autocorrélation.

4.5 Sonde multimodale

Le boîtier de la sonde et les assemblages de fibres optiques ont été développés afin d'acheminer le signal optique entre l'appareil et le tissu. Pour ce faire, quatre types d'assemblage, soient les fibres « sources » et « détectrices » des deux modalités, ont été employés. Les assemblages FD-NIRS emploient des fibres optiques multimodes ayant une grande ouverture numérique et un diamètre à l'extrémité de 2.5mm comme le montre la Figure 9. Chacune des fibres FD-NIRS est d'une longueur de 2.5m et se termine à angle droit, d'une hauteur de 8mm, afin de faciliter la manipulation de la sonde lors de mesures. L'assemblage « source » utilise un connecteur SMA tandis que les assemblages « détecteurs » emploient les connecteurs faits sur mesure.

Les assemblages DCS, quant à eux, emploient des fibres optiques monomodes ayant un diamètre à l'extrémité de 2mm comme le montre la Figure 9. Les assemblages « sources » et « détecteurs » se terminent avec des angles droits ayant des hauteurs de 15mm et 10mm. Contrairement aux autres assemblages, le détecteur DCS est constitué de huit fibres distinctes permettant le branchement aux différents canaux du corrélateur de l'appareil.

Le boîtier de la sonde, lequel a été développé à l'aide du logiciel de design 3D *SolidWorks*, se devait de respecter certaines contraintes par rapport à son utilisation et son entretien. En effet, la sonde, nommée « *Newborn01* », a été développée dans le cadre de mesures cérébrales ponctuelles chez le nouveau-né. Ainsi, le boîtier était suffisamment volumineux pour être confortablement manipulé tout en minimisant son empreinte et la possible irritation sur la tête de l'enfant. De plus, la sonde est facilement réparable en cas de bris ou défaillance des fibres optiques et est réutilisable. Plusieurs sondes *Newborn01* ont été produites dans le cadre de ma maîtrise. Elles continueront également à être produites au laboratoire par les autres membres qui ont été formés.

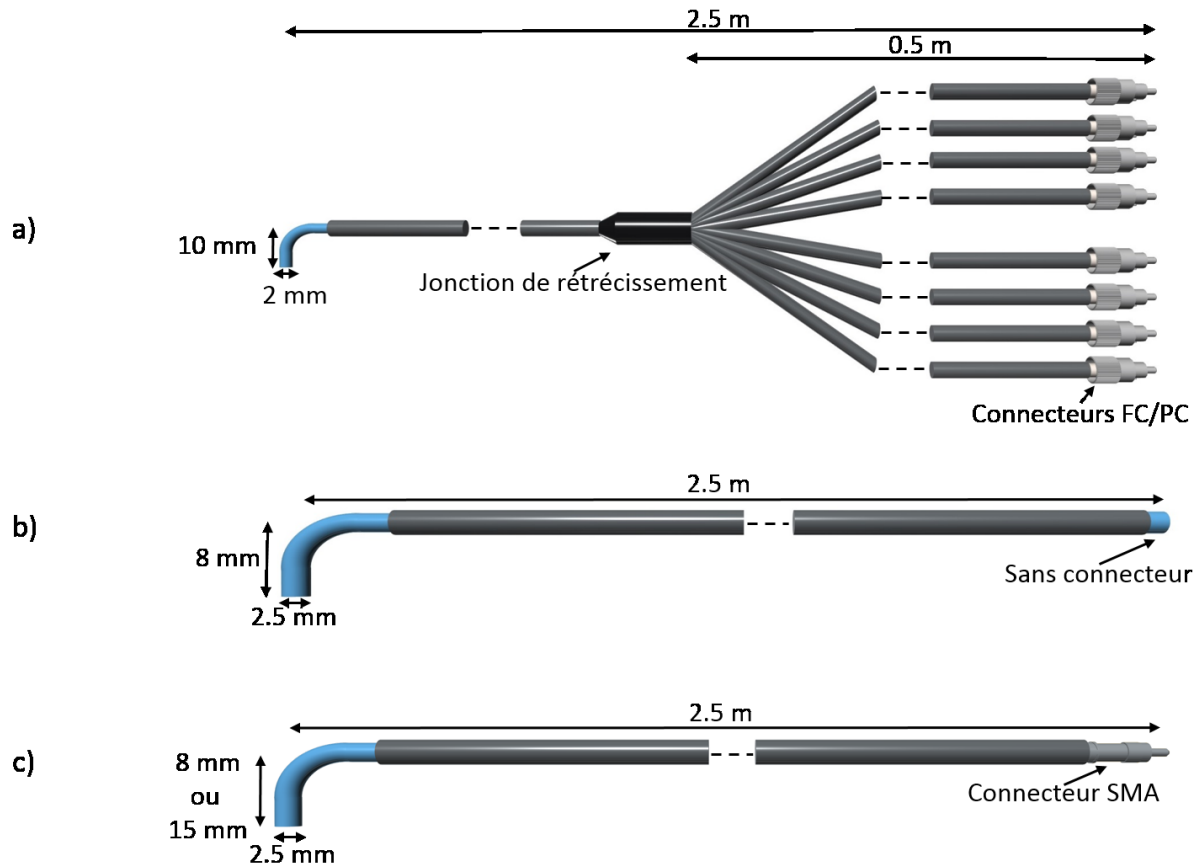


Figure 9 - Schéma des assemblages de fibres optiques: a) Assemblage du détecteur DCS, b) Assemblage des détecteurs FD-NIRS c) Assemblages des sources DCS et FD-NIRS.

Afin de répondre à ces caractéristiques, une sonde compartimentée (voir Figure 10) de 23mm de hauteur, 40mm de largeur et 42mm de profondeur, a été conçue. Initialement, une profondeur de 21mm était employée afin de réduire l’empreinte de la sonde sur la tête du nouveau-né. Cependant, cette configuration était difficile à manipuler sans endommager les fibres et un support supplémentaire a été ajouté au boîtier.

Le compartiment du bas renferme les assemblages de fibres optiques nécessaires à l’utilisation de la FD-NIRS, soit une source lumineuse et quatre détecteurs. Comme illustré à la Figure 10, les détecteurs NIRS sont répartis à intervalles réguliers et correspondent à des séparations source-détecteur de 10, 15, 20 et 25 mm [9, 132, 140]. Cette configuration a été démontrée comme optimale pour mesurer les concentrations d’hémoglobine du cortex chez le nouveau-né [132].

Le compartiment supérieur contient les assemblages permettant l'utilisation de la modalité DCS, soit une source lumineuse et huit détecteurs. Contrairement à la FD-NIRS, les détecteurs DCS ont été positionnés au même endroit, c'est-à-dire à une distance de 22 mm de la source, afin de maximiser le ratio signal sur bruit (SNR, pour *signal-to-noise ratio*) en utilisant l'ensemble des signaux mesurés lors de l'estimation du flux sanguin [9, 123, 146].

Ce prototype, fait de plastique *ABS*, a été imprimé à l'aide des imprimantes 3D *Prusa i3* et *MakerBot Replicator 2X* disponibles à l'École Polytechnique. Afin d'éviter un long processus de stérilisation pouvant endommager les fibres optiques de la sonde, un sac stérile et transparent est utilisé pour recouvrir la sonde lors de la mesure.

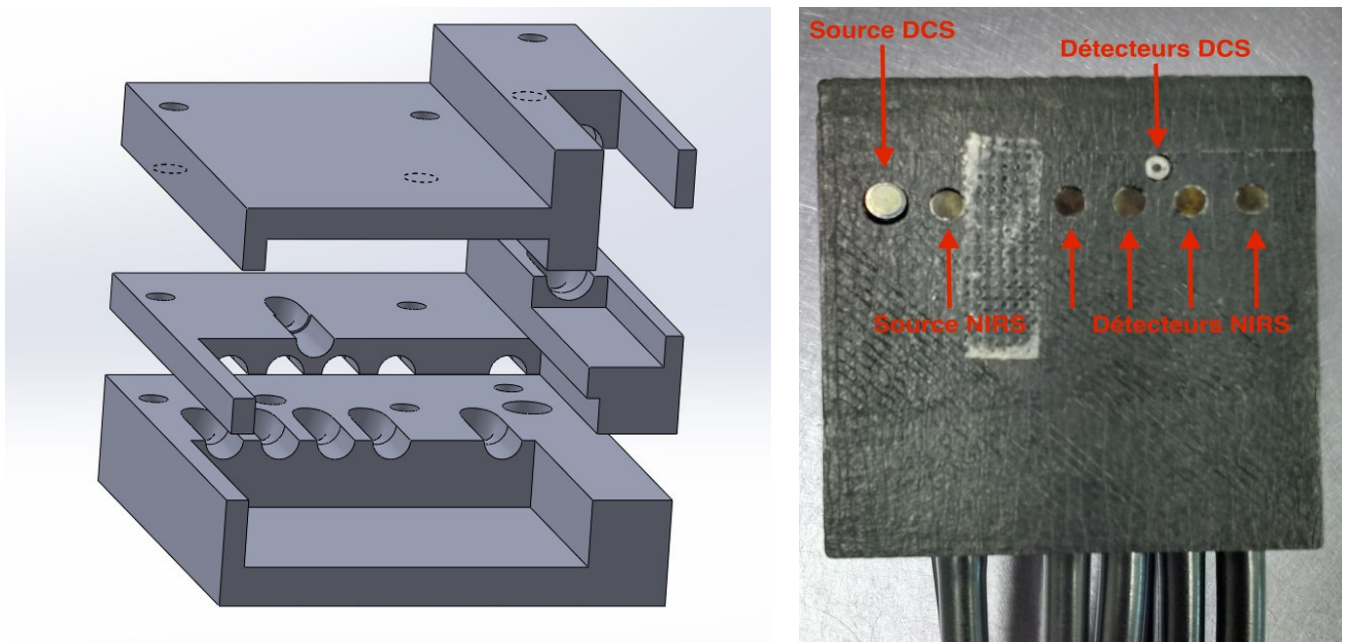


Figure 10 - Modèle 3D de la sonde *Newborn01* (Gauche) et vue du dessous de la sonde (Droite).

4.5 Limitations et améliorations futures

Bien que la sonde décrite précédemment soit actuellement utilisée dans le cadre d'étude chez le nouveau-né, certaines modifications pourraient être apportées afin d'améliorer son fonctionnement. Par exemple, la configuration des distances source-détecteur peut être modifiée pour la mesure FD-NIRS/DCS chez le prématuré dont la taille de la tête est beaucoup plus petite. Le même argument se présente pour des bébés et enfants plus âgés.

La limitation principale de ce prototype est la présence d'interférence (*cross-talk*) entre la FD-NIRS et le DCS. En effet, dans sa configuration géométrique présente, le signal DCS est affecté par la présence de la FD-NIRS, laquelle augmente artificiellement le nombre de photons non cohérents perçus par les détecteurs. Ainsi, l'exploration d'une géométrie d'acquisition différente, pour laquelle les positions des sources seraient modifiées, augmentant ainsi la distance entre les détecteurs DCS et la source NIRS, pourrait limiter l'impact de ce phénomène. Cette sonde est actuellement en développement.

Une seconde limitation de la sonde *Newborn01* est sa rigidité. En effet, dans le cas de mesures chez le nouveau-né prématuré, les détecteurs les plus éloignés sont fortement affectés par la lumière ambiante, car le contact avec le cuir chevelu n'est plus optimal. Ainsi, l'utilisation d'un matériel plus flexible pour la fabrication du boîtier pourrait permettre d'améliorer le contact entre la sonde et la tête de l'enfant afin d'améliorer la qualité des mesures. Il est à noter que cette modification doit être accompagnée d'une altération aux équations d'analyse des signaux FD-NIRS et DCS afin d'y inclure une correction pour la courbure du milieu sondé. En effet, comme mentionné précédemment, ces équations sont résolues pour un plan semi-infini.

Finalement, il serait intéressant d'utiliser les modalités FD-NIRS et DCS afin d'effectuer des mesures de longue durée. Ainsi, il est important de réduire considérablement la taille du boîtier afin de limiter l'espace occupé par la sonde sur la tête de l'enfant. Pour ce faire, il serait possible d'utiliser des connecteurs ayant un plus petit profil, comme dans le cas de dispositifs employant des prismes réfléchissants. La prise de mesures cérébrales sur une longue durée devrait également être accompagnée par l'utilisation d'un boîtier plus flexible. Ces développements sont également en cours.

Conclusion

Pour conclure, l'objectif principal de ce mémoire était de développer des méthodes d'analyse du signal dans le plan temps-fréquence et de les appliquer sur des signaux NIRS et d'oxymétrie de perfusion acquis chez le très grand prématuré. Le Chapitre 1 présentait une courte revue du fonctionnement de la CW-NIRS et de l'oxymétrie périphérique, en plus d'une description des principales techniques d'analyse du signal appliquées dans le domaine temporel et fréquentiel. Le Chapitre 2 transcrivait le manuscrit soumis pour publication dans la revue *Scientific Reports*. Ce manuscrit portait sur l'analyse par ondelettes appliquée aux signaux CW-NIRS et d'oxymétrie mesurés chez le très grand prématuré. Les résultats obtenus dans cette étude montrent entre autres une corrélation croisée plus faible entre la CrSO₂ et le PI chez les enfants atteints de complications hémorragiques en comparaison avec le groupe contrôle. Ces différences ont été associées à l'imaturité du système cardiovasculaire suivant la transition circulatoire et démontrent le potentiel élevé de notre approche pour le monitoring de la santé cérébrale du très grand prématuré dans les premières 72 h de vie. Le Chapitre 3 fournissait un retour sur le protocole d'étude et détaillait des aspects moins discutés, comme la sélection de l'ondelette mère. Finalement, le Chapitre 4 présentait le développement d'une sonde multimodale FD-NIRS/DCS permettant la mesure absolue des concentrations d'hémoglobine et du flux sanguin nécessaire à l'estimation du métabolisme cérébral en oxygène.

Je crois que le développement de technologies portables et non-invasives comme la NIRS et le développement de méthodes avancées pour traiter les signaux NIRS dans le plan temps-fréquence, permettront de fournir des informations nouvelles quant à la physiologie transitoire et la santé cérébrale du nouveau-né.

Bibliographie

- [1] A. F. El-Khuffash and P. J. McNamara, "Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit," *Semin Fetal Neonatal Med*, vol. 16, pp. 50-60, 2011.
- [2] N. Evans, V. Gournay, F. Cabanas, M. Kluckow, T. Leone, A. Groves, *et al.*, "Point-of-care ultrasound in the neonatal intensive care unit: international perspectives," *Semin Fetal Neonatal Med*, vol. 16, pp. 61-8, 2011.
- [3] J. L. Prince and J. Links, *Medical Imaging Signals and Systems*: Pearson Education, 2014.
- [4] G. Yu, T. F. Floyd, T. Durduran, C. Zhou, J. Wang, J. A. Detre, *et al.*, "Validation of diffuse correlation spectroscopy for muscle blood flow with concurrent arterial spin labeled perfusion MRI," *Opt Express*, vol. 15, pp. 1064-75, 2007.
- [5] L. V. Wang and H. Wu, *Biomedical Optics: Principles and Imaging*: Wiley, 2012.
- [6] D. Hueber, M. Franceschini, H. Ma, Q. Zhang, J. Ballesteros, S. Fantini, *et al.*, "Non-invasive and quantitative near-infrared haemoglobin spectrometry in the piglet brain during hypoxic stress, using a frequency-domain multidistance instrument," *Physics in medicine and biology*, vol. 46, p. 41, 2001.
- [7] S. Fantini, M. A. Franceschini, J. B. Fishkin, B. Barbieri, and E. Gratton, "Quantitative determination of the absorption spectra of chromophores in strongly scattering media: a light-emitting-diode based technique," *Applied optics*, vol. 33, pp. 5204-5213, 1994.
- [8] R. Bokiniec, A. Zbiec, J. Seliga, P. Sawosz, A. Liebert, I. Klosinska, *et al.*, "Assessment of brain oxygenation in term and preterm neonates using near infrared spectroscopy," *Adv Med Sci*, vol. 57, pp. 348-55, 2012.
- [9] N. Roche-Labarbe, S. A. Carp, A. Surova, M. Patel, D. A. Boas, P. E. Grant, *et al.*, "Noninvasive optical measures of CBV, StO(2), CBF index, and rCMRO(2) in human premature neonates' brains in the first six weeks of life," *Hum Brain Mapp*, vol. 31, pp. 341-52, 2010.
- [10] M. Dehaes, A. Aggarwal, P. Y. Lin, C. Rosa Fortunato, A. Fenoglio, N. Roche-Labarbe, *et al.*, "Cerebral oxygen metabolism in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy during and after therapeutic hypothermia," *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 34, pp. 87-94, 2014.
- [11] V. Busignies, B. Leclerc, P. Porion, P. Evesque, G. Couarraze, and P. Tchoreloff, "Quantitative measurements of localized density variations in cylindrical tablets using X-ray microtomography," *Eur J Pharm Biopharm*, vol. 64, pp. 38-50, 2006.
- [12] C. Boudoux, *Fundamentals of Biomedical Optics: From Light Interactions with Cells to Complex Imaging Systems*: Blurb, Incorporated, 2017.
- [13] G. Palumbo and P. R., *Lasers and Current Optical Techniques in Biology*: RSC Publishing, 2004.
- [14] G. Bale, "Development of Optical Instrumentation and Methods to Monitor Brain Oxygen Metabolism: Application to Neonatal Brain Injury," Doctor of Philosophy (Ph.D), Department of Medical Physics and Biomedical Engineering, University College London, 2016.

- [15] F. Scholkmann, A. J. Metz, and M. Wolf, "Measuring tissue hemodynamics and oxygenation by continuous-wave functional near-infrared spectroscopy--how robust are the different calculation methods against movement artifacts?," *Physiol Meas*, vol. 35, pp. 717-34, 2014.
- [16] S. L. Jacques and D. J. McAuliffe, "The melanosome: threshold temperature for explosive vaporization and internal absorption coefficient during pulsed laser irradiation," *Photochemistry and photobiology*, vol. 53, pp. 769-775, 1991.
- [17] R. L. van Veen, H. Sterenborg, A. Pifferi, A. Torricelli, and R. Cubeddu, "Determination of VIS-NIR absorption coefficients of mammalian fat, with time-and spatially resolved diffuse reflectance and transmission spectroscopy," in *Biomedical Topical Meeting*, 2004, p. SF4.
- [18] S. L. Jacques, "Skin optics," *Oregon Medical Laser Center News*, vol. 1998, pp. 1-9, 1998.
- [19] S. Fantini, M.-A. Franceschini, J. S. Maier, S. A. Walker, B. B. Barbieri, and E. Gratton, "Frequency-domain multichannel optical detector for noninvasive tissue spectroscopy and oximetry," *Optical engineering*, vol. 34, pp. 32-43, 1995.
- [20] I. V. Meglinski and S. J. Matcher, "Computer simulation of the skin reflectance spectra," *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 70, pp. 179-86, 2003.
- [21] D. T. Delpy, M. Cope, P. van der Zee, S. Arridge, S. Wray, and J. Wyatt, "Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement," *Phys Med Biol*, vol. 33, pp. 1433-42, 1988.
- [22] H. Miyake, S. Nioka, A. Zaman, D. S. Smith, and B. Chance, "The detection of cytochrome oxidase heme iron and copper absorption in the blood-perfused and blood-free brain in normoxia and hypoxia," *Anal Biochem*, vol. 192, pp. 149-55, 1991.
- [23] J. Murkin and M. Arango, "Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation," *British journal of anaesthesia*, vol. 103, pp. i3-i13, 2009.
- [24] J. W. Barker, A. Panigrahy, and T. J. Huppert, "Accuracy of oxygen saturation and total hemoglobin estimates in the neonatal brain using the semi-infinite slab model for FD-NIRS data analysis," *Biomed Opt Express*, vol. 5, pp. 4300-12, 2014.
- [25] M. Wolf and G. Greisen, "Advances in near-infrared spectroscopy to study the brain of the preterm and term neonate," *Clin Perinatol*, vol. 36, pp. 807-34, vi, 2009.
- [26] T. Jue and K. Masuda, *Application of Near Infrared Spectroscopy in Biomedicine*: Springer US, 2013.
- [27] S. Suzuki, S. Takasaki, T. Ozaki, and Y. Kobayashi, "A tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy."
- [28] F. Scholkmann, S. Kleiser, A. J. Metz, R. Zimmermann, J. Mata Pavia, U. Wolf, *et al.*, "A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology," *Neuroimage*, vol. 85 Pt 1, pp. 6-27, 2014.
- [29] T. Alderliesten, P. M. Lemmers, W. Baerts, F. Groenendaal, and F. van Bel, "Perfusion Index in Preterm Infants during the First 3 Days of Life: Reference Values and Relation with Clinical Variables," *Neonatology*, vol. 107, pp. 258-65, 2015.
- [30] A. Lima and J. Bakker, "Noninvasive monitoring of peripheral perfusion," *Intensive Care Med*, vol. 31, pp. 1316-26, 2005.
- [31] Y. Mendelson, "Pulse oximetry: theory and applications for noninvasive monitoring," *Clinical chemistry*, vol. 38, pp. 1601-1607, 1992.

- [32] C. Z. Piasek, F. Van Bel, and A. Sola, "Perfusion index in newborn infants: a noninvasive tool for neonatal monitoring," *Acta Paediatr*, vol. 103, pp. 468-73, 2014.
- [33] A. Granelli and I. Ostman-Smith, "Noninvasive peripheral perfusion index as a possible tool for screening for critical left heart obstruction," *Acta Paediatr*, vol. 96, pp. 1455-9, 2007.
- [34] S. Takahashi, S. Kakiuchi, Y. Nanba, K. Tsukamoto, T. Nakamura, and Y. Ito, "The perfusion index derived from a pulse oximeter for predicting low superior vena cava flow in very low birth weight infants," *J Perinatol*, vol. 30, pp. 265-9, 2010.
- [35] I. Corsini, A. Cecchi, C. Coviello, and C. Dani, "Perfusion index and left ventricular output correlation in healthy term infants," *Eur J Pediatr*, vol. 176, pp. 1013-1018, 2017.
- [36] F. Tian, T. Tarumi, H. Liu, R. Zhang, and L. Chalak, "Wavelet coherence analysis of dynamic cerebral autoregulation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy," *NeuroImage: Clinical*, vol. 11, pp. 124-132, 2016.
- [37] H. O'Leary, M. C. Gregas, C. Limperopoulos, I. Zaretskaya, H. Bassan, J. S. Soul, *et al.*, "Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage," *Pediatrics*, vol. 124, pp. 302-9, 2009.
- [38] J. S. Soul, P. E. Hammer, M. Tsuji, J. P. Saul, H. Bassan, C. Limperopoulos, *et al.*, "Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants," *Pediatr Res*, vol. 61, pp. 467-73, 2007.
- [39] H. Hsu, *Schaum's Outline of Signals and Systems, Second Edition*: McGraw-hill, 2010.
- [40] T. A. Yen, C. C. Wang, W. S. Hsieh, H. C. Chou, C. Y. Chen, and P. N. Tsao, "Short-term outcome of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight preterm infants," *Pediatr Neonatol*, vol. 54, pp. 330-4, 2013.
- [41] A. B. Rowley, S. J. Payne, I. Tachtsidis, M. J. Ebdon, J. P. Whiteley, D. J. Gavaghan, *et al.*, "Synchronization between arterial blood pressure and cerebral oxyhaemoglobin concentration investigated by wavelet cross-correlation," *Physiol Meas*, vol. 28, pp. 161-73, 2007.
- [42] M. Janaillac, T. Beausoleil, M. J. Raboisson, K. J. Barrington, O. Karam, M. Dehaes, *et al.*, "Relationships between near infrared spectroscopy, perfusion index and cardiac outputs in extremely preterm infants in the first 72 hours of life," *Eur J Pediatr*, 2017.
- [43] G. W. Snedecor and W. G. Cochran, *Statistical Methods*: Wiley, 1991.
- [44] E. L. Lehmann and H. J. M. D'Abbrera, *Nonparametrics: Statistical Methods Based on Ranks*: Prentice Hall, 1998.
- [45] M. Kluckow, "Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation," *Early Hum Dev*, vol. 81, pp. 429-37, 2005.
- [46] S. Mallat, *A Wavelet Tour of Signal Processing: The Sparse Way*: Elsevier Science, 2008.
- [47] E. Serpedin, T. Chen, and D. Rajan, *Mathematical Foundations for Signal Processing, Communications, and Networking*: CRC Press, 2011.
- [48] M. Hansson-Sandsten, "Evaluation of the optimal lengths and number of multiple windows for spectrogram estimation of SSVEP," *Med Eng Phys*, vol. 32, pp. 372-83, 2010.
- [49] A. Khaleghi, A. Sheikhan, M. R. Mohammadi, and A. Moti Nasrabadi, "Evaluation of Cerebral Cortex Function in Clients with Bipolar Mood Disorder I (BMD I) Compared With BMD II Using QEEG Analysis," *Iran J Psychiatry*, vol. 10, pp. 93-9, 2015.

- [50] R. B. Panerai, "Nonstationarity of dynamic cerebral autoregulation," *Med Eng Phys*, vol. 36, pp. 576-84, 2014.
- [51] M. Papademetriou, I. Tachtsidis, M. J. Elliott, A. Hoskote, and C. E. Elwell, "Wavelet cross-correlation to investigate regional variations in cerebral oxygenation in infants supported on extracorporeal membrane oxygenation," *Adv Exp Med Biol*, vol. 765, pp. 203-9, 2013.
- [52] E. Butkov, *Mathematical physics*: Addison-Wesley Pub. Co., 1968.
- [53] S. Lipschutz, M. R. Spiegel, and J. Liu, *Schaum's Outline of Mathematical Handbook of Formulas and Tables, 4th Edition: 2,400 Formulas + Tables*: McGraw-Hill Education, 2012.
- [54] S. A. Fulop and K. Fitz, "Algorithms for computing the time-corrected instantaneous frequency (reassigned) spectrogram, with applications," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 119, pp. 360-371, 2006.
- [55] M.-Y. Shih and D.-C. Tseng, "A wavelet-based multiresolution edge detection and tracking," *Image and Vision Computing*, vol. 23, pp. 441-451, 2005.
- [56] M. Song, "Wavelet image compression," *Contemporary Mathematics*, vol. 414, p. 41, 2006.
- [57] C. Torrence and G. P. Compo, "A Practical Guide to Wavelet Analysis," *Bulletin of the American Meteorological Society*, vol. 79, pp. 61-78, 1998.
- [58] M. Farge, "Wavelet transforms and their applications to turbulence," *Annual review of fluid mechanics*, vol. 24, pp. 395-458, 1992.
- [59] D. Highton, A. Ghosh, I. Tachtsidis, J. Panovska-Griffiths, C. E. Elwell, and M. Smith, "Monitoring cerebral autoregulation after brain injury: multimodal assessment of cerebral slow-wave oscillations using near-infrared spectroscopy," *Anesth Analg*, vol. 121, pp. 198-205, 2015.
- [60] A. Grinsted, J. C. Moore, and S. Jevrejeva, "Application of the cross wavelet transform and wavelet coherence to geophysical time series," *Nonlinear Processes in Geophysics*, vol. 11, pp. 561-566, 2004.
- [61] G. R. J. Cooper and D. R. Cowan, "Comparing time series using wavelet-based semblance analysis," *Computers & Geosciences*, vol. 34, pp. 95-102, 2008.
- [62] R. Zhang, J. H. Zuckerman, C. A. Giller, and B. D. Levine, "Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans," *Am J Physiol*, vol. 274, pp. H233-41, 1998.
- [63] Z. A. Vesoulis and A. M. Mathur, "Cerebral Autoregulation, Brain Injury, and the Transitioning Premature Infant," *Front Pediatr*, vol. 5, p. 64, 2017.
- [64] Z. A. Vesoulis, S. M. Liao, S. B. Trivedi, N. E. Ters, and A. M. Mathur, "A novel method for assessing cerebral autoregulation in preterm infants using transfer function analysis," *Pediatr Res*, vol. 79, pp. 453-9, 2016.
- [65] C. Torrence and P. J. Webster, "Interdecadal changes in the ENSO–monsoon system," *Journal of Climate*, vol. 12, pp. 2679-2690, 1999.
- [66] D. Maraun and J. Kurths, "Cross wavelet analysis: significance testing and pitfalls," *Nonlinear Processes in Geophysics*, vol. 11, pp. 505-514, 2004.
- [67] J. A. Taylor, D. L. Carr, C. W. Myers, and D. L. Eckberg, "Mechanisms Underlying Very-Low-Frequency RR-Interval Oscillations in Humans," *Circulation*, vol. 98, pp. 547-555, 1998.

- [68] S. Lakshminrusimha and R. H. Steinhorn, "Pulmonary vascular biology during neonatal transition," *Clin Perinatol*, vol. 26, pp. 601-19, 1999.
- [69] K. Toyoshima, M. Kawataki, M. Ohyama, J. Shibasaki, N. Yamaguchi, R. Hoshino, *et al.*, "Tailor-made circulatory management based on the stress-velocity relationship in preterm infants," *J Formos Med Assoc*, vol. 112, pp. 510-7, 2013.
- [70] B. H. Su, H. Y. Lin, F. K. Huang, M. L. Tsai, and Y. T. Huang, "Circulatory Management Focusing on Preventing Intraventricular Hemorrhage and Pulmonary Hemorrhage in Preterm Infants," *Pediatr Neonatol*, vol. 57, pp. 453-462, 2016.
- [71] M. Kluckow and N. Evans, "Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 82, pp. F188-94, 2000.
- [72] B. J. Stoll, N. I. Hansen, E. F. Bell, S. Shankaran, A. R. Laptook, M. C. Walsh, *et al.*, "Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network," *Pediatrics*, vol. 126, pp. 443-56, 2010.
- [73] N. Evans, "Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist?," *Semin Fetal Neonatal Med*, vol. 20, pp. 272-7, 2015.
- [74] A. Brouwer, F. Groenendaal, I. L. van Haastert, K. Rademaker, P. Hanlo, and L. de Vries, "Neurodevelopmental outcome of preterm infants with severe intraventricular hemorrhage and therapy for post-hemorrhagic ventricular dilatation," *J Pediatr*, vol. 152, pp. 648-54, 2008.
- [75] S. Sarkar, I. Bhagat, R. Dechert, R. E. Schumacher, and S. M. Donn, "Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage," *Am J Perinatol*, vol. 26, pp. 419-24, 2009.
- [76] A. Mukerji, V. Shah, and P. S. Shah, "Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis," *Pediatrics*, vol. 136, pp. 1132-43, 2015.
- [77] L. W. Doyle and P. J. Anderson, "Pulmonary and neurological follow-up of extremely preterm infants," *Neonatology*, vol. 97, pp. 388-94, 2010.
- [78] S. Noori and I. Seri, "Evidence-based versus pathophysiology-based approach to diagnosis and treatment of neonatal cardiovascular compromise," *Semin Fetal Neonatal Med*, vol. 20, pp. 238-45, 2015.
- [79] A. Villringer and B. Chance, "Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function," *Trends Neurosci*, vol. 20, pp. 435-42, 1997.
- [80] M. Kochan, J. McPadden, W. T. Bass, T. Shah, W. T. Brown, G. W. Tye, *et al.*, "Changes in Cerebral Oxygenation in Preterm Infants With Progressive Posthemorrhagic Ventricular Dilatation," *Pediatr Neurol*, vol. 73, pp. 57-63, 2017.
- [81] G. Pichler, G. M. Schmolzer, and B. Urlesberger, "Cerebral Tissue Oxygenation during Immediate Neonatal Transition and Resuscitation," *Front Pediatr*, vol. 5, p. 29, 2017.
- [82] N. Baik, B. Urlesberger, B. Schwabegger, G. M. Schmolzer, A. Avian, and G. Pichler, "Cerebral haemorrhage in preterm neonates: does cerebral regional oxygen saturation during the immediate transition matter?," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 100, pp. F422-7, 2015.
- [83] F. Norooz, B. Urlesberger, V. Giordano, K. Klebermasz-Schrehof, M. Weninger, A. Berger, *et al.*, "Decompressing posthaemorrhagic ventricular dilatation significantly

- improves regional cerebral oxygen saturation in preterm infants," *Acta Paediatr*, vol. 104, pp. 663-9, 2015.
- [84] B. Schwabegger, G. Pichler, C. Binder, A. Avian, M. Pocivalnik, and B. Urlesberger, "Even mild respiratory distress alters tissue oxygenation significantly in preterm infants during neonatal transition," *Physiol Meas*, vol. 35, pp. 2085-99, 2014.
- [85] R. M. Cerbo, L. Scudeller, R. Maragliano, R. Cabano, M. Pozzi, C. Tinelli, *et al.*, "Cerebral Oxygenation, Superior Vena Cava Flow, Severe Intraventricular Hemorrhage and Mortality in 60 Very Low Birth Weight Infants," *Neonatology*, vol. 108, pp. 246-52, 2015.
- [86] E. A. Verhagen, K. N. Van Braeckel, C. N. van der Veere, H. Groen, P. H. Dijk, C. V. Hulzebos, *et al.*, "Cerebral oxygenation is associated with neurodevelopmental outcome of preterm children at age 2 to 3 years," *Dev Med Child Neurol*, vol. 57, pp. 449-55, 2015.
- [87] T. Alderliesten, P. M. Lemmers, J. J. Smarius, R. E. van de Vosse, W. Baerts, and F. van Bel, "Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage," *J Pediatr*, vol. 162, pp. 698-704 e2, 2013.
- [88] S. Hyttel-Sorensen, A. Pellicer, T. Alderliesten, T. Austin, F. van Bel, M. Benders, *et al.*, "Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial," *BMJ*, vol. 350, p. g7635, 2015.
- [89] C. De Felice, M. R. Goldstein, S. Parrini, A. Verrotti, M. Criscuolo, and G. Latini, "Early dynamic changes in pulse oximetry signals in preterm newborns with histologic chorioamnionitis," *Pediatr Crit Care Med*, vol. 7, pp. 138-42, 2006.
- [90] G. A. Hawkes, J. M. O'Toole, M. Kenosi, C. A. Ryan, and E. M. Dempsey, "Perfusion index in the preterm infant immediately after birth," *Early Hum Dev*, vol. 91, pp. 463-5, 2015.
- [91] A. Khositseth, N. Muangyod, and P. Nuntnarumit, "Perfusion index as a diagnostic tool for patent ductus arteriosus in preterm infants," *Neonatology*, vol. 104, pp. 250-4, 2013.
- [92] M. Kinoshita, C. P. Hawkes, C. A. Ryan, and E. M. Dempsey, "Perfusion index in the very preterm infant," *Acta Paediatr*, vol. 102, pp. e398-401, 2013.
- [93] N. Hakan, D. Dilli, A. Zenciroglu, M. Aydin, and N. Okumus, "Reference values of perfusion indices in hemodynamically stable newborns during the early neonatal period," *Eur J Pediatr*, vol. 173, pp. 597-602, 2014.
- [94] X. Liu, M. Czosnyka, J. Donnelly, K. P. Budohoski, G. V. Varsos, N. Nasr, *et al.*, "Comparison of frequency and time domain methods of assessment of cerebral autoregulation in traumatic brain injury," *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 35, pp. 248-56, 2015.
- [95] M. Tsuji, J. P. Saul, A. du Plessis, E. Eichenwald, J. Sobh, R. Crocker, *et al.*, "Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants," *Pediatrics*, vol. 106, pp. 625-32, 2000.
- [96] M. Kluckow and N. Evans, "Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage," *J Pediatr*, vol. 137, pp. 68-72, 2000.
- [97] L. A. Papile, G. Munsick-Bruno, and A. Schaefer, "Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps," *J Pediatr*, vol. 103, pp. 273-7, 1983.

- [98] J. M. Lina, M. Dehaes, C. Matteau-Pelletier, and F. Lesage, "Complex wavelets applied to diffuse optical spectroscopy for brain activity detection," *Opt Express*, vol. 16, pp. 1029-50, 2008.
- [99] A. Sellmer, J. V. Bjerre, M. R. Schmidt, P. J. McNamara, V. E. Hjortdal, B. Host, *et al.*, "Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 98, pp. F505-10, 2013.
- [100] S. Noori, M. McCoy, P. Friedlich, B. Bright, V. Gottipati, I. Seri, *et al.*, "Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants," *Pediatrics*, vol. 123, pp. e138-44, 2009.
- [101] M. Kluckow and N. Evans, "Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation," *J Pediatr*, vol. 127, pp. 774-9, 1995.
- [102] B. Schmidt, P. Davis, D. Moddemann, A. Ohlsson, R. S. Roberts, S. Saigal, *et al.*, "Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants," *N Engl J Med*, vol. 344, pp. 1966-72, 2001.
- [103] R. Arora, M. Ridha, D. S. Lee, J. Elliott, H. C. Rosenberg, M. Diop, *et al.*, "Preservation of the metabolic rate of oxygen in preterm infants during indomethacin therapy for closure of the ductus arteriosus," *Pediatr Res*, vol. 73, pp. 713-8, 2013.
- [104] J. Patel, I. Roberts, D. Azzopardi, P. Hamilton, and A. D. Edwards, "Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus," *Pediatr Res*, vol. 47, pp. 36-42, 2000.
- [105] A. Caicedo, D. De Smet, G. Naulaers, L. Ameye, J. Vanderhaegen, P. Lemmers, *et al.*, "Cerebral tissue oxygenation and regional oxygen saturation can be used to study cerebral autoregulation in prematurely born infants," *Pediatr Res*, vol. 69, pp. 548-53, 2011.
- [106] D. De Smet, J. Vanderhaegen, G. Naulaers, and S. Van Huffel, "New measurements for assessment of impaired cerebral autoregulation using near-infrared spectroscopy," *Adv Exp Med Biol*, vol. 645, pp. 273-8, 2009.
- [107] D. De Smet, J. Jacobs, L. Ameye, J. Vanderhaegen, G. Naulaers, P. Lemmers, *et al.*, "The partial coherence method for assessment of impaired cerebral autoregulation using near-infrared spectroscopy: potential and limitations," *Adv Exp Med Biol*, vol. 662, pp. 219-24, 2010.
- [108] A. Lakkundi, I. Wright, and K. de Waal, "Transitional hemodynamics in preterm infants with a respiratory management strategy directed at avoidance of mechanical ventilation," *Early Hum Dev*, vol. 90, pp. 409-12, 2014.
- [109] B.-I. Australia, G. United Kingdom Collaborative, W. Tarnow-Mordi, B. Stenson, A. Kirby, E. Juszczak, *et al.*, "Outcomes of Two Trials of Oxygen-Saturation Targets in Preterm Infants," *N Engl J Med*, vol. 374, pp. 749-60, 2016.
- [110] L. G. Tina, A. Frigiola, R. Abella, B. Artale, G. Puleo, S. D'Angelo, *et al.*, "Near Infrared Spectroscopy in healthy preterm and term newborns: correlation with gestational age and standard monitoring parameters," *Curr Neurovasc Res*, vol. 6, pp. 148-54, 2009.
- [111] S. Mitra, M. Czosnyka, P. Smielewski, H. O'Reilly, K. Brady, and T. Austin, "Heart rate passivity of cerebral tissue oxygenation is associated with predictors of poor outcome in preterm infants," *Acta Paediatr*, vol. 103, pp. e374-82, 2014.

- [112] B. Mayer, M. Pohl, H. D. Hummler, and M. B. Schmid, "Cerebral oxygenation and desaturations in preterm infants - a longitudinal data analysis," *J Neonatal Perinatal Med*, vol. 10, pp. 267-273, 2017.
- [113] E. M. W. Kooi, E. A. Verhagen, J. W. J. Elting, M. Czosnyka, T. Austin, F. Y. Wong, *et al.*, "Measuring cerebrovascular autoregulation in preterm infants using near-infrared spectroscopy: an overview of the literature," *Expert Rev Neurother*, vol. 17, pp. 801-818, 2017.
- [114] N. Roche-Labarbe, A. Fenoglio, A. Aggarwal, M. Dehaes, S. A. Carp, M. A. Franceschini, *et al.*, "Near-infrared spectroscopy assessment of cerebral oxygen metabolism in the developing premature brain," *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 32, pp. 481-8, 2012.
- [115] P. Y. Lin, N. Roche-Labarbe, M. Dehaes, A. Fenoglio, P. E. Grant, and M. A. Franceschini, "Regional and hemispheric asymmetries of cerebral hemodynamic and oxygen metabolism in newborns," *Cereb Cortex*, vol. 23, pp. 339-48, 2013.
- [116] P. Y. Lin, N. Roche-Labarbe, M. Dehaes, S. Carp, A. Fenoglio, B. Barbieri, *et al.*, "Non-invasive optical measurement of cerebral metabolism and hemodynamics in infants," *J Vis Exp*, p. e4379, 2013.
- [117] M. Nourhashemi, G. Kongolo, M. Mahmoudzadeh, S. Goudjil, and F. Wallois, "Relationship between relative cerebral blood flow, relative cerebral blood volume, and relative cerebral metabolic rate of oxygen in the preterm neonatal brain," *Neurophotonics*, vol. 4, p. 021104, 2017.
- [118] P. Y. Lin, K. Hagan, A. Fenoglio, P. E. Grant, and M. A. Franceschini, "Reduced cerebral blood flow and oxygen metabolism in extremely preterm neonates with low-grade germinal matrix- intraventricular hemorrhage," *Sci Rep*, vol. 6, p. 25903, 2016.
- [119] G. Bale, S. Mitra, J. Meek, N. Robertson, and I. Tachtsidis, "A new broadband near-infrared spectroscopy system for in-vivo measurements of cerebral cytochrome-c-oxidase changes in neonatal brain injury," *Biomed Opt Express*, vol. 5, pp. 3450-66, 2014.
- [120] S. Mitra, G. Bale, J. Meek, C. Uria-Avellanal, N. J. Robertson, and I. Tachtsidis, "Relationship Between Cerebral Oxygenation and Metabolism During Rewarming in Newborn Infants After Therapeutic Hypothermia Following Hypoxic-Ischemic Brain Injury," *Adv Exp Med Biol*, vol. 923, pp. 245-251, 2016.
- [121] T. Durduran, C. Zhou, E. M. Buckley, M. N. Kim, G. Yu, R. Choe, *et al.*, "Optical measurement of cerebral hemodynamics and oxygen metabolism in neonates with congenital heart defects," *J Biomed Opt*, vol. 15, p. 037004, 2010.
- [122] E. M. Buckley, J. M. Lynch, D. A. Goff, P. J. Schwab, W. B. Baker, T. Durduran, *et al.*, "Early postoperative changes in cerebral oxygen metabolism following neonatal cardiac surgery: effects of surgical duration," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 145, pp. 196-203, 205 e1; discussion 203-5, 2013.
- [123] M. Dehaes, H. H. Cheng, E. M. Buckley, P. Y. Lin, S. Ferradal, K. Williams, *et al.*, "Perioperative cerebral hemodynamics and oxygen metabolism in neonates with single-ventricle physiology," *Biomed Opt Express*, vol. 6, pp. 4749-67, 2015.
- [124] S. L. Ferradal, K. Yuki, R. Vyas, C. G. Ha, F. Yi, C. Stopp, *et al.*, "Non-invasive Assessment of Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism in Neonates during Hypothermic Cardiopulmonary Bypass: Feasibility and Clinical Implications," *Sci Rep*, vol. 7, p. 44117, 2017.

- [125] J. M. Lynch, E. M. Buckley, P. J. Schwab, A. L. McCarthy, M. E. Winters, D. R. Busch, *et al.*, "Time to surgery and preoperative cerebral hemodynamics predict postoperative white matter injury in neonates with hypoplastic left heart syndrome," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 148, pp. 2181-8, 2014.
- [126] V. Jain, E. M. Buckley, D. J. Licht, J. M. Lynch, P. J. Schwab, M. Y. Naim, *et al.*, "Cerebral oxygen metabolism in neonates with congenital heart disease quantified by MRI and optics," *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 34, pp. 380-8, 2014.
- [127] R. G. Wijbenga, P. M. Lemmers, and F. van Bel, "Cerebral oxygenation during the first days of life in preterm and term neonates: differences between different brain regions," *Pediatr Res*, vol. 70, pp. 389-94, 2011.
- [128] L. M. Dix, F. van Bel, W. Baerts, and P. M. Lemmers, "Comparing near-infrared spectroscopy devices and their sensors for monitoring regional cerebral oxygen saturation in the neonate," *Pediatr Res*, vol. 74, pp. 557-63, 2013.
- [129] L. M. L. Dix, L. C. Weeke, L. S. de Vries, F. Groenendaal, W. Baerts, F. van Bel, *et al.*, "Carbon Dioxide Fluctuations Are Associated with Changes in Cerebral Oxygenation and Electrical Activity in Infants Born Preterm," *J Pediatr*, vol. 187, pp. 66-72 e1, 2017.
- [130] D. M. Ferriero, "Neonatal brain injury," *N Engl J Med*, vol. 351, pp. 1985-95, 2004.
- [131] S. Fantini, M. A. Franceschini, and E. Gratton, "Semi-infinite-geometry boundary problem for light migration in highly scattering media: a frequency-domain study in the diffusion approximation," *JOSA B*, vol. 11, pp. 2128-2138, 1994.
- [132] M. Dehaes, P. E. Grant, D. D. Sliva, N. Roche-Labarbe, R. Pienaar, D. A. Boas, *et al.*, "Assessment of the frequency-domain multi-distance method to evaluate the brain optical properties: Monte Carlo simulations from neonate to adult," *Biomedical optics express*, vol. 2, pp. 552-567, 2011.
- [133] J. P. Culver, T. Durduran, C. Cheung, D. Furuya, J. H. Greenberg, and A. G. Yodh, "Diffuse optical measurement of hemoglobin and cerebral blood flow in rat brain during hypercapnia, hypoxia and cardiac arrest," *Adv Exp Med Biol*, vol. 510, pp. 293-7, 2003.
- [134] W. B. Baker, A. B. Parthasarathy, D. R. Busch, R. C. Mesquita, J. H. Greenberg, and A. G. Yodh, "Modified Beer-Lambert law for blood flow," *Biomed Opt Express*, vol. 5, pp. 4053-75, 2014.
- [135] D. Irwin, L. Dong, Y. Shang, R. Cheng, M. Kudrimoti, S. D. Stevens, *et al.*, "Influences of tissue absorption and scattering on diffuse correlation spectroscopy blood flow measurements," *Biomed Opt Express*, vol. 2, pp. 1969-85, 2011.
- [136] C. Cheung, J. P. Culver, K. Takahashi, J. H. Greenberg, and A. G. Yodh, "In vivo cerebrovascular measurement combining diffuse near-infrared absorption and correlation spectroscopies," *Phys Med Biol*, vol. 46, pp. 2053-65, 2001.
- [137] T. Durduran and A. G. Yodh, "Diffuse correlation spectroscopy for non-invasive, microvascular cerebral blood flow measurement," *Neuroimage*, vol. 85 Pt 1, pp. 51-63, 2014.
- [138] D. A. Boas, L. E. Campbell, and A. G. Yodh, "Scattering and Imaging with Diffusing Temporal Field Correlations," *Phys Rev Lett*, vol. 75, pp. 1855-1858, 1995.
- [139] T. Durduran, R. Choe, W. B. Baker, and A. G. Yodh, "Diffuse Optics for Tissue Monitoring and Tomography," *Rep Prog Phys*, vol. 73, 2010.
- [140] M. A. Franceschini, S. Thaker, G. Themelis, K. K. Krishnamoorthy, H. Bortfeld, S. G. Diamond, *et al.*, "Assessment of infant brain development with frequency-domain near-infrared spectroscopy," *Pediatr Res*, vol. 61, pp. 546-51, 2007.

- [141] J. P. Culver, T. Durduran, D. Furuya, C. Cheung, J. H. Greenberg, and A. G. Yodh, "Diffuse optical tomography of cerebral blood flow, oxygenation, and metabolism in rat during focal ischemia," *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 23, pp. 911-24, 2003.
- [142] H. M. Watzman, C. D. Kurth, L. M. Montenegro, J. Rome, J. M. Steven, and S. C. Nicolson, "Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry," *Anesthesiology*, vol. 93, pp. 947-53, 2000.
- [143] D. W. Brown, J. Hadway, and T. Y. Lee, "Near-infrared spectroscopy measurement of oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen in newborn piglets," *Pediatr Res*, vol. 54, pp. 861-7, 2003.
- [144] K. Verdecchia, M. Diop, T. Y. Lee, and K. St Lawrence, "Quantifying the cerebral metabolic rate of oxygen by combining diffuse correlation spectroscopy and time-resolved near-infrared spectroscopy," *J Biomed Opt*, vol. 18, p. 27007, 2013.
- [145] C. E. Elwell, J. R. Henty, T. S. Leung, T. Austin, J. H. Meek, D. T. Delpy, *et al.*, "Measurement of CMRO₂ in neonates undergoing intensive care using near infrared spectroscopy," *Adv Exp Med Biol*, vol. 566, pp. 263-8, 2005.
- [146] M. Diop, J. Kishimoto, V. Toronov, D. S. Lee, and K. St Lawrence, "Development of a combined broadband near-infrared and diffusion correlation system for monitoring cerebral blood flow and oxidative metabolism in preterm infants," *Biomed Opt Express*, vol. 6, pp. 3907-18, 2015.