

Academiejaar  
2022 - 2023

# Thermografie: een weg naar huidtumordetectie

**Warre Clarys**

Masterproef tot het behalen van een diploma Master of Science in de  
**industriële wetenschappen: elektromechanica**

Promotor  
**Jan Verstockt**



## Dankwoord

Ten eerste wil ik mijn promotor Jan Verstockt bedanken om mij de mogelijkheid te geven aan dit interessant onderwerp te werken. Daarnaast wil ik hem mijn oprechte dank betuigen voor de uitgebreide begeleiding, ondersteuning en toewijding. Verder ben ik Simon Verspreek en Robin Boeykens dankbaar voor de uitleg en begeleiding bij het gebruiken van het softwareprogramma Siemens Heeds. Daaropvolgend wil ik ook Abdelmajid Ben Yahya bedanken voor zijn beginnerscursus over Siemens Heeds. Als laatste wens ik nog de Universiteit Antwerpen en de onderzoeksgroep InViLab te bedanken voor het mogelijk maken van dit onderzoek.

## Abstract

Huidkanker vertoont wereldwijd een zorgwekkende toename. Vroegtijdige detectie van huidtumoren is van cruciaal belang om de overlevingskansen van patiënten te verhogen. De huidige methoden voor het detecteren van huidtumoren, zoals de ABCDE-methode en dermatoscopie, zijn gebaseerd op visuele kenmerken van de huidvlek. In dit onderzoek wordt de potentie van thermografie als nieuwe detectiemethode voor huidkanker onderzocht, waarbij gebruik wordt gemaakt van de fysische eigenschappen van de tumor.

Een 3D-FEM-huidmodel is geconstrueerd in Siemens NX-software om de warmteverdeling van de menselijke huid nauwkeurig na te bootsen. Vervolgens is een parametersensitiviteitsstudie uitgevoerd om de invloedrijke parameters van het huidmodel te identificeren en de vergelijkbaarheid met bestaande modellen te bevestigen. Door middel van thermische simulaties is het huidmodel onderworpen aan koude lucht, gevolgd door opwarming. Tijdens dit afkoel- en opwarmproces zijn significante temperatuurverschillen tussen de tumor en het gezonde huidweefsel waargenomen, wat interessante resultaten oplevert in vergelijking met de stabiele toestand van het model. De verkregen simulatieresultaten zijn omgezet naar 2D-thermogrammen, die vergelijkbaar zijn met de thermogrammen die in de praktijk bij patiënten worden genomen. Op de thermogrammen worden algoritmes toegepast, die de diepte, diameter en vorm van de tumor met een hoge nauwkeurigheid bepalen. De foutmarges bedragen maximaal 0,05 mm voor de diepte en 0,1 mm voor de diameter en vorm.

Deze studie toont aan dat thermografie potentieel heeft als toekomstige detectiemethode voor huidtumoren. Het voorspellen van onderhuidse parameters van de tumor is grensverleggend en biedt voordelen bij de detectie en behandeling van huidtumoren. Bovendien genereert dit onderzoek aanzienlijke hoeveelheden data, die kunnen worden gebruikt voor verdere onderzoeksdoeleinden.

# Inhoudstafel

Dankwoord .....	ii
Abstract.....	iii
Lijst van figuren .....	vi
Lijst van tabellen.....	viii
Lijst van symbolen.....	ix
1    Introductie.....	1
1.1   Probleemstelling.....	1
1.2   Onderzoeksdoelen.....	1
1.3   Opbouw van de paper.....	1
2    Literatuurstudie.....	2
2.1   De huid .....	2
2.2   Huidkanker.....	3
2.3   Melanomen.....	5
2.4   Behandeling .....	7
2.5   Detectie .....	8
2.6   Bestaande huidmodellen.....	10
2.6.1   Geometrie .....	10
2.6.2   Bio-warmtevergelijking van Pennes .....	11
2.6.3   Parameters.....	14
2.6.4   Tumoren.....	14
2.7   Parametersensitiviteitsstudies .....	16
3    Methode.....	18
3.1   Huidmodel.....	18
3.1.1   Siemens NX.....	18
3.1.2   Geometrie .....	18
3.1.3   Parameters.....	20
3.1.4   Tumoren.....	20
3.1.5   Bio-warmtevergelijking van Pennes .....	21
3.1.6   Mesh.....	23
3.2   Thermische simulaties.....	26
3.2.1   Parameters variëren en simulaties opslaan.....	26
3.2.2   Drie fasen van de simulaties .....	28
3.2.3   Data-extractie .....	33
3.2.4   Dataverwerking.....	34
4    Resultaten.....	45
4.1   Parametersensitiviteitsstudie.....	45
4.2   Tumorstudie.....	46

4.2.1	2D-thermogrammen.....	46
4.2.2	Temperatuurgrafieken .....	47
4.2.3	Diepte van de tumor.....	48
4.2.4	Diameter van de tumor .....	48
4.2.5	Vorm van de tumor.....	49
4.2.6	Onderhuidse vorm van de tumor .....	50
5	Discussie.....	51
5.1	Parametersensitiviteitsstudie.....	51
5.2	Tumorstudie.....	53
5.2.1	2D-thermogrammen.....	53
5.2.2	Temperatuurgrafieken .....	53
5.2.3	Diepte van de tumor.....	57
5.2.4	Diameter van de tumor .....	58
5.2.5	Uitgewerkt voorbeeld.....	59
5.2.6	Vorm van de tumor.....	62
5.2.7	Onderhuidse vorm van de tumor .....	63
6	Conclusies.....	65
7	Toekomstig onderzoek.....	66
	Referenties.....	68
	Appendix A: resultaten .....	74
	2D-thermogrammen .....	74
	Temperatuurgrafieken.....	76
	Dieptegrafieken .....	82
	Diameter van de tumor.....	87
	Vorm van de tumor .....	92
	Onderhuidse vorm van de tumor.....	96

## Lijst van figuren

<b>Figuur 1.1:</b> Thermografie wordt gebruikt om een visuele weergave te geven van de temperatuurverdeling van het huidoppervlak [7].	1
<b>Figuur 2.1:</b> De menselijke huid bestaat uit drie hoofdlagen [10].	2
<b>Figuur 2.2:</b> De epidermis bevat vijf lagen en sluit aan op de dermis [12].	3
<b>Figuur 2.3:</b> De wereldwijde toename van melanomen is verontrustend (1940-2000) [21].	4
<b>Figuur 2.4:</b> Het aantal gevallen van basaalcelcarcinomen (links) en plaveiselcelcarcinomen (rechts). De stijging van het aantal non-melanoma tumoren in Nederland is verontrustend (1989-2014) [27].	4
<b>Figuur 2.5:</b> De stijging van het aantal melanoma tumoren in Nederland is verontrustend (1989-2014) [27].	4
<b>Figuur 2.6:</b> Melanomen worden onderverdeeld in vijf stadia [42].	6
<b>Figuur 2.7:</b> De Breslow Depth en het Clark Level zijn andere parameters die melanomen onderverdelen [42].	6
<b>Figuur 2.8:</b> De overlevingskansen dalen drastisch wanneer melanomen in een later stadium gedetecteerd worden. De overlevingskansen (%) worden weergegeven op de verticale as en de tijd na detectie van het melanoom (jaren) op de horizontale as [27].	6
<b>Figuur 2.9:</b> Het weefsel wordt laag per laag onderzocht bij Mohs-chirurgie [40].	7
<b>Figuur 2.10:</b> De ABCDE-methode is een eenvoudig en makkelijk te onthouden methode [27].	8
<b>Figuur 2.11:</b> Het realistische huidmodel van Çetingül M. P. en Herman C. bestaat uit vijf lagen [14].	11
<b>Figuur 2.12:</b> De grafische weergave van de bio-warmtevergelijking van Pennes, waarbij gebruik wordt gemaakt van de kleuren in vergelijking 2.1, 2.2 en 2.3.	13
<b>Figuur 2.13:</b> Deze willekeurige tumoren kunnen samengevat worden door het volume, de equivalente diameter en de diepte [14].	15
<b>Figuur 3.1:</b> Het cilindrisch 3D-huidmodel.	18
<b>Figuur 3.2:</b> De Field of View van de Optris Xi400 op een afstand van 100 mm [76].	19
<b>Figuur 3.3:</b> De doorsnede van het huidmodel met de diktes van de huidlagen.	19
<b>Figuur 3.4:</b> Alle parameters worden gedefinieerd als 'expressions'.	20
<b>Figuur 3.5:</b> De tumoren variëren in grootte, waarbij de kleinste tumor een diameter van 1 mm en een diepte van 0,05 mm heeft, en de grootste tumor een diameter van 15 mm en een diepte van 2,65 mm heeft. Tussen deze twee tumoren bevinden zich 430 andere cilindrische tumoren.	21
<b>Figuur 3.6:</b> De materialen voor de huidlagen krijgen de passende fysische en thermische parameters die via 'expressions' in Siemens NX gedefinieerd zijn.	22
<b>Figuur 3.7:</b> De metabolische warmtegeneratie en de convectiewarmte door de bloedsdoorloop worden opgeteld en toegewezen als 'Thermal Load' aan de respectievelijke huidlagen.	22
<b>Figuur 3.8:</b> Het simulatieproces bestaat uit vijf stappen in vier verschillende softwareprogramma's.	26
<b>Figuur 3.9:</b> De steady state fase van het huidmodel tijdens de simulaties.	29
<b>Figuur 3.10:</b> De koelsimulaties werden uitgevoerd met behulp van de Zimmer Cryo 6 op stand 9, 6 en 3. De curves representeren telkens de temperatuur van het bovenste oppervlak van de respectievelijke huidlagen. De temperatuur van de epidermis vertegenwoordigt daarbij het oppervlak van de huid.	30
<b>Figuur 3.11:</b> Stand 3 van de Zimmer Cryo 6 komt als meest optimaal naar voren bij de vergelijking van de drie standen. Deze stand resulteert, bij een voldoende diepe penetratie van de koeling, in een hogere, comfortabelere temperatuur van het huidoppervlak.	31
<b>Figuur 3.12:</b> De afkoelfase van het huidmodel tijdens de simulaties.	31
<b>Figuur 3.13:</b> De opwarmfase van het huidmodel tijdens de simulaties.	32
<b>Figuur 3.14:</b> Het huidoppervlak bereikt 210 seconden na het begin van de opwarming een temperatuur van 30 °C. Op dit punt bevindt het huidmodel zich in de nabijheid van de steady-state fase, waarbij de temperatuurverschillen niet langer relevant zijn voor dit onderzoek vanwege de trage evolutie naar de steady-state fase.	32
<b>Figuur 3.15:</b> Een voorbeeld van een 2D-thermogram.	35
<b>Figuur 3.16:</b> De temperatuur van de tumor wordt bepaald door het gemiddelde te nemen van de temperatuur in het binnenste kwart van de tumor. De temperatuur van het gezonde huidweefsel wordt berekend door het gemiddelde te nemen van een 2D-torus met een dikte van 0,1 mm en een binnenste straal van twee keer de straal van de tumor.	37

<b>Figuur 3.17:</b> Vier exemplarische iteraties tonen een visueel waarneembare correlatie tussen de verhouding van de temperatuurverschilcurves van tumoren met een diameter van 2, 4 en 6 mm en hun diepte.....	40
<b>Figuur 3.18:</b> Het punt met de grootste afgeleide, wat overeenkomt met de raaklijn met de grootste richtingscoëfficiënt, bevindt zich op de grens van de tumor.....	42
<b>Figuur 3.19:</b> Het vierkant heeft zijdes van 4 mm.....	43
<b>Figuur 3.20:</b> De gelijkzijdige driehoek heeft zijdes van 4 mm.....	43
<b>Figuur 3.21:</b> De eerste (links) en tweede (rechts) tumorgroep van de eerste onderhuidse vorm.....	44
<b>Figuur 3.22:</b> Het zij- en bovenaanzicht van de tweede onderhuidse vorm.....	44
<b>Figuur 4.1:</b> Het 2D-thermogram van een tumor met diameter 2 mm en diepte 0,55 mm in de steady state fase.....	46
<b>Figuur 4.2:</b> Temperatuurgrafiek van een tumor met diameter 2 mm en diepte 0,55 mm.....	47
<b>Figuur 4.3:</b> Temperatuurverschilgrafiek van tumoren met diameter 2 mm en dieptes 0,15 mm, 0,35 mm, 0,55 mm, 0,75 mm en 0,95 mm.....	47
<b>Figuur 4.4:</b> Dieptegrafiek van tumoren met diameter 2 mm in de koelfase, na 30 seconden.....	48
<b>Figuur 4.5:</b> Diameterbepaling van een tumor met diameter 2 mm en diepte 0,75 mm in de koelfase, na 30 seconden.....	48
<b>Figuur 4.6:</b> Vormbepaling van een vierkante tumor met zijde 4 mm en diepte 0,75 mm in de opwarmfase, na 30 seconden.....	49
<b>Figuur 4.7:</b> Vormbepaling van een driehoekige tumor met zijde 4 mm en diepte 0,75 mm in de opwarmfase, na 30 seconden.....	49
<b>Figuur 4.8:</b> Onderhuidse vormbepaling van een tumor met diameter 4 mm, begindiepte 0,35 mm en diepte 75 mm in de afkoelfase, na 30 seconden.....	50
<b>Figuur 4.9:</b> Onderhuidse vormbepaling van een asymmetrische tumor die onder een hoek van 45 °C in de huid gaat, met diameter 2 mm en diepte 2,65 mm.....	50
<b>Figuur 5.1:</b> De overeenkomst tussen de knik in de temperatuurcurve en de temperatuurverschilcurve is geïllustreerd aan de hand van tumor 5.....	55
<b>Figuur 5.2:</b> Analoog aan de bevindingen bij groep 1, is de overeenkomst tussen de knik in de temperatuurcurve en de temperatuurverschilcurve geïllustreerd aan de hand van tumor 5.....	56
<b>Figuur 5.3:</b> Bij drie gemarkeerde iteraties wordt een correlatie waargenomen tussen de verhouding van de temperatuurverschilcurves van de tumoren en hun diepte.....	57
<b>Figuur 5.4:</b> De foutmarges bij het bepalen van de diameter zijn beperkt tot 0,1 mm.....	58
<b>Figuur 5.5:</b> Drie geschatte diameters bij drie verschillende iteraties.....	59
<b>Figuur 5.6:</b> In de temperatuurverschilgrafiek voor een tumor met een diameter van 4,2 mm zijn drie iteraties geschikte geselecteerd.....	60
<b>Figuur 5.7:</b> De foutmarges bij het bepalen van de vorm van de tumoren zijn beperkt tot 0,1 mm.....	62
<b>Figuur 5.8:</b> De foutmarges bij het bepalen van de eerste onderhuidse vorm zijn beperkt tot 0,3 mm langs de buitenzijde en 0,2 mm langs de binnenzijde. De gemiddelde diameter heeft een maximale afwijking van 0,1 mm.....	63



## Lijst van tabellen

<b>Tabel 2.1:</b> De drie vormen van huidkanker zijn visueel te onderscheiden [28]–[30].	5
<b>Tabel 2.2:</b> Een visuele weergave maakt het verschil duidelijk tussen een 2D- en 3D-model [23], [51].	10
<b>Tabel 2.3:</b> De parameters van de huidlagen [14].	14
<b>Tabel 2.4:</b> De parameters van de tumor [14].	15
<b>Tabel 2.5:</b> De resultaten van de parametersensitiviteitsstudie van Çetingül M. P. en Herman C. tonen dat de dikte ( $h$ ) en bloedsdoorloop ( $\omega_b$ ) een grote invloed hebben [14].	17
<b>Tabel 2.6:</b> De resultaten van de parametersensitiviteitsstudie van Iljaž J. et al. tonen dat de specifieke warmtecapaciteit ( $C$ ) en de warmtegeleidingscoëfficiënt ( $k$ ) een grote invloed hebben [23].	17
<b>Tabel 3.1:</b> De mesh met de benaming 'NX-mesh/3' blijkt de meest geschikte keuze te zijn, aangezien de stijging van de nauwkeurigheid afneemt bij het gebruik van meshes met een hogere rekentijd.	24
<b>Tabel 3.2:</b> De 3D-tetraëdische mesh is de meest geschikte optie.	25
<b>Tabel 3.3:</b> De realistisch intervallen van de parameters [14].	27
<b>Tabel 3.4:</b> De onderzochte tumorgroepen voor de temperatuurgrafieken.	38
<b>Tabel 3.5:</b> De onderzochte tumorgroepen voor de dieptegrafieken.	39
<b>Tabel 3.6:</b> De onderzochte tumorgroepen voor de eerste onderhuidse vorm.	44
<b>Tabel 3.7:</b> De onderzochte tumorgroep voor de tweede onderhuidse vorm.	44
<b>Tabel 4.1:</b> De resultaten van de parametersensitiviteitsstudie.	45
<b>Tabel 5.1:</b> De resultaten van de parametersensitiviteitsstudie.	52
<b>Tabel 5.2:</b> De resultaten van de parametersensitiviteitsstudie van Çetingül M. P. en Herman C. [14].	52
<b>Tabel 5.3:</b> Bij drie gekozen iteraties wordt de diepte van de onbekende tumor geschat.	61

## Lijst van symbolen

$C$	:	specifieke warmtecapaciteit	$[\text{J}/(\text{kg}\cdot\text{K})]$
$c_b$	:	specifieke warmtecapaciteit bloed	$[\text{J}/(\text{kg}\cdot\text{K})]$
$c_t$	:	specifieke warmtecapaciteit weefsel	$[\text{J}/(\text{kg}\cdot\text{K})]$
$h$	:	dikte	$[\text{mm}]$
$k$	:	warmtegeleidingscoëfficiënt	$[\text{W}/(\text{m}\cdot\text{K})]$
$k_t$	:	warmtegeleidingscoëfficiënt weefsel (tissue)	$[\text{W}/(\text{m}\cdot\text{K})]$
$L$	:	lengte huidmodel langs de Z-as	$[\text{mm}]$
$q_m$	:	metabolische warmtegeneratie per volume-eenheid	$[\text{W}/\text{m}^3]$
$T$	:	temperatuur	$[\text{K}]$
$T_a$	:	temperatuur arterieel bloed	$[\text{K}]$
$T_t$	:	temperatuur weefsel (tissue)	$[\text{K}]$
$t$	:	tijd	$[\text{s}]$
$W_b$	:	massadebiet bloed	$[\text{kg}/(\text{s}\cdot\text{m}^3)]$
$\rho$	:	dichtheid	$[\text{kg}/\text{m}^3]$
$\rho_t$	:	dichtheid weefsel (tissue)	$[\text{kg}/\text{m}^3]$
$\omega_b$	:	bloedsdoorloop	$[\text{m}^3/\text{s}\cdot\text{m}^3]$

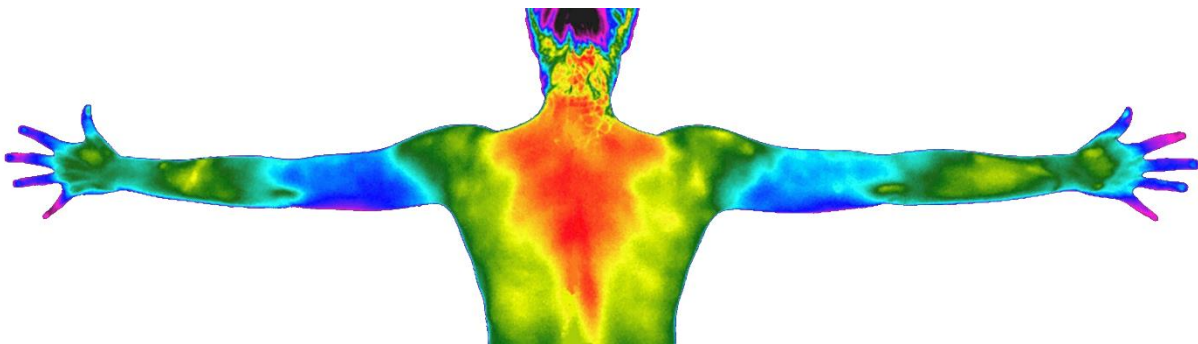
# 1 Introductie

## 1.1 Probleemstelling

Huidkanker wordt tegenwoordig gedetecteerd met behulp van de ABCDE-methode (zie sectie 2.5). Deze methode stelt dermatologen in staat om aan de hand van visuele kenmerken te bepalen of een verdachte huidvlek als gevaarlijk moet worden beschouwd [1]. In geval van maligniteit wordt de huidvlek verwijderd of wordt er een biopt genomen voor verder onderzoek [2]. Indien huidkanker wordt vastgesteld in het biopt, volgt een excisieprocedure waarbij de tumor chirurgisch wordt verwijderd. Deze excisie kan worden uitgevoerd met aanzienlijke positieve marges rondom de tumor of in meerdere operaties, aangezien de onderhuidse diepte, grootte en vorm van de tumor doorgaans onbekend zijn [3], [4]. Het verkrijgen van meer informatie over de tumor kan leiden tot minder invasieve en kostbare excisieprocedures [3], [5], [6].

## 1.2 Onderzoeksdoelen

Het primaire doel van dit onderzoek is om aanvullende informatie over een huidtumor te verkrijgen zonder gebruik te maken van invasieve methoden. Thermografie wordt toegepast als een niet-invasieve benadering, waarbij een thermische camera wordt gebruikt om de temperatuur van het huidoppervlak te meten en een visuele weergave te genereren van de temperatuurdistributie (zie figuur 1.1) [7]. Om het doel van dit onderzoek te bereiken, is het noodzakelijk om verbanden te identificeren tussen de temperatuurdistributie van het huidoppervlak en de relevante parameters van de huidtumor. Om deze verbanden op een niet-invasieve wijze te achterhalen, worden simulaties uitgevoerd. Simulaties bieden de mogelijkheid om een groot volume aan data te genereren, vereenvoudigen de identificatie van belangrijke parameters en stellen ons in staat om de verwerkingsmethoden te verfijnen die worden gebruikt om de resultaten te verkrijgen. De simulaties worden uitgevoerd op een realistisch huidmodel met een nauwkeurige warmteverdeling, gecreëerd met behulp van het softwareprogramma Siemens NX.



*Figuur 1.1: Thermografie wordt gebruikt om een visuele weergave te geven van de temperatuurdistributie van het huidoppervlak [7].*

### 1.3 Opbouw van de paper

Hoofdstuk 1 bespreekt de probleemstelling, onderzoeksdoelen en de opbouw van de paper. In hoofdstuk 2 wordt een literatuurstudie uitgevoerd waarin de belangrijkste zaken van de huid, huidtumoren en het detecteren en behandelen ervan besproken worden. Daarnaast worden ook de bestaande huidmodellen en parametersensitiviteitsstudies besproken in de literatuurstudie. Hoofdstuk 3 legt de methode uit met betrekking tot het construeren van het huidmodel van dit onderzoek en de simulaties die daarop uitgevoerd worden. De simulaties zijn opgesplitst in twee studies: de parametersensitiviteitsstudie en de tumorstudie. De parametersensitiviteitsstudie onderzoekt de invloed van elke parameter van het huidmodel op de temperatuurverdeling van het huidoppervlak. De tumorstudie onderzoekt het verband tussen de temperatuurverdeling van het huidoppervlak en de vormeigenschappen van de tumor. Hoofdstuk 4 presenteert een eerste deel van de resultaten van de simulaties en is eveneens opgedeeld in de parametersensitiviteitsstudie en de tumorstudie. Het tweede deel van de simulatieresultaten is weergegeven in appendix A. In hoofdstuk 5 worden de resultaten van hoofdstuk 4 en appendix A uitgebreid besproken en geanalyseerd. Vervolgens worden in hoofdstuk 6 de belangrijkste bevindingen uit de resultaatdiscussie samengevat en worden conclusies getrokken. Ten slotte bespreekt hoofdstuk 7 de mogelijkheden voor toekomstig onderzoek die voortvloeien uit dit onderzoek.

## 2 Literatuurstudie

### 2.1 De huid

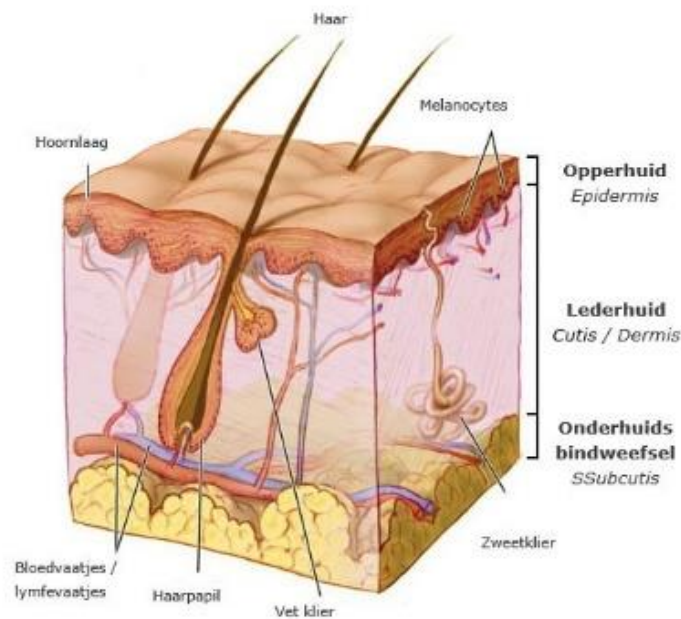
De huid, het grootste orgaan van het menselijk lichaam [8], bestaat uit drie hoofdlagen: de opperhuid (epidermis), de lederhuid (dermis) en het onderhuids bindweefsel (hypodermis) (zie figuur 2.1) [9], [10].

De epidermis, als buitenste laag van de huid, bestaat uit epitheelcellen en fungeert als beschermende barrière. Het omvat vijf lagen: het stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum en stratum basale (zie figuur 2.2) [11], [12].

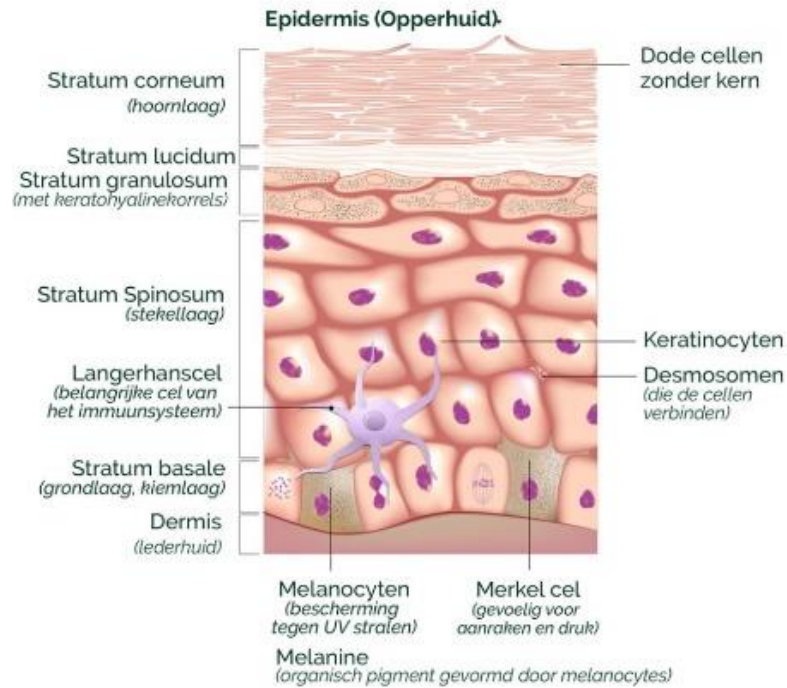
De dermis, gelegen onder de epidermis, bestaat uit twee lagen: de papillaire laag (stratum papillare) en de reticulaire laag (stratum reticulare). De dermis bestaat voornamelijk uit bindweefsel en biedt ondersteuning en stevigheid aan de epidermis. Het bevat bloedvaten, lymfevaten, zenuwvezels, zweetklieren en haarfollikels [13].

De hypodermis, ook bekend als de onderhuidse vetlaag, is de onderste laag van de huid en bestaat uit bindweefsel of vetweefsel. Het verbindt de dermis met de onderliggende spieren en weefsels [13].

Het aantal huidlagen en de dikte van de huidlagen hangt af van de locatie op het lichaam. De dikte van de epidermis, bijvoorbeeld, varieert aanzienlijk. Op de handpalmen en voetzolen is de epidermis 10 tot 20 keer dikker dan op de buik of onderarm. Gemiddeld varieert de dikte van de opperhuid tussen 0,05 en 1,5 mm. Daarnaast kan ook de dikte van de onderhuidse vetlaag aanzienlijk variëren. De dermis, de laag onder de opperhuid, varieert in dikte tussen 0,5 en 3 mm. Onder de dermis bevindt zich het onderhuids bindweefsel, ook wel de subdermis genoemd, met een dikte die meestal tussen 1 en 4 mm ligt. Deze drie essentiële lagen van de huid, de epidermis, dermis en subdermis, zijn altijd aanwezig en spelen elk een belangrijke rol in de structuur en functie van de huid [11], [14]–[17].



**Figuur 2.1:** De menselijke huid bestaat uit drie hoofdlagen [10].

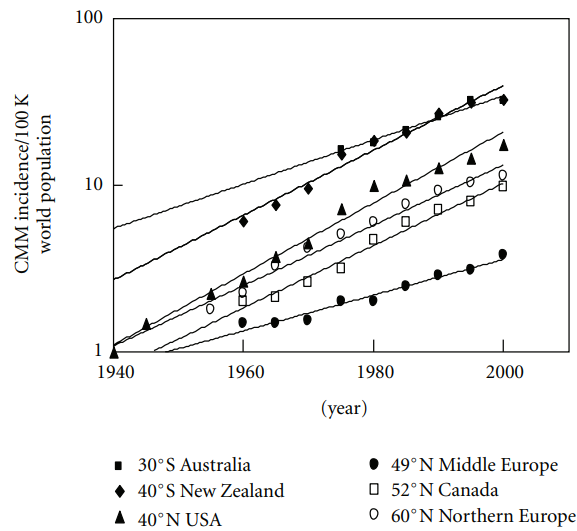


**Figuur 2.2:** De epidermis bevat vijf lagen en sluit aan op de dermis [12].

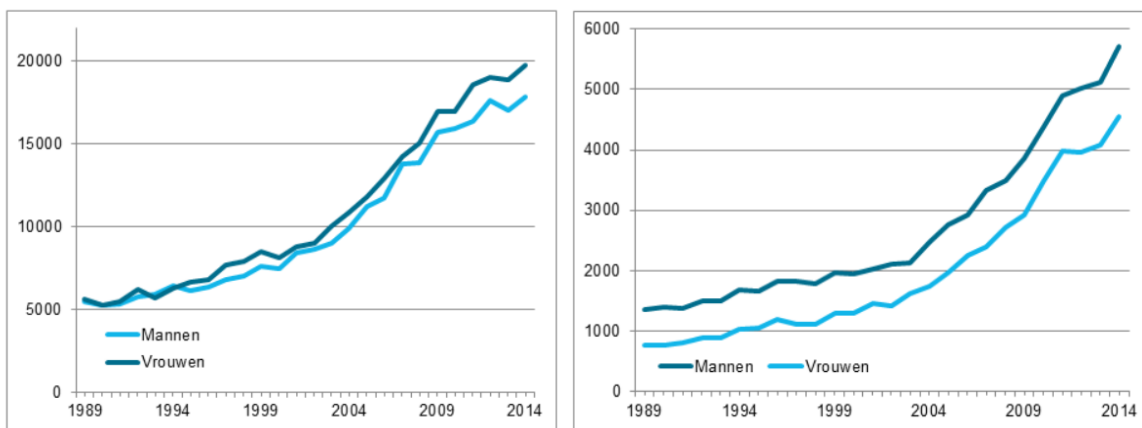
## 2.2 Huidkanker

Huidkanker is de abnormale groei van huidcellen als gevolg van een mutatie van het DNA van een individu. Een belangrijke oorzaak van huidkanker is een te grote blootstelling aan UV-straling. Andere oorzaken die minder voorkomen zijn ioniserende straling en virale infecties [18]–[20].

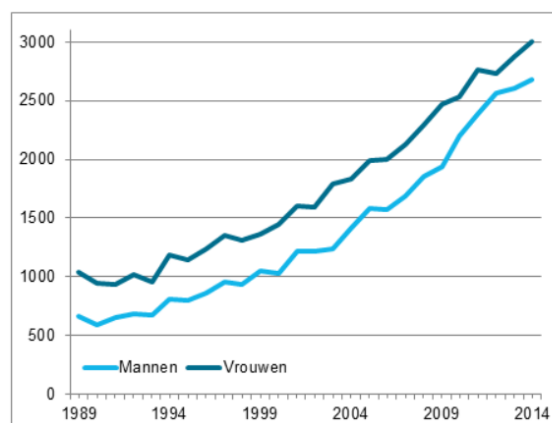
Het aantal gevallen van huidkanker vertoont wereldwijd een verontrustende toename (zie figuur 2.3) [21]. Huidkanker treft voornamelijk mensen met een lichte huidskleur. Verschillende onderzoeken [18], [21]–[26] wijzen zelfs op een exponentiële groei van het aantal patiënten. Euromelanoma, een Europese organisatie die verantwoordelijk is voor de preventie van huidkanker, meldt dat het aantal gevallen in België tussen 2004 en 2016 met maar liefst 350 % is gestegen [25]. Ook in Nederland zijn er alarmerende cijfers vastgesteld door de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Figuren 2.4 en 2.5 presenteren grafieken met gegevens tot 2014 van de NKR. Uit een longitudinaal onderzoek van de NKR blijkt bovendien dat de cijfers tussen 2014 en 2021 net zo sterk zijn gestegen als tussen 2004 en 2014 [27].



**Figuur 2.3:** De wereldwijde toename van melanomen is verontrustend (1940-2000) [21].




**Figuur 2.4:** Het aantal gevallen van basaalcelcarcinomen (links) en plaveisoidcelcarcinomen (rechts). De stijging van het aantal non-melanoma tumoren in Nederland is verontrustend (1989-2014) [27].



**Figuur 3:** Absoluut aantal nieuwe gevallen van melanoom van de huid in de periode 1989-2014, naar diagnosejaar en geslacht

**Figuur 2.5:** De stijging van het aantal melanoma tumoren in Nederland is verontrustend (1989-2014) [27].

Huidkankertumoren worden geclassificeerd in non-melanoma tumoren (carcinomen) en melanoma tumoren (melanomen) (zie tabel 2.1) [28]–[30]. Carcinomen kunnen verder worden onderverdeeld in basaalcelcarcinomen en plaveiselcelcarcinomen, waarbij basaalcelcarcinomen het meest voorkomen [24], [31]. Carcinomen vertegenwoordigen 90 % van de gevallen van huidkanker. Ondanks hun hoge incidentie zijn carcinomen verantwoordelijk voor slechts 12 % van de sterfgevallen als gevolg van huidkanker. Melanomen daarentegen zijn agressiever en gevaarlijker dan carcinomen. Ze vertegenwoordigen 10 % van de gevallen van huidkanker, maar zijn verantwoordelijk voor 88 % van de sterfgevallen [24]–[26], [31]–[33]. Daarom richt dit onderzoek zich specifiek op melanomen.

Melanoom	Basaalcelcarcinoom	Plaveiselcelcarcinoom
		

*Tabel 2.1: De drie vormen van huidkanker zijn visueel te onderscheiden [28]–[30].*

## 2.3 Melanomen

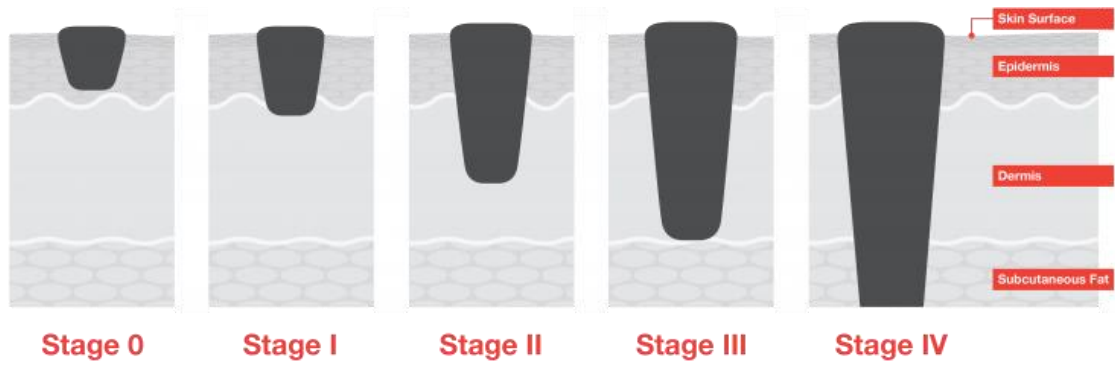
Een melanoom wordt beschouwd als de meest agressieve vorm van huidkanker. Het ontstaat door ongecontroleerde proliferatie van melanocyten, cellen die zich bevinden in de basale laag van de epidermis en verantwoordelijk zijn voor de productie van melanine, het pigment dat de huidskleur bepaalt [19], [20], [34].

In de initiële fase blijven de melanocyten beperkt tot de basale laag van de epidermis, wat bekend staat als een melanoom in situ. Deze fase kan maanden tot zelfs tientallen jaren duren. In latere stadia ontwikkelen zich invasieve melanomen, waarbij de melanocyten zich verspreiden naar de dermis of zelfs verder [19], [34].

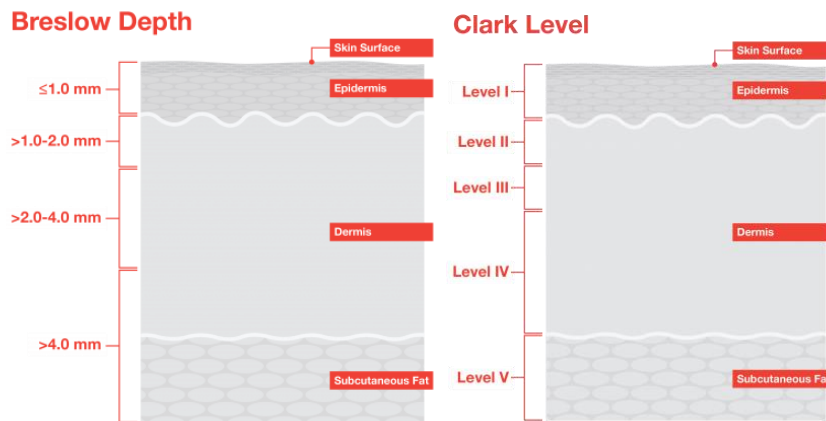
Melanomen worden door het American Joint Committee on Cancer (AJCC) onderverdeeld in vijf stadia, zoals weergegeven in figuur 2.6 [35]. Stadium 0 vertegenwoordigt melanomen in situ, een voorstadium. Stadia I en II omvatten niet-uitgezaaide melanomen en stadia III en IV omvatten uitgezaaide melanomen [10], [19], [35]. Deze stadia worden bepaald aan de hand van drie belangrijke criteria: de tumorgrootte, de lymfeklierbetrokkenheid en de aanwezigheid van uitzaaiingen (Tumor-Node-Metastase of TNM-systeem) [35], [36].

Nast deze stadiëring worden in onderzoeken naar melanomen nog twee andere parameters gebruikt, namelijk de Breslow-diepte en het Clark-niveau (zie figuur 2.7) [35]. De Breslow-diepte geeft de invasiediepte van het melanoom in de huid aan, terwijl het Clark-niveau de verschillende niveaus van invasie classificeert [25], [33]. Deze parameters dragen bij aan een gedetailleerde karakterisering van het melanoom.



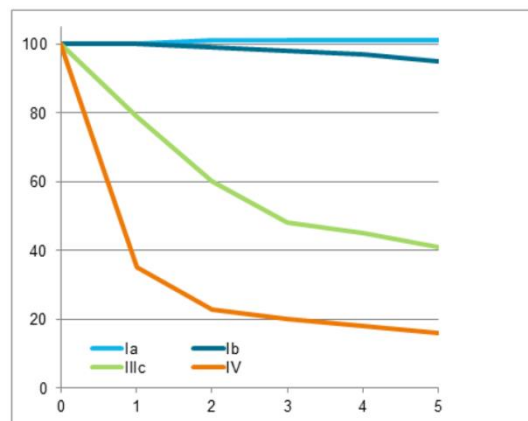


**Figuur 2.6:** Melanomen worden onderverdeeld in vijf stadia [42].



**Figuur 2.7:** De Breslow Depth en het Clark Level zijn andere parameters die melanomen onderverdelen [42].

Bij de ontdekking van melanomen in stadium 0 of I bedraagt het sterftcijfer na 5 jaar slechts 1 %. Dit percentage stijgt echter aanzienlijk tot 60 % wanneer een melanoom in stadium III wordt ontdekt en verder stijgt tot 85 % wanneer het in stadium IV wordt ontdekt [22], [27], [35]. Het belang van een vroege detectie van de tumor wordt hierdoor duidelijk geïllustreerd (zie figuur 2.8) [27]. Het tijdig identificeren van melanomen is dus van cruciaal belang om de prognose en overlevingskansen van de patiënt te verbeteren.

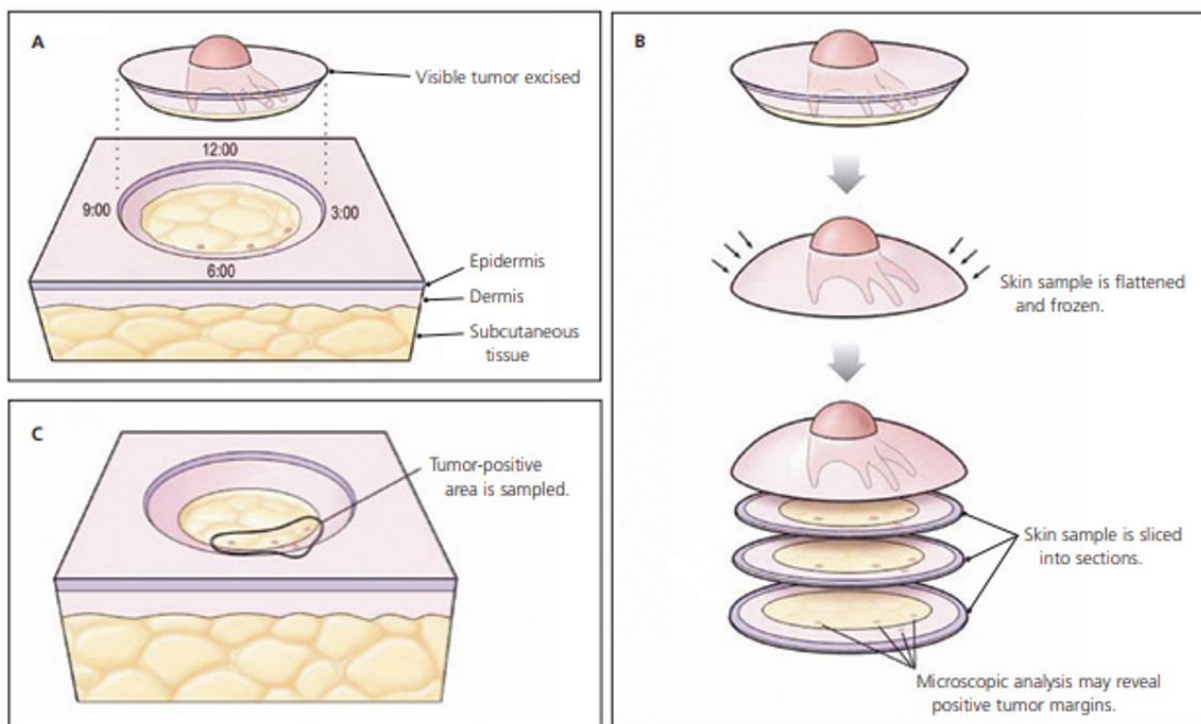


**Figuur 2.8:** De overlevingskansen dalen drastisch wanneer melanomen in een later stadium gedetecteerd worden. De overlevingskansen (%) worden weergegeven op de verticale as en de tijd na detectie van het melanoom (jaren) op de horizontale as [27].

De diameter van melanomen varieert volgens een Toscaans onderzoek, waarin 2071 melanomen zijn onderzocht, tussen de 0,8 mm en 50 mm [37]. Van de onderzochte melanomen was 21,6 % kleiner dan 6 mm, 36,6 % lag tussen 7 mm en 10 mm, 32,3 % lag tussen 11 mm en 20 mm, en 8,9 % was groter dan 20 mm [37]. In hetzelfde onderzoek werd een gematigde correlatie ( $r = 0,39$ ) waargenomen tussen de diameter van de tumoren en de Breslow-diepte, hoewel er uitzonderingen waren met een diameter van 50 mm en een Breslow-diepte kleiner dan 1 mm [37], [38].

## 2.4 Behandeling

De meest gebruikelijke behandeling voor huidkanker is een chirurgische ingreep, specifiek een biopsie [2]. Deze behandeling kan worden onderverdeeld in twee typen: excisiebiopsie en Mohs-chirurgie. Bij een excisiebiopsie proberen chirurgen de tumor volledig te verwijderen, vaak samen met omliggend gezond weefsel. Dit is echter niet altijd mogelijk in één keer, omdat de onderhuidse vorm en diepte van de tumor niet zichtbaar zijn [3]. Bij Mohs-chirurgie wordt het weefsel laag voor laag verwijderd en onderzocht. Als de lagen kwaadaardige cellen bevatten, betekent dit dat de tumor nog niet volledig verwijderd is. Door de verschillen tussen de lagen te analyseren, kan de locatie van de tumor worden vastgesteld, waarna aanvullend weefsel op die locatie wordt verwijderd. Dit proces wordt herhaald totdat de hele tumor verwijderd is [3], [39], [40]. Mohs-chirurgie wordt toegepast op gebieden waar het verwijderen van extra huid niet mogelijk is, zoals in het gezicht [40]. Hoewel deze methode nauwkeuriger is, vergt het meer tijd van de chirurgen [4]. Dit resulteert in hogere financiële lasten voor zowel de patiënten als de overheden [4]–[6].



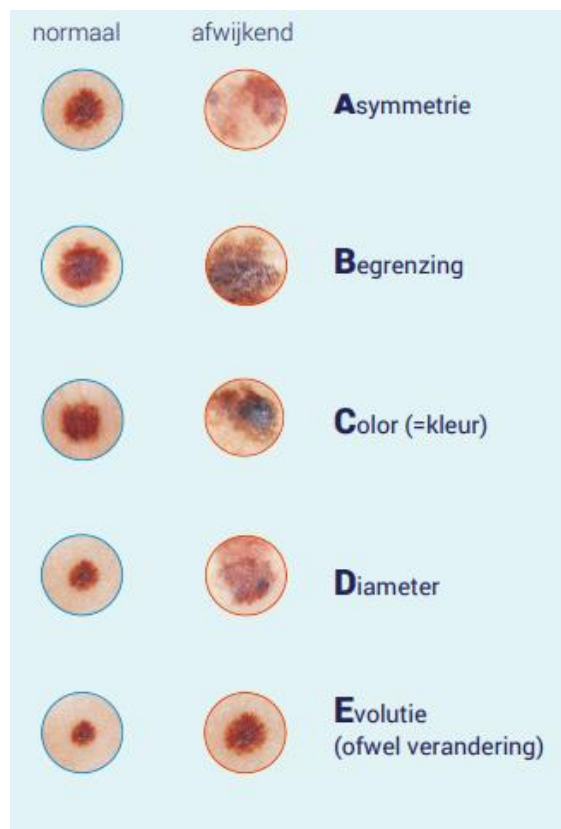
**Figuur 2.9:** Het weefsel wordt laag per laag onderzocht bij Mohs-chirurgie [40].

Met gedetailleerdere informatie over de vorm, diepte en omvang van de tumor kunnen het aantal benodigde chirurgische ingrepen worden verminderd [4]. Dit resulteert in tijdsbesparing voor de chirurgen en een minder invasieve behandeling voor de patiënten. Bovendien zal dit zowel de patiënten als de overheden financieel ten goede komen [4], [5].

## 2.5 Detectie

In 1985 hadden Friedman J., Rigel S. en Kopf W. bevonden dat een vroege detectie de belangrijkste methode is om het sterftecijfer van melanomen te doen dalen. Zij ontwikkelden de ABCD-methode om huidvlekken te controleren [41]. Dat is een methode waarbij de aanwezigheid van een melanoom gecheckt wordt met vier zaken: de asymmetrie, de onregelmatige begrenzing, de onregelmatige kleur en een diameter die groter is dan 6 mm [37], [41], [42]. In 2004 werd de letter E toegevoegd aan de ABCD-methode. Uit een onderzoek van Rigel S. [1] blijkt dat de evolutie, de verandering van de grootte en vorm van de tumor, een belangrijk aandeel heeft bij het detecteren van het melanoom [37]. In sommige studies [43], [44] wordt de letter D geïnterpreteerd als donkerheid in de plaats van diameter. De vraagtekens bij de diameter als letter D in de ABCDE-methode zijn terecht, omdat melanomen met een diameter kleiner dan 6 mm even gevaarlijk kunnen zijn als grotere melanomen [38]. Uit de gematigde correlatie tussen de diameter en de diepte van de tumor [37] kan er wel besloten worden dat de kans op uitzaaiingen bij een grotere diameter groter is. Zowel de diameter als de donkerheid zijn dus genuanceerde keuzes voor de letter D.

De ABCDE-methode wordt tot op heden nog gebruikt door dermatologen. Het is een eenvoudig en gemakkelijk te onthouden methode met een brede toepasbaarheid, die bovendien ook aan patiënten geadviseerd wordt als een middel om tijdig medische hulp te zoeken [37], [41]. Een belangrijk nadeel van de ABCDE-methode is de beperkte specificiteit, omdat niet alle huidvlekken die voldoen aan de methode daadwerkelijk schadelijk zijn, zorgt dit voor overdiagnose en onnodige ongerustheid. Een ander nadeel is dat de interpretatie van de kenmerken van de methode enige mate van subjectiviteit met zich meebrengt, waardoor verschillende dermatologen mogelijk uiteenlopende conclusies kunnen trekken over dezelfde huidvlekken [41], [45].



**Figuur 2.10:** De ABCDE-methode is een eenvoudig en makkelijk te onthouden methode [27].

Een andere veelgebruikte methode om huidtumoren te detecteren is dermatoscopie. Dat is een geavanceerdere techniek waarbij een vergrootglas of een dermatoscoop wordt gebruikt om de huidstructuur en pigmentatie op een meer gedetailleerde manier te visualiseren [46]. Dermatoscopie komt voor in verschillende vormen, waaronder multispectrale dermatoscopie en 'polarized light' dermatoscopie. Bij multispectrale dermatoscopie worden meerdere golflengten van licht gebruikt om verschillende lagen van de huid te onderzoeken [47]. Bij 'polarized light' dermatoscopie wordt de reflectie van het oppervlak van de huid verminderd met gepolariseerd licht, waardoor dieper gelegen structuren in de huid beter zijn te visualiseren [34]. Dermatoscopie kan worden gezien als een aanvullende diagnostische tool die de ABCDE-methode kan verbeteren bij het detecteren van huidtumoren. De methode vergroot de nauwkeurigheid van het diagnosticeren van huidtumoren. Daarbij is het een snelle methode die directe resultaten oplevert. Een nadeel van dermatoscopie is de benodigde expertise en specifieke training om de beelden correct te interpreteren om een onderscheid te kunnen maken tussen de verschillende huidvlekken. Een ander belangrijk nadeel zijn de mogelijke vals-positieve en vals-negatieve resultaten, gezien de methode geen absolute 100 % accuraatheid garandeert [46], [48].

Thermografie is een andere, nieuwe manier om huidtumoren te detecteren. Thermografie is een techniek waarbij een thermische camera wordt gebruikt om de temperatuur van een oppervlak te meten en een visuele weergave te maken van de temperatuurverdeling [7]. Thermografie komt voor in twee soorten: actieve thermografie, waarbij een externe energiebron wordt gebruikt, en passieve thermografie, waarbij enkel natuurlijk warmte van het object wordt gedetecteerd [49]. In dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van actieve thermografie bij het detecteren van huidtumoren. De externe energiebron is een koeling van de huid, waarna de huid zichzelf terug opwarmt. Door de actieve vorm van thermografie wordt de tumor zichtbaar op de thermische beelden. De reden hiervoor is dat de parameters van de tumor die verschillen van de gezonde huid, zoals het metabolisme en de bloedsdoorloop, zorgen voor een snellere opwarming. Thermografie wordt beschouwd als veelbelovende en innovatieve benadering, zoals blijkt uit verschillende onderzoeken [14], [22], [23], [50]–[53] die hebben aangetoond dat de methode potentieel heeft voor toekomstig gebruik. Echter, het is belangrijk om op te merken dat thermografie nog geen gevalideerde techniek is, aangezien verder onderzoek noodzakelijk is.

Goyal M., Knackstedt T., Yan S. en Hassanpour S. werken aan een AI-systeem dat de ABCDE-methode kan toepassen om te voorspellen of een huidvlek een melanoom is [54]. Het integreren van gegevens uit een thermische methode zou een aanzienlijk voordeel opleveren, zowel in combinatie met de ABCDE-methode als afzonderlijk. De thermische methode kan een waardevolle bijdrage leveren aan de vroegtijdige detectie van melanomen, wat cruciaal is voor het verlagen van het sterftecijfer van deze ziekte [22], [27], [35], [37], [54].

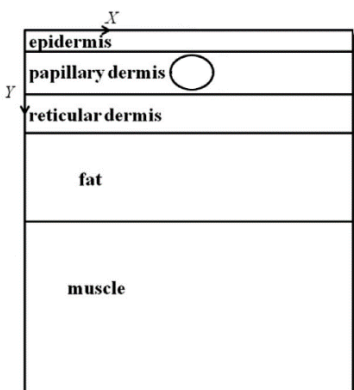
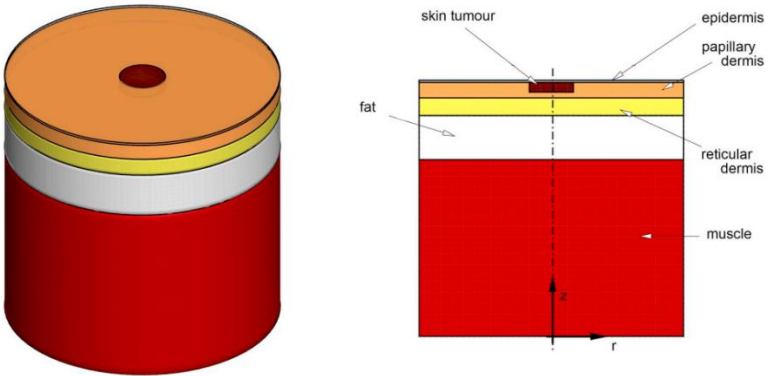
## 2.6 Bestaande huidmodellen

Verschillende soorten huidmodellen worden gebruikt in wetenschappelijk onderzoek, waaronder tissue mimicking phantoms, numerieke modellen en FEM-modellen (Finite Element Method of Eindige Elementen Methode). Deze modellen hebben elk unieke eigenschappen en toepassingen bij het bestuderen van de huid. Tissue mimicking phantoms zijn fysieke modellen die zijn ontworpen om de akoestische en mechanische eigenschappen van weefsel na te bootsen. Ze worden vaak gebruikt in de medische beeldvorming en de ontwikkeling van ultrasone technieken [55]. Numerieke modellen omvatten diverse benaderingen en methoden, variërend van eenvoudige wiskundige modellen tot geavanceerde computeralgoritmen die gebruikmaken van gegevens uit huidmonsters. Ze worden ingezet om de respons van de huid op verschillende omstandigheden en stimuli te simuleren en voorspellen [56], [57]. FEM-modellen zijn voorbeelden van numerieke modellen, die de Finite Element Method gebruiken om complexe structuren te modelleren en analyseren. Deze modellen maken gebruik van een mesh-netwerk om de huid in kleine elementen op te delen en de gedragingen op elk element te berekenen [57]. Met een realistisch FEM-model dat de menselijke huid zo goed mogelijk nabootst, kan de detectie van melanomen via thermografie gesimuleerd worden. De FEM-modellen van verschillende studies [14], [22], [23], [50]–[53] worden in dit hoofdstuk besproken.

### 2.6.1 Geometrie

#### 2.6.1.1 Dimensie en vorm

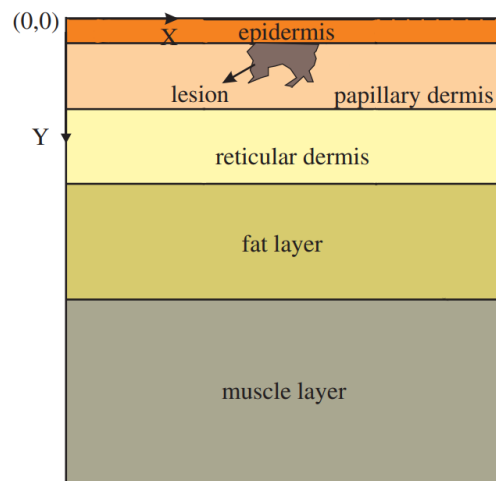
De geometrie van een huidmodel kan tweedimensionaal (2D) of driedimensionaal (3D) zijn. In veel papers [14], [17], [22], [23], [50], [53] wordt een 3D-huidmodel gebruikt omdat dit realistischer is. Iljaž J. et al. [23] hebben ondervonden dat bij 2D-modellen de temperatuurverschillen bij de simulaties overschat worden. Cheng T.Y. en Herman C. [51] werken wel met een 2D-huidmodel. Dat is eenvoudiger en vergt minder rekentijd tijdens de simulaties. De meeste onderzoekers [14], [17], [22], [23], [50]–[53] werken met een cilindrisch 3D-model, omdat dit minder rekentijd vergt dan een rechthoekig 3D-model [23].

2D-huidmodel van Cheng T.Y. en Herman C. [51]	Cilindrisch 3D-huidmodel van Iljaž J. et al. [23]
 <p>A 2D schematic diagram of a skin model. It shows five horizontal layers: epidermis (top), papillary dermis, reticular dermis, fat, and muscle (bottom). The diagram includes X and Y axes. A small circle is shown in the papillary dermis layer.</p>	 <p>A 3D cylindrical model of a skin model. The top surface is orange and labeled 'skin tumour'. Below it are layers of epidermis (orange), papillary dermis (yellow), fat (yellow), reticular dermis (white), and muscle (red). The diagram includes r and z axes.</p>

**Tabel 2.2:** Een visuele weergave maakt het verschil duidelijk tussen een 2D- en 3D-model [23], [51].

### 2.6.1.2 Huidlagen

Het aantal huidlagen in een huidmodel heeft een aanzienlijke invloed op de resultaten van de simulaties. In het onderzoek van Çetingül M. P. en Herman C. [14] worden vijf huidlagen gebruikt, namelijk de epidermis, de papillaire en reticulaire laag van de dermis, de onderhuidse vetlaag en de spierlaag. Ostrowski Z. et al. [50] hanteren daarentegen een eenvoudiger huidmodel met vier lagen, waarbij de dermis als één laag wordt beschouwd. Kandala K. [22] en Bhowmik A. et al. [52] bespreken een huidmodel met vijf lagen, inclusief een bloedvat. Zij benadrukken dat de verandering in bloedstroom door het bloedvat essentieel is voor de thermoregulatie van het lichaam, en dat dit niet verwaarloosbaar is in een realistisch huidmodel [22], [52], [58]. Wang H. [17] ontwikkelt een gedetailleerd huidmodel bestaande uit vijf lagen, waarbij in de dermis in plaats van bloedvaten een laag bloed wordt gemodelleerd om het effect van bloedcirculatie te simuleren. Uit onderzoek van Ilijaž J. et al. [23] blijkt dat het 3D-huidmodel van Çetingül M. P. en Herman C. het meest realistisch is.



**Figuur 2.11:** Het realistische huidmodel van Çetingül M. P. en Herman C. bestaat uit vijf lagen [14].

### 2.6.2 Bio-warmtevergelijking van Pennes

In 1948 heeft Pennes H. H. een vergelijking opgesteld, bekend als de "Pennes' bio-heat equation" of de warmtevergelijking van Pennes, om de temperatuurverdeling in lichaamsweefsel te beschrijven [59]. Deze vergelijking wordt gebruikt in alle numerieke modellen van menselijke huid vanwege de eenvoud ervan en de functionaliteit voor simulaties [60]. Hoewel er andere vergelijkingen en modellen bestaan [61], worden deze niet gebruikt vanwege hun complexiteit en het grote aantal onbekende parameters [23]. De warmteoverdracht in de huid wordt beïnvloed door verschillende factoren, zoals de warmtegeleidingscoëfficiënt en de specifieke warmtecapaciteit van een huidlaag. De warmtevergelijking van Pennes houdt rekening met de belangrijkste invloeden, waaronder bloedperfusie, metabolische warmtegeneratie en materiaalparameters van de betreffende huidlaag waarin de temperatuur wordt beschreven [60]–[63].

De warmtevergelijking van Pennes [59] in één dimensie wordt beschreven in vergelijking 2.1. De vergelijking wordt toegepast in elke laag van het huidmodel en geïmplementeerd in zowel de x-, y- als z-richting van het cartesisch assenstelsel. Door de eendimensionale vergelijking toe te passen in drie dimensies wordt het een driedimensionale vergelijking. Het linkerlid van de vergelijking vertegenwoordigt de warmte op een specifieke locatie in het weefsel, terwijl het rechterlid bestaat uit drie termen die de verschillende warmtebronnen en warmteoverdrachtmechanismen beschrijven [23], [60]. De grafische weergave van de bio-warmtevergelijking van Pennes is weergegeven in figuur 2.12.

- **De eerste term van het rechterlid** staat voor de warmte die doorgegeven wordt door conductie. Conductie is het transporteren van warmte door geleiding [64]. Die geleiding hangt af van de warmtegeleidingscoëfficiënt van de huidlaag [59].
- **De tweede term van het rechterlid** vertegenwoordigt de convectiewarmte die wordt overgedragen door het bloed dat door de huidlaag stroomt. De hoeveel warmteoverdracht via convectie is afhankelijk van het massadebiet, de specifieke warmtecapaciteit en de temperatuur van het bloed dat toegevoerd wordt [59].
- **De derde term van het rechterlid** beschrijft de metabolische warmtegeneratie per volume-eenheid van de huidlaag. Dit verwijst naar de hoeveelheid warmte die wordt geproduceerd door het metabolisme van het weefsel in de betreffende huidlaag. Dergelijke warmtegeneratie kan bijvoorbeeld voortkomen uit processen zoals de verbranding van glucose of de afbraak van eiwitten [59].

De bio-warmtevergelijking van Pennes wordt gekenmerkt door twee belangrijke randvoorwaarden, namelijk de temperatuurcontinuïteit en de laterale warmtestroom [59].

- **De randvoorwaarde van de temperatuurcontinuïteit** vereist dat de temperatuur consistent is op de grenzen tussen de verschillende huidlagen, en dat de warmtestroom behouden blijft, zoals weergegeven in vergelijking 2.2 [14]. In deze vergelijking wordt de index 't' gebruikt om de verschillende huidlagen aan te duiden, namelijk de epidermis (t=1), de papillaire dermis (t=2), de reticulare dermis (t=3), de vetlaag (t=4) en de spierlaag (t=5). Deze randvoorwaarde geldt ook voor de interface tussen de tumor en de omliggende huidlagen.
- **De randvoorwaarde van de laterale warmtestroom** stelt dat er geen warmtestroom is aan de laterale randen van het huidmodel, zoals weergegeven in vergelijking 2.3 [14]. Deze randvoorwaarde is gebaseerd op de veronderstelling dat het huidweefsel wordt omringd door andere gezonde huidweefsels met een uniforme en constante temperatuur.

$$\rho_t c_t \frac{\partial T(z,t)}{\partial t} = k_t \frac{\partial^2 T(z,t)}{\partial z^2} + \omega_b c_b (T_a - T) + q_m, \quad t > 0, \quad 0 < z < L$$

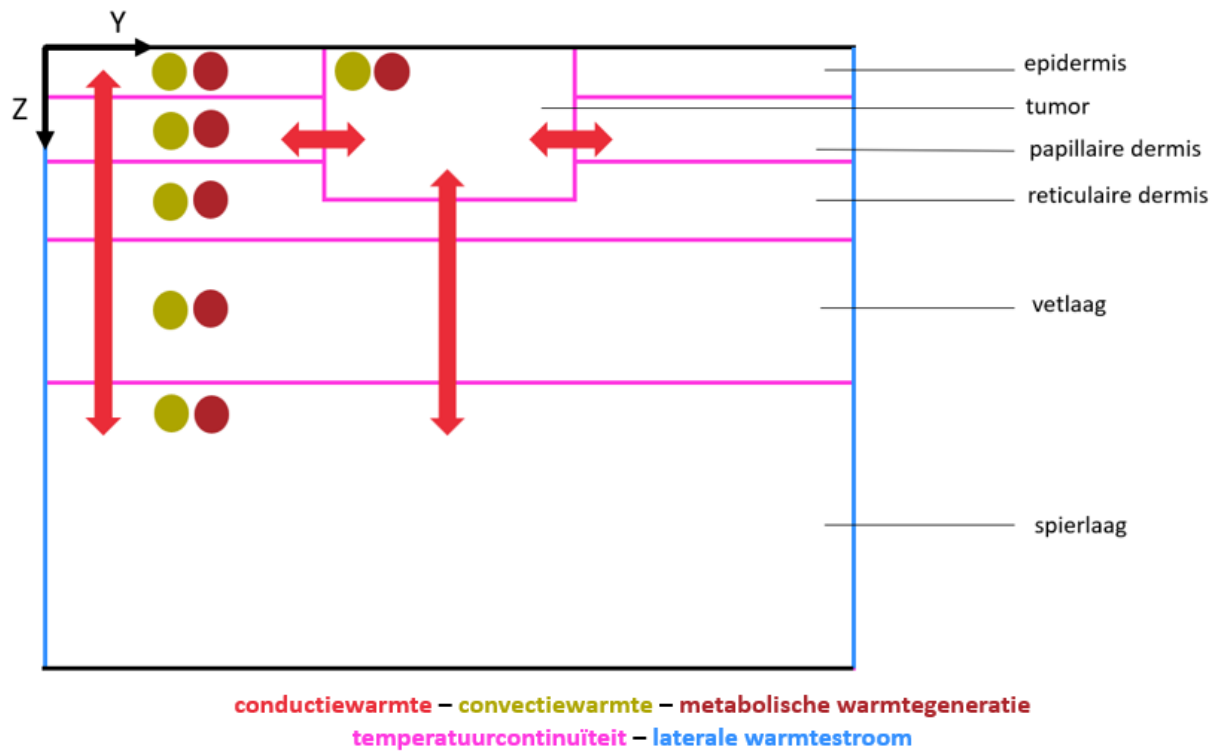
**Vergelijking 2.1:** De bio-warmtevergelijking van Pennes [60].

$$\left(-k_t \frac{\partial T_t}{\partial z}\right)_{z=z_n} = \left(-k_{t+1} \frac{\partial T_{t+1}}{\partial z}\right)_{z=z_n} \quad \text{voor } t = 1, \dots, 5 \qquad \left(\frac{\partial T}{\partial y}\right)_y = 0 \quad \text{voor } y = 0, y = 30$$

**Vergelijking 2.2 en 2.3:** De randvoorwaarde omtrent temperatuurcontinuïteit (links) en laterale warmtestroom (rechts) [14].

waarin

$c_b$	:	specifieke warmtecapaciteit bloed	[J/(kg·K)]
$c_t$	:	specifieke warmtecapaciteit weefsel (tissue)	[J/(kg·K)]
$k_t$	:	warmtegeleidingscoëfficiënt weefsel (tissue)	[W/(m·K)]
$L$	:	Lengte huidmodel langs de Z-as	[mm]
$q_m$	:	metabolische warmtegeneratie per volume-eenheid	[W/m <sup>3</sup> ]
$T$	:	temperatuur	[K]
$T_t$	:	temperatuur weefsel (tissue)	[K]
$T_a$	:	temperatuur arterieel bloed	[K]
$t$	:	tijd	[s]
$\omega_b$	:	massadebiet bloed	[kg/(s·m <sup>3</sup> )]
$\rho_t$	:	dichtheid weefsel (tissue)	[kg/m <sup>3</sup> ]



*Figuur 2.12: De grafische weergave van de bio-warmtevergelijking van Pennes, waarbij gebruik wordt gemaakt van de kleuren in vergelijking 2.1, 2.2 en 2.3.*



### 2.6.3 Parameters

Çetingül M. P. and Herman C. hebben uitgebreid onderzoek verricht naar de parameters van de verschillende huidlagen. Hierbij hebben ze gebruikgemaakt van studies van andere onderzoekers en daarnaast een sensitiviteitsstudie uitgevoerd [14], [51]. De waarden van de specifieke warmtecapaciteit ( $C$ ), de warmtegeleidingscoëfficiënt ( $k$ ) en de dichtheid ( $\rho$ ) zijn ontleend aan het werk van Torvi D. A. en Dale D. J. [65]. De waarden van de bloedperfusie ( $\omega_b$ ) en de metabolische warmtegeneratie per volume-eenheid ( $q_m$ ) zijn afgeleid uit het onderzoek van Werner J. en Buse M. [66]. De diktes van de huidlagen ( $h$ ) zijn gebaseerd op het werk van Wilson S. B. en Spence V. A. [67]. In het onderzoek van Çetingül M. P. en Herman C. [14] zijn de bevindingen van deze studies samengevat in een tabel met de parameters van alle huidlagen (zie tabel 2.3).

	$C$ [J/(kg·K)]	$h$ [mm]	$k$ [W/(m·K)]	$q_m$ [W/m <sup>3</sup> ]	$\rho$ [kg/m <sup>3</sup> ]	$\omega_b$ [m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]
<b>epidermis</b>	3589	0,1	0,235	0	1200	0
<b>papillaire dermis</b>	3300	0,7	0,445	368,1	1200	0,0002
<b>reticulaire dermis</b>	3300	0,8	0,445	368,1	1200	0,0013
<b>vetlaag</b>	2674	2	0,185	368,3	1000	0,0001
<b>spierlaag</b>	3800	8	0,51	684,2	1085	0,0027

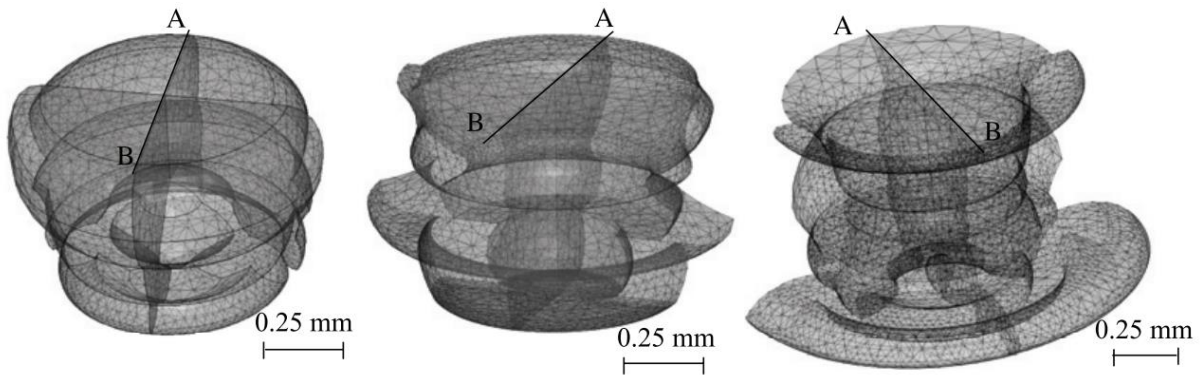
*Tabel 2.3: De parameters van de huidlagen [14].*

waarin

$C$	:	specifieke warmtecapaciteit	[J/(kg·K)]
$h$	:	dikte	[mm]
$k$	:	warmtegeleidingscoëfficiënt	[W/(m·K)]
$q_m$	:	metabolische warmtegeneratie per volume-eenheid	[W/m <sup>3</sup> ]
$\rho$	:	dichtheid	[kg/m <sup>3</sup> ]
$\omega_b$	:	bloedsdoorloop	[m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]

### 2.6.4 Tumoren

In deze sectie worden de tumoren besproken die in de studies met huidmodellen gebruikt worden. De studies van Cheng T. Y. en Herman C. [68] en Gomboc T. en Iljaž J. [56] werken met één huidmodel met één cilindrische tumor. Bhowmik A., Repaka R. en Mishra S. C. onderzoeken drie verschillende huidmodellen met telkens een andere tumor. De tumoren zijn cilindrisch, de diameter varieert van 0,2 mm tot 2,5 mm en de diepte varieert van 0,2 mm tot 1 mm [52]. Bonmarin M. en Le Gal F. A. hebben een studie uitgevoerd waarin ze voor elk van de vijf Clark Levels een huidmodel met een passende cilindrische tumor simuleren. De tumoren hebben een vaste diameter van 4 mm en de diepte varieert van 0,1 mm tot 1,7 mm [53]. In de studie van Çetingül M. P. en Herman C. [14] werd gewerkt met drie willekeurige vormen van een tumor in een vroeg stadium (zie figuur 2.13). Het besluit van het onderzoek was dat het volume, de equivalente diameter en de diepte van de tumor het grootste effect hadden op de thermische simulaties.



**Figuur 2.13:** Deze willekeurige tumoren kunnen samengevat worden door het volume, de equivalente diameter en de diepte [14].

Kwaadaardige huidvlekken vertonen een verhoogde metabolische warmtegeneratie en bloedperfusie, vergeleken met niet-kwaadaardige huidvlekken. Dat resulteert in lokale temperatuursverhogingen op de locatie van de tumor in vergelijking met de omliggende gezonde huid [14]. Op basis van experimenteel onderzoek uitgevoerd door Song C. W. et al. [69] en aannames van Agrawal M., Pardasani K. R. en Adlakha N. [70], wordt verondersteld dat de bloedperfusie in een tumor vijfmaal groter is en de metabolische warmteproductie tienmaal groter dan in gezond huidweefsel (zie tabel 2.4). Bovendien is de thermische geleidbaarheid van een huidtumor ongeveer 89 % van die van water, zoals vastgesteld in de studie van Ahuja A. S. et al. [71]. Met aannames van een standaard kerntemperatuur van 37 °C [65], en vergelijkbare specifieke warmte- en dichtheidseigenschappen als water, worden de parameters van de tumor zoals weergegeven in tabel 2.4 afgeleid in het onderzoek van Çetingül M. P. en Herman C. [14]. Opmerkelijk is dat de tumor (lesion) geen dikte heeft, omdat deze afhangt van het stadium waarin de tumor zich bevindt.

	C [J/(kg·K)]	h [mm]	k [W/(m·K)]	q <sub>m</sub> [W/m <sup>3</sup> ]	ρ [kg/m <sup>3</sup> ]	ω <sub>b</sub> [m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]
<b>tumor</b>	3852	-	0,558	3680	1030	0,0063

**Tabel 2.4:** De parameters van de tumor [14].

waarin

C	:	specifieke warmtecapaciteit	[J/(kg·K)]
h	:	dikte	[mm]
k	:	warmtegeleidingscoëfficiënt	[W/(m·K)]
q <sub>m</sub>	:	metabolische warmtegeneratie per volume-eenheid	[W/m <sup>3</sup> ]
ρ	:	dichtheid	[kg/m <sup>3</sup> ]
ω <sub>b</sub>	:	bloedsdoorloop	[m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]

## 2.7 Parametersensitiviteitsstudies

Een parametersensitiviteitsstudie is een systematische evaluatie van de invloed van individuele parameters op de output van een wiskundig model, met als doel het begrijpen van de interactie tussen de parameters en het systeemgedrag [72]. In deze studie wordt elke parameter afzonderlijk aangepast, terwijl de overige parameters constant gehouden worden. Hierdoor kan de impact van een specifieke parameter op de systeemoutput geanalyseerd worden. Deze benadering staat bekend als de 'one-at-a-time' analyse [73]. In het geval van huidmodellen worden parametersensitiviteitsstudies gebruikt om de invloed van fysische parameters van de huidlagen te onderzoeken. Deze parameters omvatten de specifieke warmtecapaciteit ( $C$ ), de warmtegeleidingscoëfficiënt ( $k$ ), de dichtheid ( $\rho$ ), de bloeddorstrooming ( $\omega_b$ ), de metabolische warmtegeneratie ( $Q$ ) en de dikte ( $h$ ) van elke individuele huidlaag.

De onderzoekers Çetingül M. P. en Herman C., evenals Iljaž J. et al., hebben beide onafhankelijke parametersensitiviteitsstudies uitgevoerd. De initiële studie werd uitgevoerd door Çetingül M. P. en Herman C. [14]. In deze studie hebben ze eerst bepaald binnen welke realistische intervallen veranderingen in elke parameter kunnen optreden. De specifieke intervallen voor elke parameter worden weergegeven in tabel 3.3 [14]. Vervolgens hebben ze de parameters systematisch gevarieerd binnen hun respectieve realistische intervallen en de invloed op de systeemoutput gemeten. De output van het huidmodel was de temperatuur van het blootgestelde huidoppervlak. Iljaž J. et al. hebben een vergelijkbare parametersensitiviteitsstudie uitgevoerd waarbij ze een huidmodel ontwikkelden op basis van de modellen van Çetingül M. P. en Herman C. [14] en Bhowmik A. en Repaka R. [74]. In hun parametersensitiviteitsstudie hebben Iljaž J. et al. geen realistische intervallen gebruikt voor de parameterveranderingen, maar elke parameter met 10 % van de gemiddelde waarde gevarieerd [23]. Hierdoor vertonen parameters die in de realiteit weinig fluctueren, zoals de specifieke warmtecapaciteit ( $C$ ) en de warmtegeleidingscoëfficiënt ( $k$ ), nu grotere variaties. Dit vergroot hun invloed op de systeemoutput. Anderzijds vertonen parameters die in de realiteit veel fluctueren, zoals de dichtheid ( $\rho$ ), de bloeddorstrooming ( $\omega_b$ ), de metabolische warmtegeneratie ( $Q$ ) en de dikte ( $h$ ) van elke huidlaag, nu minder variatie, wat resulteert in een kleinere invloed op de output (zie tabellen 2.5 en 2.6).

De resultaten van de parametersensitiviteitsstudies van Çetingül M. P. en Herman C. en Iljaž J. et al. zijn telkens op een andere manier berekend. In beide studies wordt het verschil tussen de temperaturen vóór en na de aanpassingen van de parameters gerapporteerd. Hoewel de betekenis van de resultaten identiek is, verschilt de berekeningsmethode. Daarom wordt de aandacht uitsluitend gericht op de relatieve grootte van de waarden, aangezien de grootste waarden de meeste invloed hebben op de temperatuur van het huidoppervlak. De resultaten van Çetingül M. P. en Herman C. zijn weergegeven in tabel 2.5. De resultaten van Iljaž J. et al. worden getoond in tabel 2.6.

	C [J/(kg·K)]	h [mm]	k [W/(m·K)]	q <sub>m</sub> [W/m <sup>3</sup> ]	ω <sub>b</sub> [m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]
epidermis	0,0005	0,005	0,002	0	0
papillaire dermis	0,028	0,285	0,023	0,001	0,359
reticulaire dermis	0,028	0,153	0,0067	0,001	0,612
vetlaag	0,084	0,91	0,196	0,002	0,015
spierlaag	0,0003	0,281	0,23	0,004	0,596

**Tabel 2.5:** De resultaten van de parametersensitiviteitsstudie van Çetingül M. P. en Herman C. tonen dat de dikte (h) en bloedsdoorloop (ω<sub>b</sub>) een grote invloed hebben [14].

	C [J/(kg·K)]	h [mm]	k [W/(m·K)]	q <sub>m</sub> [W/m <sup>3</sup> ]	ω <sub>b</sub> [m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]
epidermis	4,18	2,28	0,62	0	0
papillaire dermis	94,14	7,18	40,42	0,14	2,28
reticulaire dermis	39,58	3,75	38,42	0,08	8,94
vetlaag	3,31	44,15	54,94	0,08	0,49
spierlaag	5,46	13,95	32,05	0,22	7,81

**Tabel 2.6:** De resultaten van de parametersensitiviteitsstudie van Iļjaž J. et al. tonen dat de specifieke warmtecapaciteit (C) en de warmtegeleidingscoëfficiënt (k) een grote invloed hebben [23].

waarin

C	:	specifieke warmtecapaciteit	[J/(kg·K)]
h	:	dikte	[mm]
k	:	warmtegeleidingscoëfficiënt	[W/(m·K)]
q <sub>m</sub>	:	metabolische warmtegeneratie per volume-eenheid	[W/m <sup>3</sup> ]
ω <sub>b</sub>	:	bloedsdoorloop	[m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]

## 3 Methode

In de eerste sectie van dit hoofdstuk wordt een huidmodel gecreëerd in het softwareprogramma Siemens NX op basis van de literatuurstudie over bestaande huidmodellen. Het tweede deel behandelt de methode van de thermische simulaties die op het gecreëerde huidmodel uitgevoerd worden.

### 3.1 Huidmodel

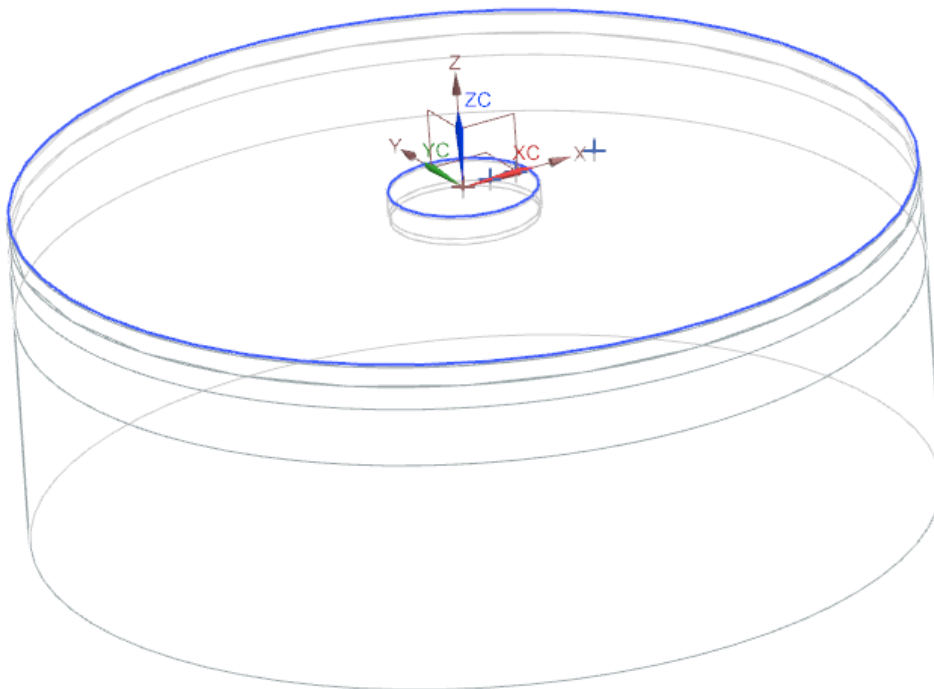
#### 3.1.1 Siemens NX

Siemens NX is een softwareprogramma dat een scala aan functies biedt voor 3D-modellering, prototyping en simulaties. De module Simcenter wordt binnen Siemens NX gebruikt om thermische systemen te simuleren en analyseren, zoals het modelleren van warmteoverdracht, stroming en temperatuurprofielen [75]. Tot op heden werd nog geen huidmodel gemaakt in het softwareprogramma Siemens NX. In dit onderzoek wordt er een FEM-huidmodel (zie sectie 2.6) in Siemens NX gemaakt, waarop er daarna thermische simulaties worden uitgevoerd.

#### 3.1.2 Geometrie

##### 3.1.2.1 Dimensie en vorm

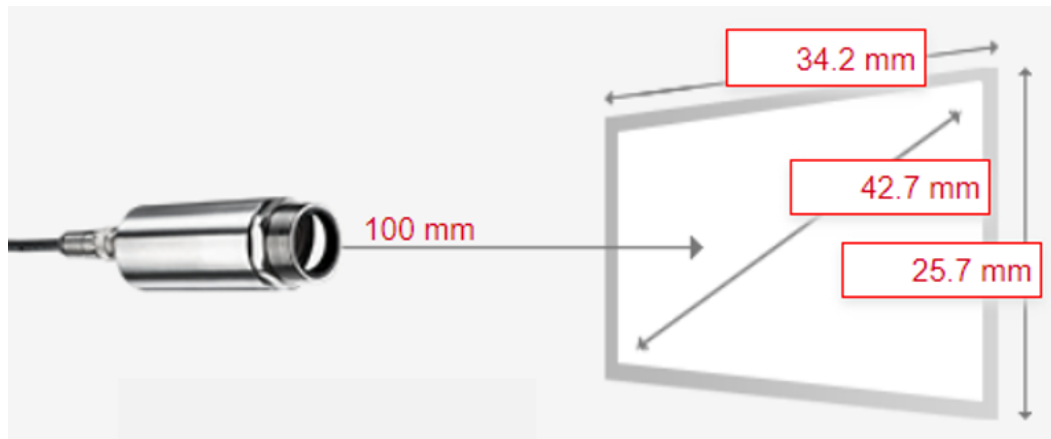
Het gebruikte huidmodel in deze studie betreft een cilindrisch 3D-model (zie figuur 3.1). Deze keuze is gebaseerd op de overweging dat dit model realistischere resultaten oplevert en tevens de rekestijd vermindert, zoals besproken in sectie 2.6.1.1.



**Figuur 3.1:** Het cilindrisch 3D-huidmodel.

### 3.1.2.2 Straal

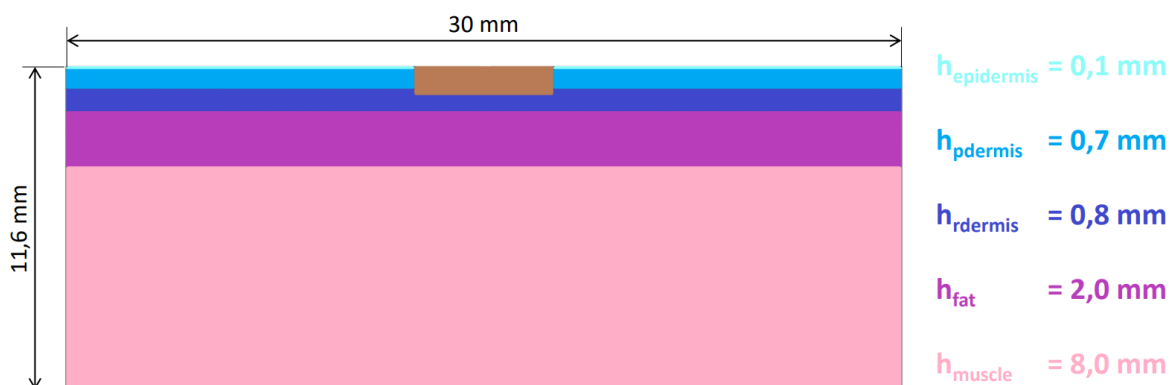
De straal van het huidoppervlak van het cilindrische huidmodel dient overeen te komen met het 'Field of View' (FoV) of gezichtsveld van de gebruikte thermische camera in de praktijk. In dit specifieke geval gaat het over de thermische camera Optris Xi400 met microscope optics, welke op een afstand van 100 mm staat in het laboratorium van de Universiteit Antwerpen. De afstanden van het FoV worden weergegeven in figuur 3.2 [76]. Met inachtneming van een marge van 4,2 mm bij de lengte van het FoV, heeft het huidmodel een diameter van 30 mm. Het is toegestaan dat de diameter breder is dan de breedte van het FoV, aangezien het huidmodel draaisymmetrisch is en dus identiek blijft onder een bepaalde draaiing. Bovendien zou een kleinere diameter de omvang van de tumoren in het huidmodel beperken.



**Figuur 3.2:** De Field of View van de Optris Xi400 op een afstand van 100 mm [76].

### 3.1.2.3 Huidlagen

Het huidmodel in deze studie omvat, net als het huidmodel in de studie van Çetingül M. P. en Herman C. [14], vijf lagen: de epidermis, de papillaire dermis, de reticulaire dermis, de vetlaag en de spierlaag. In het huidmodel worden deze lagen respectievelijk aangeduid als 'epidermis', 'pdermis', 'rdermis', 'fat' en 'muscle'. De centraal bovenaan gelegen tumor in het huidmodel wordt aangeduid als de 'lesion'. Figuur 3.3 illustreert een dwarsdoorsnede van het huidmodel.

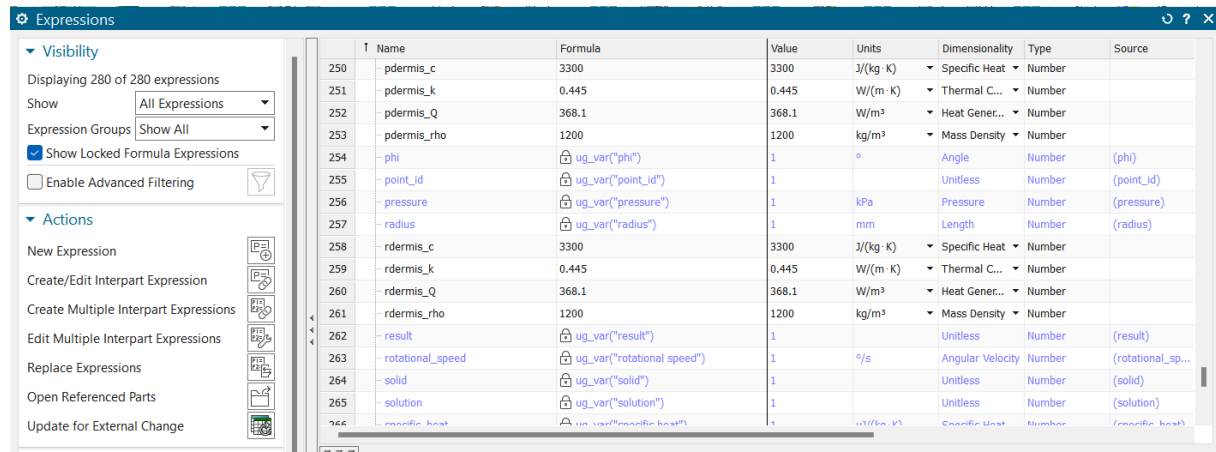


**Figuur 3.3:** De doorsnede van het huidmodel met de diktes van de huidlagen.

### 3.1.3 Parameters

De parameters van de huidlagen van het huidmodel in dit onderzoek zijn in overeenstemming met de parameters die zijn gebruikt en onderzocht door Çetingül M. P. en Herman C. [14]. De relevante parameters worden gepresenteerd in tabellen 2.3 en 2.4, terwijl de diktes van de huidlagen worden weergegeven in figuur 3.3.

Het huidmodel in Siemens NX moet volledig parametriseerbaar zijn, waarbij alle parameters in de vergelijkingen expliciet kunnen worden gevarieerd, waardoor het mogelijk is om het gedrag van het systeem te onderzoeken onder verschillende omstandigheden. Alleen wanneer de parameters als 'expressions' (zie figuur 3.4) worden gedefinieerd in Siemens NX zullen deze extern aan te passen zijn tijdens de simulaties.

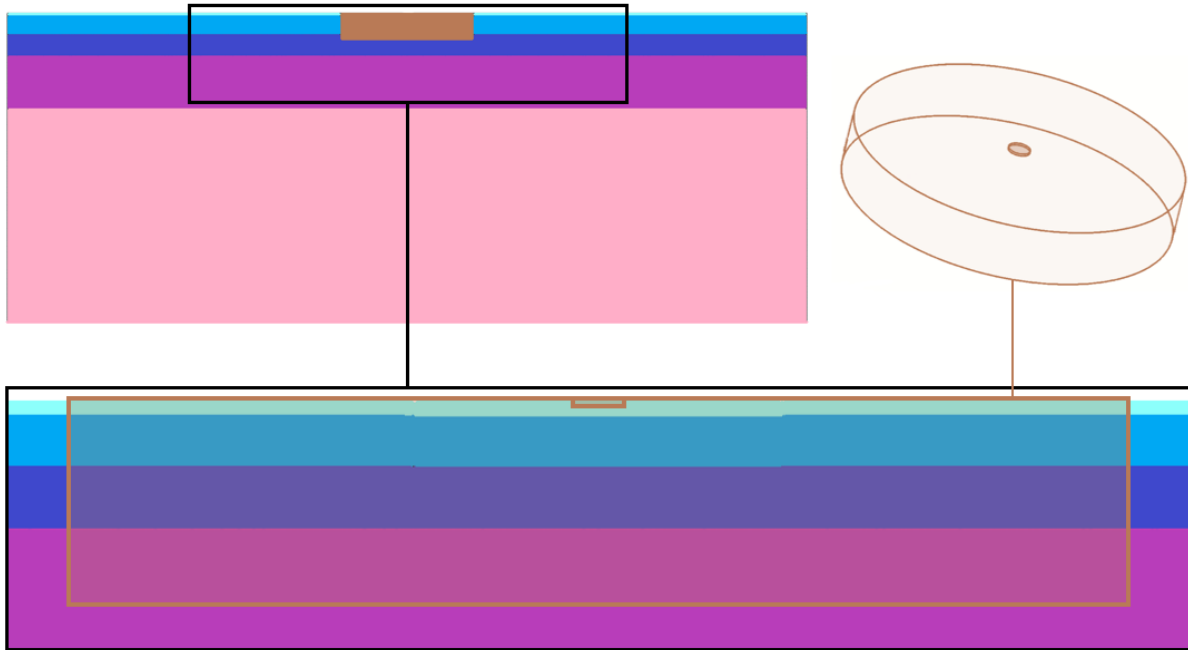


ID	Name	Formula	Value	Units	Dimensionality	Type	Source
250	pdermis_c	3300	3300	J/(kg·K)	Specific Heat	Number	
251	pdermis_k	0.445	0.445	W/(m·K)	Thermal C...	Number	
252	pdermis_Q	368.1	368.1	W/m³	Heat Gener...	Number	
253	pdermis_rho	1200	1200	kg/m³	Mass Density	Number	
254	phi	ug_var("phi")	1	°	Angle	Number	(phi)
255	point_id	ug_var("point_id")	1		Unitless	Number	(point_id)
256	pressure	ug_var("pressure")	1	kPa	Pressure	Number	(pressure)
257	radius	ug_var("radius")	1	mm	Length	Number	(radius)
258	rdermis_c	3300	3300	J/(kg·K)	Specific Heat	Number	
259	rdermis_k	0.445	0.445	W/(m·K)	Thermal C...	Number	
260	rdermis_Q	368.1	368.1	W/m³	Heat Gener...	Number	
261	rdermis_rho	1200	1200	kg/m³	Mass Density	Number	
262	result	ug_var("result")	1		Unitless	Number	(result)
263	rotational_speed	ug_var("rotational speed")	1	°/s	Angular Velocity	Number	(rotational_sp...
264	solid	ug_var("solid")	1		Unitless	Number	(solid)
265	solution	ug_var("solution")	1		Unitless	Number	(solution)
266	specific_heat	ug_var("specific heat")	1	J/(kg·K)	Specific Heat	Number	(specific heat)

Figuur 3.4: Alle parameters worden gedefinieerd als 'expressions'.

### 3.1.4 Tumoren

De studies in het literatuuronderzoek over tumoren in bestaande huidmodellen (zie sectie 2.6) hanteerden verschillende tumorvarianten die telkens in een ander huidmodel werden gebruikt. In dit onderzoek wordt echter gewerkt met een consistent huidmodel dat een cilindrische tumor bevat, waarbij de diameter en diepte aanpasbaar zijn. Deze benadering maakt het mogelijk om efficiënter verschillende tumorvarianten te genereren. De diameter varieert tussen 1 mm en 15 mm, terwijl de diepte varieert tussen 0,05 mm en 2,65 mm. Deze waarden zijn afgeleid van sectie 2.3, waarin de grootte en diepte van melanomen worden besproken. Tumoren met een diameter groter dan 15 mm worden niet gesimuleerd, aangezien het herkennen van kleinere diameters moeilijker is dan het herkennen van grotere diameters [77]. Het aantal stappen tussen de uiterste waarden van de diameter en diepte wordt besproken in sectie 3.2.1.2. Door de aanpasbaarheid van de tumor wordt het gemakkelijker om een verband te vinden tussen de temperatuurdistributie van het huidoppervlak en de tumorparameters. Zodra een dergelijk verband is vastgesteld, kan verder onderzoek worden gedaan naar andere tumorvormen dan cilinders. De cilindrische tumoren kunnen dan bijvoorbeeld een vierkante, driehoekige of willekeurige vorm krijgen. Als er een verband wordt gevonden tussen de vorm en de thermische resultaten, kan de volgende stap zijn om onderhuidse tumoren te onderzoeken.



tumor – epidermis – papillaire dermis – reticulaire dermis – vetlaag – spierlaag

**Figuur 3.5:** De tumoren variëren in grootte, waarbij de kleinste tumor een diameter van 1 mm en een diepte van 0,05 mm heeft, en de grootste tumor een diameter van 15 mm en een diepte van 2,65 mm heeft. Tussen deze twee tumoren bevinden zich 430 andere cilindrische tumoren.

### 3.1.5 Bio-warmtevergelijking van Pennes

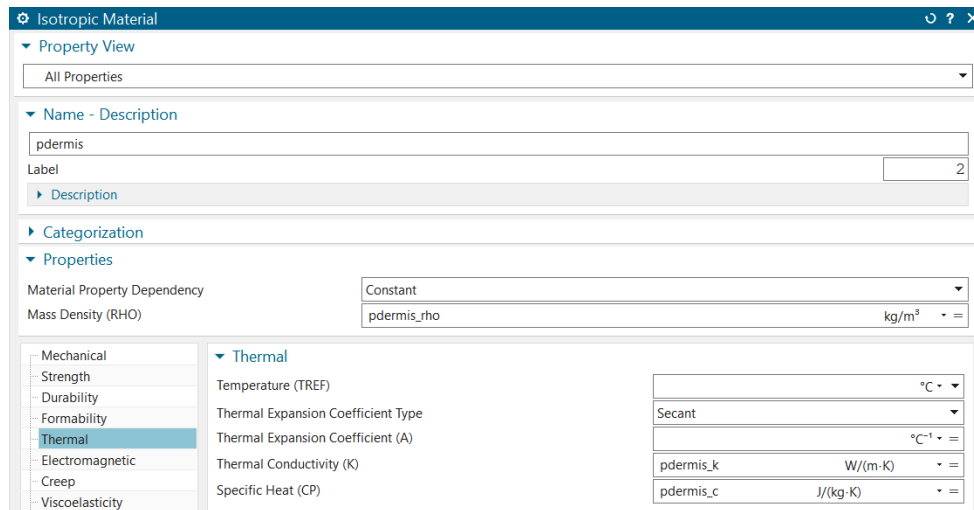
Het implementeren van de bio-warmtevergelijking van Pennes (zie sectie 2.6.2) in het huidmodel verloopt in drie stappen die overeenkomen met de drie termen van het rechterlid van vergelijking 3.1.

$$\rho_t c_t \frac{\partial T(z,t)}{\partial t} = k_t \frac{\partial^2 T(z,t)}{\partial z^2} + \omega_b c_b (T_a - T) + q_m, \quad t > 0, \quad 0 < z < L$$

**Vergelijking 3.1:** De bio-warmtevergelijking van Pennes [60].

- **Het eerste deel van het rechterlid** vertegenwoordigt de warmteoverdracht door conductie, die afhankelijk is van de warmtegeleidingscoëfficiënt van de huidlaag [59]. In Siemens NX wordt dat verwezenlijkt door het creëren van een materiaal of 'Isotropic Material' voor elke huidlaag. Die materialen worden voorzien van de nodige fysische en thermische parameters, waaronder de warmtegeleidingscoëfficiënt (zie figuur 3.6).





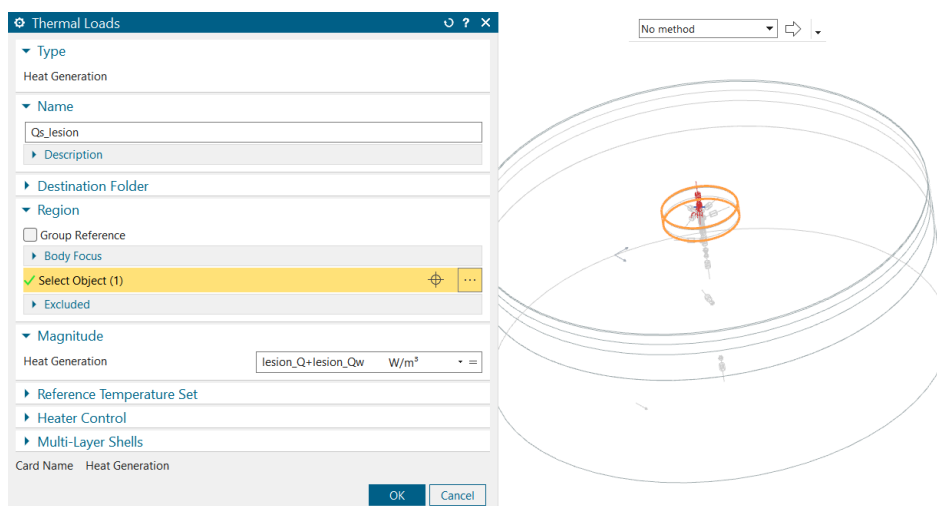
**Figuur 3.6:** De materialen voor de huidlagen krijgen de passende fysische en thermische parameters die via 'expressions' in Siemens NX gedefinieerd zijn.

- **Het tweede deel van het rechterlid** staat voor de convectiewarmte die vrijkomt door het transport van bloed door de huidlaag. De hoeveelheid warmte die wordt afgegeven door het transport is afhankelijk van het massadebiet, de specifieke warmtecapaciteit en de temperatuur van het bloed dat wordt toegevoerd [59]. Aangezien deze warmte niet aan een specifiek materiaal kan worden toegewezen, moet deze handmatig worden toegevoegd aan een lichaam of 'Polygon Body'. In figuur 3.7 wordt getoond hoe de warmte 'lesion\_Qw' wordt toegevoegd als een 'Thermal Load' aan het lichaam van de tumor. De convectiewarmte 'lesion\_Qw' wordt berekend volgens vergelijking 3.2, die tijdens de simulaties door Siemens NX wordt uitgevoerd.

$$Q_{w,lesion} = \rho_t \omega_b c_b (T_a - T)$$

**Vergelijking 3.2:** De convectiewarmte door bloedsdoorloop bij een tumor [60].

- **Het derde deel van het rechterlid** staat voor de metabolische warmtegeneratie per volume-eenheid van de huidlaag. Dat is de hoeveelheid warmte die door het metabolisme van het weefsel van de huidlaag wordt geproduceerd [59]. Ook deze warmte moet handmatig worden toegevoegd aan de desbetreffende huidlaag van het model. De warmte wordt opgeteld met de convectiewarmte van het bloed, zoals weergegeven in figuur 3.7.



**Figuur 3.7:** De metabolische warmtegeneratie en de convectiewarmte door de bloedsdoorloop worden opgeteld en toegewezen als 'Thermal Load' aan de respectievelijke huidlagen.

### 3.1.6 Mesh

Een 'mesh' in het softwareprogramma Siemens NX is een discretisatiemethode die geometrische objecten verdeelt in kleinere elementen, waaronder punten, lijnen en vlakken [78]. De keuze van het mesh-type en de grootte ervan heeft invloed op de nauwkeurigheid en efficiëntie van simulaties. Om het optimale mesh-type te bepalen voor de huidmodellen is het nodig om een vergelijkingsproces uit te voeren waarbij verschillende meshes worden beoordeeld op haalbaarheid, rekentijd en nauwkeurigheid van de resultaten.

Het vergelijkingsproces maakt gebruik van een realistische tumor in een vroeg stadium met een diameter van 2 mm en een diepte van 0,44 mm, die ook wordt toegepast in onderzoeken van Çetingül M. P. en Herman C. [14] en Iljaz et al. [23]. Met deze tumor als uitgangspunt wordt onderzocht welke mesh het beste presteert in de simulatie.

De haalbaarheid van verschillende mesh-types is van cruciaal belang bij het kiezen van de meest geschikte optie voor de mesh van het huidmodel. Een vergelijking van een 3D-tetraëdische mesh en een 3D-swept mesh is daarom noodzakelijk. Het gebruik van een 3D-swept mesh wordt beperkt door de manier waarop de verschillende huidlagen aan elkaar hechten, waardoor deze mesh niet haalbaar is. Daarentegen is de 3D-tetraëdische mesh haalbaar en geschikt voor de toepassing, aangezien deze mesh het volume van het huidmodel onderverdeelt in kleinere volumes in de vorm van tetraëders.

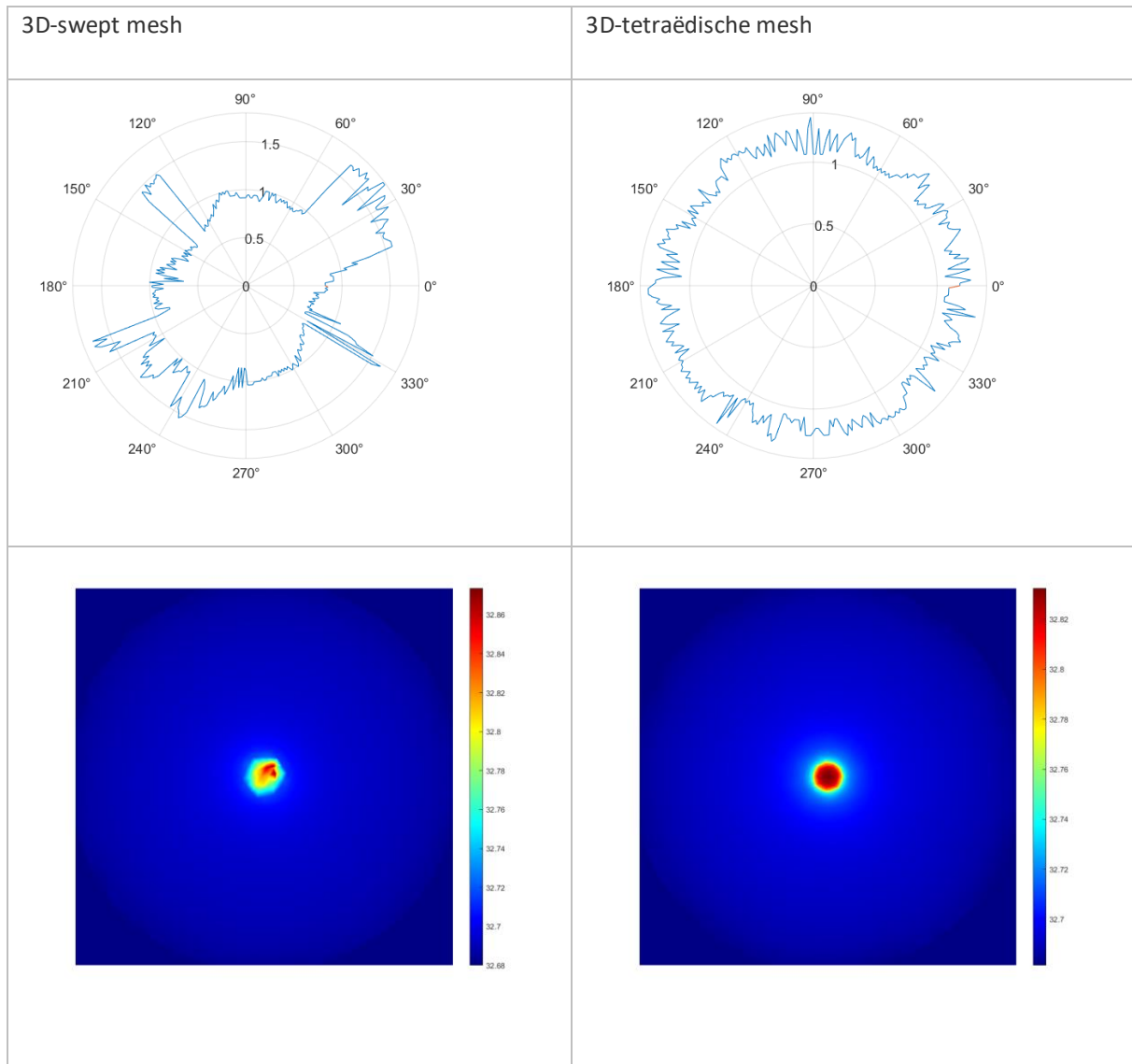
Het onderzoeken van de rekentijd is van belang bij het bepalen van de optimale grootte van de mesh voor het huidmodel. Het is bekend dat de grootte van de mesh omgekeerd evenredig is met de nauwkeurigheid [79]–[81], en dat een kleinere mesh dus zal leiden tot een betere nauwkeurigheid. Om dit verband te onderzoeken zijn vier verschillende groottes getest met dezelfde verhouding, en twee met een andere verhouding. De vier groottes met dezelfde verhouding zijn gebaseerd op de groottes van de mesh die wordt voorgesteld door Siemens NX, waarbij telkens één stapje kleiner is gekozen (zie tabel 3.1). Ook de twee andere opties 'extra 1' en 'extra 2' zijn te vinden in tabel 3.1. Het vinden van de optimale grootte van de mesh voor het huidmodel is essentieel om de rekentijd te minimaliseren zonder in te boeten op de nauwkeurigheid van de resultaten.

De nauwkeurigheid van de mesh wordt geëvalueerd met behulp van de methode die is uiteengezet in sectie 3.2.4.2. Deze methode beoogt de diameter van de tumor te bepalen met de resultaten van de thermische simulaties. Een nauwkeurige mesh leidt tot een resultaat dat de vorm van de tumor weergeeft als een cirkel met een diameter van 2 mm. De mesh met de benaming 'NX-mesh/3' blijkt de meest geschikte keuze te zijn, aangezien de stijging van de nauwkeurigheid afneemt bij het gebruik van meshes met een hogere rekentijd (zie tabel 3.1). Hoewel de nauwkeurigheid van 'NX-mesh/4' niet veel verschilt van die van 'NX-mesh/3', is de rekentijd aanzienlijk hoger. De extra toegevoegde meshes 'extra 1' en 'extra 2' leiden ook tot een hogere rekentijd in vergelijking met de nauwkeurigheid van de resultaten, die vergelijkbaar is met die van 'NX-mesh/3'.

	lesion	epidermis	pdermis	rdermis	fat	muscle	rekeningtijd	resultaat
<b>NX-mesh</b>	0,556 mm	1,32 mm	3,74 mm	4,13 mm	5,61 mm	8,10 mm	1 min 22 s	
<b>NX-mesh/2</b>	0,278 mm	0,66 mm	1,87 mm	2,07 mm	2,81 mm	4,05 mm	2 min 12 s	
<b>NX-mesh/3</b>	0,185 mm	0,44 mm	1,25 mm	1,38 mm	1,87 mm	2,70 mm	3 min 54 s	
<b>NX-mesh/4</b>	0,139 mm	0,33 mm	0,94 mm	1,03 mm	1,40 mm	2,03 mm	6 min 09 s	
<b>extra 1</b>	0,1 mm	0,3 mm	0,5 mm	0,5 mm	1 mm	2 mm	7 min 19 s	
<b>extra 2</b>	0,2 mm	0,5 mm	1 mm	1 mm	3 mm	8,10 mm	4 min 54 s	

**Tabel 3.1:** De mesh met de benaming 'NX-mesh/3' blijkt de meest geschikte keuze te zijn, aangezien de stijging van de nauwkeurigheid afneemt bij het gebruik van meshes met een hogere rekeningtijd.

Om de nauwkeurigheid van de mesh verder te onderzoeken, werd ook de nauwkeurigheid van de 3D-swept mesh geanalyseerd. Hoewel de 3D-swept mesh niet haalbaar bleek voor het gehele huidmodel, is deze wel toegepast op de tumor. Dit onderzoek bevestigt echter de keuze voor een 3D-tetraëdische mesh als meest geschikte optie. Dit wordt geïllustreerd in tabel 3.2, waarin dezelfde methode als in tabel 3.1 is toegepast. Uit de overeenkomstige 2D-thermogrammen blijkt dat de maximale temperatuur bij een 3D-swept mesh 0,04 °C hoger is dan bij een 3D-tetraëdische mesh, maar minder gelijkmatig is verdeeld. Het is duidelijk dat de 3D-tetraëdische mesh de betere keuze is gebleken.

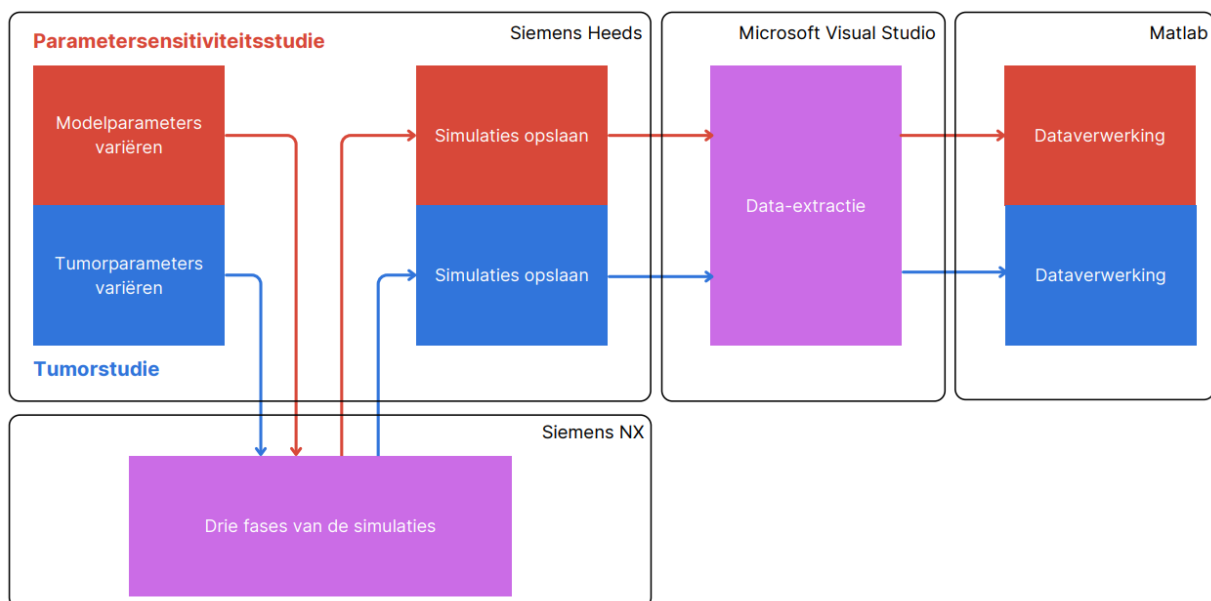


**Tabel 3.2:** De 3D-tetraëdische mesh is de meest geschikte optie.

## 3.2 Thermische simulaties

Simulatie is een computationele methode die gebruikt wordt om het gedrag van een systeem te voorspellen [82]. In dit onderzoek verwijst het systeem naar het huidmodel. Het hoofddoel van de simulaties is het verkrijgen van inzicht in de respons van het huidmodel op specifieke inputparameters en het testen van verschillende scenario's zonder daadwerkelijke uitvoering ervan. Door simulaties kunnen potentiële uitkomsten en gedragingen van het huidmodel geëvalueerd worden, waardoor waardevolle informatie en voorspellingen verkregen kunnen worden.

De simulaties in deze studie zijn onderverdeeld in twee afzonderlijke studies: de parametersensitiviteitsstudie en de tumorstudie. Het hoofddoel van de parametersensitiviteitsstudie is het onderzoeken van de individuele invloed van elke parameter binnen het huidmodel, met als doel de identificatie van de meest significante parameters. De tumorstudie heeft als doel om de resultaten van de simulaties te correleren met de eigenschappen van de tumor. Beide studies doorlopen een vergelijkbaar simulatieproces (zie figuur 3.8). Dit proces omvat vijf stappen die uitgevoerd worden in vier verschillende softwareprogramma's, genaamd Siemens Heeds, Siemens NX, Microsoft Visual Studio en Matlab. De tweede en vierde stap, uitgevoerd in Siemens NX en Microsoft Visual Studio, zijn identiek voor beide studies. In dit hoofdstuk worden de vijf stappen van het simulatieproces gedetailleerd toegelicht, waarbij de specifieke procedures en methodologieën worden beschreven die in elk softwareprogramma worden toegepast.



**Figuur 3.8:** Het simulatieproces bestaat uit vijf stappen in vier verschillende softwareprogramma's.

### 3.2.1 Parameters variëren en simulaties opslaan

De eerste en derde stap van het simulatieproces worden uitgevoerd in het softwareprogramma Siemens Heeds. Siemens Heeds is een geavanceerd programma dat specifiek wordt gebruikt voor design exploratie en optimalisatie. Het integreert zowel computer-aided design (CAD) als computer-aided engineering (CAE) tools [83]. Siemens Heeds fungeert als een aansturingplatform voor externe programma's, zoals Siemens NX, en verwerkt de outputgegevens die door die programma's worden gegenereerd.

Het vermogen van Siemens Heeds om externe programma's aan te sturen, maakt het mogelijk om een vooraf gedefinieerde sequentie van simulaties uit te voeren. Dit is de voornaamste reden waarom Siemens Heeds in dit onderzoek wordt toegepast. Door vooraf de benodigde parametervariëaties voor zowel de

parametersensitiviteitsstudie als de tumorstudie op te geven, kan Siemens NX automatisch elke simulatie starten met verschillende parameters (stap 1 van het simulatieproces) en vervolgens de simulatiebestanden opslaan (stap 3 van het simulatieproces), zonder dat manuele tussenkomst vereist is.

### 3.2.1.1 Parametersensitiviteitsstudie

In de parametersensitiviteitsstudie wordt de invloed van elke parameter van het huidmodel op de simulatieresultaten onderzocht. Dit wordt gedaan door de fysische modelparameters als input voor het systeem te gebruiken en afwisselend te laten variëren met behulp van Siemens Heeds. Het huidmodel bestaat uit vijf huidlagen, elk met vijf fysische parameters: specifieke warmtecapaciteit ( $C$ ), warmtegeleidingscoëfficiënt ( $k$ ), dichtheid ( $\rho$ ), bloeddorstrooming ( $\omega_b$ ), metabolische warmtegeneratie ( $Q$ ), en dikte ( $h$ ). In totaal zijn er dus 25 parameters die individueel worden gevarieerd binnen een bepaald bereik. Dit resulteert in 50 simulaties, die door Siemens Heeds elk afzonderlijk opgeslagen worden in een apart simulatiebestand.

De parametersensitiviteitsstudie in dit onderzoek is op dezelfde wijze uitgevoerd als in de studie van Çetingül M. P. en Herman C. [14]. Dit houdt in dat de parameters zijn gevarieerd binnen realistische intervallen, zoals weergegeven in tabel 3.3. Het overeenkomen van de resultaten van de parametersensitiviteitsstudies fungeert als een validatietest voor het huidmodel in dit onderzoek. De parametersensitiviteitsstudie is uitgevoerd met een cilindrische tumor met een diameter van 5 mm en een diepte van 1 mm.

	$C$ [J/(kg·K)]	$h$ [mm]	$k$ [W/(m·K)]	$q_m$ [W/m <sup>3</sup> ]	$\omega_b$ [m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]
<b>epidermis</b>	3578 – 3600	0,08 – 0,1	0,21 – 0,26	0	0
<b>papillaire dermis</b>	3200 – 3400	0,5 – 1	0,37 – 0,52	267 – 460	0,0002 – 0,0036
<b>reticulaire dermis</b>	3200 – 3400	0,6 – 1	0,37 – 0,52	267 – 460	0,0002 – 0,0036
<b>vetlaag</b>	2288 – 3060	2 – 4	0,16 – 0,21	267 – 460	0 – 0,0001
<b>spierlaag</b>	3770 – 3810	6 – 8	0,45 – 0,56	513 – 855	0,0005 – 0,0109

**Tabel 3.3:** De realistisch intervallen van de parameters [14].

waarin

$C$	:	specifieke warmtecapaciteit	[J/(kg·K)]
$h$	:	dikte	[mm]
$k$	:	warmtegeleidingscoëfficiënt	[W/(m·K)]
$q_m$	:	metabolische warmtegeneratie per volume-eenheid	[W/m <sup>3</sup> ]
$\omega_b$	:	bloedsdoorloop	[m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]

### 3.2.1.2 Tumorstudie

In de tumorstudie wordt onderzocht hoe de vermeigenschappen van een tumor verband houden met de resultaten van de simulaties. Hierbij worden de parameters voor de diameter en diepte van een cilindrische tumor gevarieerd. Vervolgens wordt in de tumorstudie ook gekeken naar de oppervlaktevorm en de onderhuidse vorm van de tumor, waarbij het gehele model wordt aangepast.

Er worden in totaal 16 verschillende diameters van tumoren gesimuleerd, waarbij elke nieuwe diameter 1 mm groter is dan de voorgaande. De kleinste diameter is 1 mm en de grootste 15 mm. Voor elke diameter wordt de diepte gevarieerd tussen 0,05 mm en 2,65 mm, in 27 stappen waarbij telkens 0,10 mm bij de vorige diepte wordt opgeteld. De uiterste waarden van de diameter en diepte zijn besproken in sectie 3.1.4. Om het overzichtelijk te houden, worden de simulaties in Siemens Heeds opgesplitst in een sequentie van 27 verschillende dieptes per diameter. Dit resulteert in 16 mappen, één per diameter, waarin elk 27 opgeslagen simulatiebestanden bevat met verschillende dieptes.

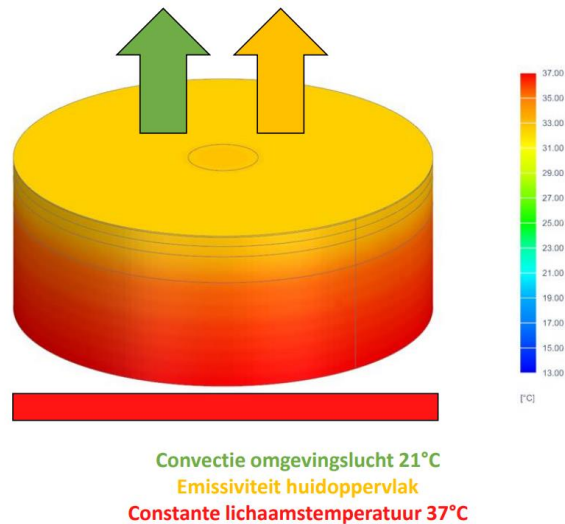
## 3.2.2 Drie fasen van de simulaties

De tweede stap van het simulatieproces omvat de uitvoering van simulaties in het softwareprogramma Siemens NX. Deze simulaties resulteren in 252 verschillende tijdframes of "iteraties" van het huidmodel, die worden verdeeld over drie fasen: 1 iteratie voor de steady state fase, 40 iteraties voor de afkoelingsfase en 211 iteraties voor de opwarmfase. De drie fasen worden achtereenvolgens uitgevoerd. Tijdens de afkoeling en opwarming wordt er één iteratie per seconde genomen. Elke iteratie representeert de toestand van het huidmodel op een specifiek moment.

### 3.2.2.1 Steady state fase

De steady state fase is een evenwichtsfase waarin het systeem zich bevindt. Het is een statische simulatie, ook wel bekend als een 'static simulation', aangezien er geen tijdsafhankelijke veranderingen plaatsvinden. De steady state fase dient als basis voor de daaropvolgende fasen en representeert het huidmodel onder normale omstandigheden.

In deze fase wordt het huidmodel aan de bovenzijde blootgesteld aan omgevingslucht met een temperatuur van 21 °C. De warmteoverdrachtscoëfficiënt voor convectie met de lucht is vastgesteld op 10 W/m<sup>2</sup>K [51]. De emissiegraad van het huidoppervlak bedraagt 0,98 en kan als constant worden beschouwd [51]. Aan de onderzijde van het huidmodel blijft de lichaamstemperatuur constant op 37 °C [74]. Een voorbeeld van het huidmodel in de steady state-fase is weergegeven in figuur 3.9.



*Figuur 3.9: De steady state fase van het huidmodel tijdens de simulaties.*

### 3.2.2.2 Afkoelfase

De afkoeling vormt de tweede fase van het simulatieproces. Deze fase wordt gekenmerkt door een dynamische simulatie, ook wel bekend als een 'transient simulation', waarbij de temperatuurverandering in functie van de tijd wordt gesimuleerd. Het hoofddoel van de afkoeling is om diep genoeg in de huid door te dringen, zodat de volledige tumor voldoende afkoelt. Het is essentieel dat de afkoeling minstens zo diep doordringt als de diepste gesimuleerde tumor, die in dit onderzoek een diepte heeft van 2,65 mm. Om een voldoende marge te hebben, moet de afkoeling een temperatuurverschil van 5 °C veroorzaken op die diepte. Zodra de afkoeling dit temperatuurverschil heeft bereikt in het gezonde huidweefsel, wordt de koelmachine verwijderd.

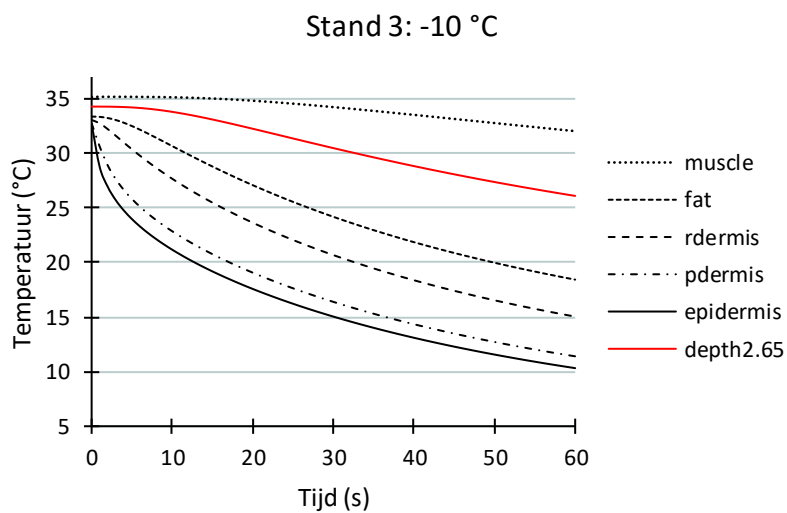
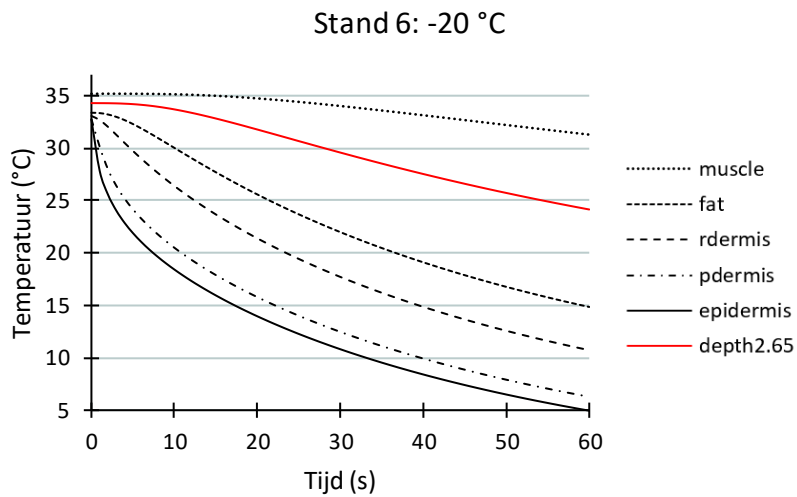
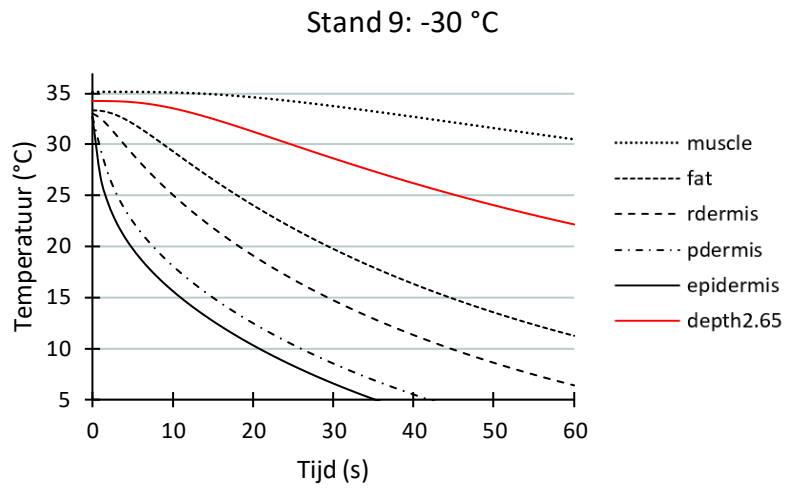
Het koelen wordt uitgevoerd op een cryogene wijze, waarbij lucht van zeer lage temperaturen wordt gebruikt. Deze temperaturen kunnen dalen tot wel -30 °C [51], [84]. Bij de Universiteit Antwerpen maken we gebruik van de cryogene koelmachine 'Zimmer Cryo 6'. De Zimmer Cryo 6 heeft een debiet van 1000 l/min [84]. Dit wordt omgerekend naar een luchtsnelheid van 23,58 m/s op het oppervlak van het huidmodel, dat een diameter heeft van 30 mm. De berekening hiervoor is weergegeven in vergelijking 3.3.

$$\frac{\text{debiet}}{\text{oppervlak}} = \frac{1000 \text{ l/min}}{\pi * (15 \text{ mm})^2} = \frac{1\ 000\ 000\ 000 \text{ mm}^3/\text{min}}{706,86 \text{ mm}^2} = 1\ 414\ 707,30 \text{ mm}/\text{min} = 23,58 \text{ m/s}$$

*Vergelijking 3.3: Berekening van het debiet cryogene lucht per oppervlak.*

De Zimmer Cryo 6 heeft negen standen, waarvan drie standen worden getest: stand 9 bij -30 °C, stand 6 bij -20 °C en stand 3 bij -10 °C. Elke stand zal een andere penetratiesnelheid hebben in het huidmodel. Het is van belang om te onderzoeken welke stand het diepst doordringt, terwijl het huidoppervlak niet oncomfortabel koud wordt voor de patiënt. Om dit te testen, zijn koelsimulaties uitgevoerd op een gezond huidmodel. De resultaten hiervan worden weergegeven in figuur 3.10.

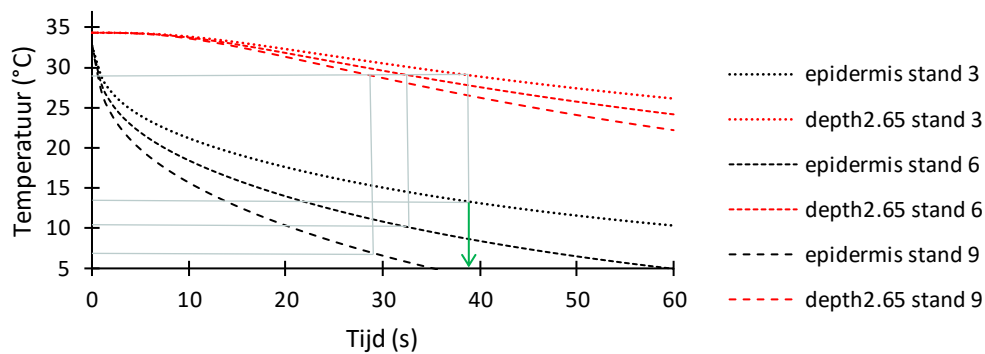




**Figuur 3.10:** De koelsimulaties werden uitgevoerd met behulp van de Zimmer Cryo 6 op stand 9, 6 en 3. De curves representeren telkens de temperatuur van het bovenste oppervlak van de respectievelijke huidlagen. De temperatuur van de epidermis vertegenwoordigt daarbij het oppervlak van de huid.

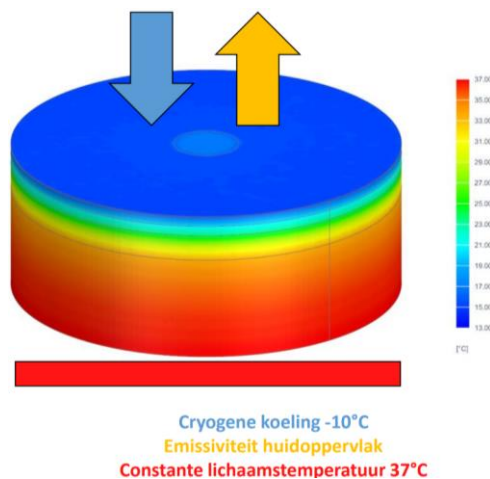
Uit de bovenstaande figuren kunnen verschillende conclusies worden getrokken. Ten eerste is duidelijk te zien dat de vetlaag het beste warmte isoleert, zoals blijkt uit het grote temperatuurverschil tussen de lijnen van de 'fat'- en 'muscle'-lagen. Tabel 2.3 bevestigt dit, aangezien de vetlaag de laagste warmtegeleidingscoëfficiënt heeft. Het is dus logisch dat deze laag een effectieve warmte-isolator is. Ten tweede blijkt dat bij hogere standen de afkoeling van de epidermis aanzienlijk sneller plaatsvindt. Als er de voorkeur wordt gegeven aan een snelle afkoeling van de epidermis, moet stand 9 altijd gekozen worden. Ten slotte geven de grafieken ook inzicht in welke stand het diepst penetreert zonder dat het huidoppervlak onaangenaam koud wordt. Figuur 3.11 illustreert dit aspect, waarbij de verschillende koelstanden worden vergeleken. Bij een temperatuur van 29 °C is een grenslijn vastgesteld waarbij de koeling een temperatuurafname van 5 °C bereikt op een diepte van 2,65 mm. Elk punt op deze afkoellijn komt overeen met een specifieke afkoeltijd. Door naar de epidermislijn te kijken op dat specifieke tijdstip, kan de temperatuur van het huidoppervlak aan het einde van de koeling worden bepaald. Uit de resultaten blijkt dat stand 3 van de Zimmer Cryo 6 de hoogste en meest comfortabele temperatuur van het huidoppervlak bereikt bij voldoende penetratie in de huid. Daarom wordt in dit onderzoek stand 3 van de Zimmer Cryo 6 gebruikt voor de afkoeling. De duur van de afkoeling bedraagt 39 seconden, zoals duidelijk wordt weergegeven in de simulatiegrafiek. Na de afkoeling zal de temperatuur van het huidoppervlak ongeveer 13 °C bedragen. Tijdens de afkoeling wordt elke seconde een iteratie uitgevoerd, wat resulteert in 40 iteraties gedurende de afkoelperiode.

Stand 3 - 6 - 9



**Figuur 3.11:** Stand 3 van de Zimmer Cryo 6 komt als meest optimaal naar voren bij de vergelijking van de drie standen. Deze stand resulteert, bij een voldoende diepe penetratie van de koeling, in een hogere, comfortabelere temperatuur van het huidoppervlak.

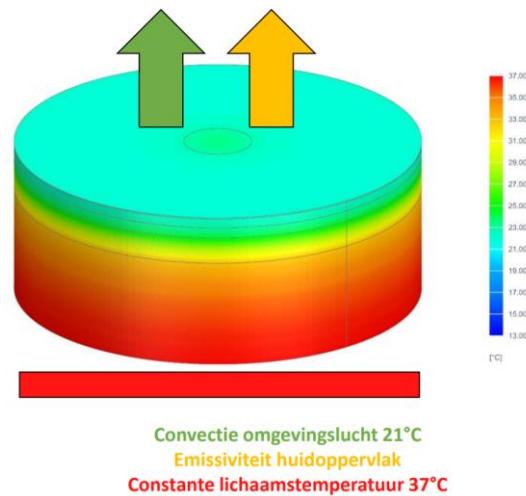
Tijdens de afkoeling wordt het huidmodel dus voor 39 seconden aan de bovenzijde gekoeld op cryogene wijze met lucht van -10 °C en een lichtsnelheid van 23,58 m/s. De emissiegraad van het huidoppervlak bedraagt 0,98 en kan als constant worden beschouwd [51]. Aan de onderzijde van het huidmodel blijft de lichaamstemperatuur constant op 37 °C [74]. Een voorbeeld van het huidmodel in de afkoelfase is weergegeven in figuur 3.12.



**Figuur 3.12:** De afkoelfase van het huidmodel tijdens de simulaties.

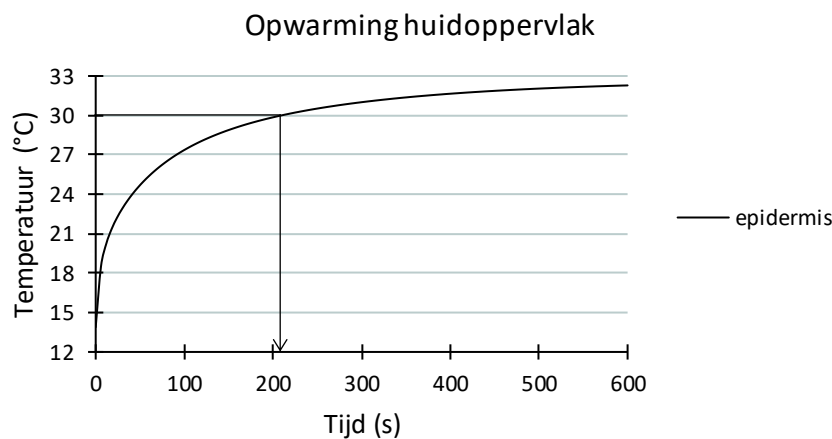
### 3.2.2.3 Opwarmfase

De derde fase is de opwarmfase. Na de afkoeling wordt het huidmodel opnieuw blootgesteld aan dezelfde omgevingscondities als tijdens de steady state fase (zie figuur 3.13). Net als bij de afkoeling is dit een dynamische simulatie, waarbij de temperatuurverandering in functie van de tijd wordt gesimuleerd. Het doel van de opwarmfase is om voldoende data te genereren voor het achterhalen van de parameters van de tumor.



**Figuur 3.13:** De opwarmfase van het huidmodel tijdens de simulaties.

Tijdens de opwarmfase zijn de temperatuurverschillen tussen de tumor en het gezonde huidweefsel het meest stabiel en interessant volgens Wang K. et al. [85]. In figuur 3.14 wordt de opwarming van het huidoppervlak van een gezond huidmodel weergegeven in een grafiek, met de tijd (s) weergegeven op de horizontale as en de temperatuur (°C) op de verticale as. Hieruit blijkt dat naarmate het huidmodel tijdens de opwarming dichter bij de steady state fase komt, de temperatuurverandering vermindert. Na het bereiken van een temperatuur van 30 °C, neemt de helling van lijn af en komt het model dichterbij de steady state fase, waardoor de gegenereerde data minder relevant zijn. Om die reden wordt elke opwarming gedurende 210 seconden of 3,5 minuten gesimuleerd. Er wordt elke seconde een iteratie uitgevoerd, wat resulteert in 211 iteraties tijdens de opwarmfase.



**Figuur 3.14:** Het huidoppervlak bereikt 210 seconden na het begin van de opwarming een temperatuur van 30 °C. Op dit punt bevindt het huidmodel zich in de nabijheid van de steady-state fase, waarbij de temperatuurverschillen niet langer relevant zijn voor dit onderzoek vanwege de trage evolutie naar de steady-state fase.

### 3.2.3 Data-extractie

De data-extractie vormt de vierde stap in het simulatieproces, waarbij de resultaten van de simulaties worden geëxtraheerd vanuit de opgeslagen simulatiebestanden naar CSV-bestanden. Elk simulatiebestand bevat de temperaturen van alle elementen van één iteratie van het gesimuleerde huidmodel. De methode voor data-extractie is identiek toegepast in zowel de parametersensitiviteitsstudie als de tumorstudie. Bij de parametersensitiviteitsstudie worden de CSV-bestanden geordend op basis van de huidlaag, gevolgd door de parameter en vervolgens de iteratie. Voor de tumorstudie is er een meer complexe ordening vereist, aangezien er 16 mappen zijn met elk 27 simulaties van huidmodellen, waarbij elke simulatie 252 iteraties omvat. De resulterende CSV-bestanden worden allereerst geordend op basis van diameter, vervolgens op diepte, daarna op fase van de simulatie, en tenslotte op iteratie.

De data-extractie wordt uitgevoerd met behulp van het softwareprogramma Microsoft Visual Studio, een ontwikkelomgeving ontwikkeld door Microsoft. Deze omgeving biedt een code-editor, debugtools en diverse andere functies voor het schrijven, testen en implementeren van software [66]. Microsoft Visual Studio ondersteunt een breed scala aan programmeertalen, waaronder C#, C++ en Visual Basic. In dit onderzoek wordt de programmeertaal Visual Basic gebruikt om codes te schrijven die de gegevens uit de simulaties opslaat in CSV-bestanden.

Er zijn drie analoge scripts nodig om de data uit de simulaties op te slaan in CSV-bestanden. Elke fase van de simulaties (steady state-, afkoel- en opwarmfase) heeft een bijhorende Visual Basic-code. De stappen weergegeven in script 3.1 worden consequent in elke code in dezelfde volgorde doorlopen. Het volledige script is te vinden in het onderzoeksportfolio.

1. Importeer de gepaste Siemens NX module.
2. Definieer variabelen voor de designs en de iteraties.

Begin een 'for'-loop voor de designs.

  1. Definieer de Siemens NX sessie.
  2. Open het juiste bestand dat is aangemaakt door Siemens Heeds.
  3. Definieer het 'work' part van het model.
  4. Open de simulatie van het model en kies voor de juiste fase van het simuleren.

Begin een 'for'-loop voor de iteraties.

  1. Selecteer de passende oplossing voor de iteratie.
  2. Kies de gewenste parameters voor de resultaten.
  3. Creëer een tabel met de resultaten die te exporteren is.
  4. Selecteer de gegevens die moeten voorkomen in de tabel.
  5. Definieer de locatie waarin de tabel opgeslagen moet worden.
  6. Definieer de naam van het CSV-bestand van de tabel.

Eindig de 'for'-loop voor de iteraties.
5. Sluit het model in Siemens NX.

Eindig de 'for'-loop voor de designs.

*Script 3.1: Het opslaan van de simulatiedata in CSV-bestanden.*

### 3.2.4 Dataverwerking

In de vijfde en laatste fase van het simulatieproces worden de daadwerkelijke resultaten gecreëerd met behulp van de data die in de vorige stap is opgeslagen in CSV-bestanden. In het softwareprogramma Matlab worden algoritmes toegepast op de data, waardoor waardevolle informatie wordt gegenereerd. Bij de parametersensitiviteitsstudie worden berekeningen uitgevoerd om de impact van de data op de resultaten te onderzoeken. Bij de tumorstudie maakt Matlab het mogelijk om algoritmes te ontwikkelen die specifieke informatie over de tumor uit de data halen.

#### 3.2.4.1 Parametersensitiviteitsstudie

De methodologie voor het berekenen van de invloed van elke parameter op de output van het huidmodel verschilt van eerdere studies, zoals die van Çetingül M. P. en Herman C. [14] en Iljaž J. et al. [23], hoewel het een vergelijkbare aanpak volgt. Deze variatie in de methodologie leidt tot aanzienlijke verschillen in de grootteorde van de verkregen resultaten.

De invloed van elke parameter op de output van het huidmodel wordt als volgt bepaald:

1. Voor elke parameter van elke huidlaag worden twee afzonderlijke simulaties uitgevoerd: één met de onderste waarde en één met de bovenste waarde van het realistische interval van de betreffende parameter. Uit deze simulaties worden de volgende waarden verkregen:

$T_{SS\_r0}$  = temperatuur in steady state fase in r0

$T_{SS\_r5}$  = temperatuur in steady state fase r5

$T_{RH\_r0}$  = temperatuur na 30s opwarming in r0

$T_{RH\_r5}$  = temperatuur na 30s opwarming in r5

waarin

r0 : Het punt van het huidoppervlak dat zich in het midden van de tumor bevindt.

r5 : Een gemiddelde van drie punten van het huidoppervlak die zich op een afstand van vijf keer de straal van de tumor bevinden, gemeten vanaf het centrum van de tumor.

2. De invloed op de output van het huidmodel wordt bepaald door het gemiddelde te nemen van de temperatuurverschillen tijdens zowel de steady state fase als de opwarmfase. Deze temperatuurverschillen worden berekend door het gemiddelde te nemen van het temperatuurverschil bij de straal r0 en het temperatuurverschil bij de straal r5:

$$\Delta T_{SS\_r0} = T_{SS\_r0_2} - T_{SS\_r0_1}$$

$$\Delta T_{SS\_r5} = T_{SS\_r5_2} - T_{SS\_r5_1}$$

$$\Delta T_{RH\_r0} = T_{RH\_r0_2} - T_{RH\_r0_1}$$

$$\Delta T_{RH\_r5} = T_{RH\_r5_2} - T_{RH\_r5_1}$$

$$\text{Invloed op output} = \left( \frac{\Delta T_{SS\_r0} + \Delta T_{SS\_r5}}{2} + \frac{\Delta T_{RH\_r0} + \Delta T_{RH\_r5}}{2} \right) / 2$$

waarin

index 1 : De eerste simulatie, met de onderste waarde van het interval van de parameter.

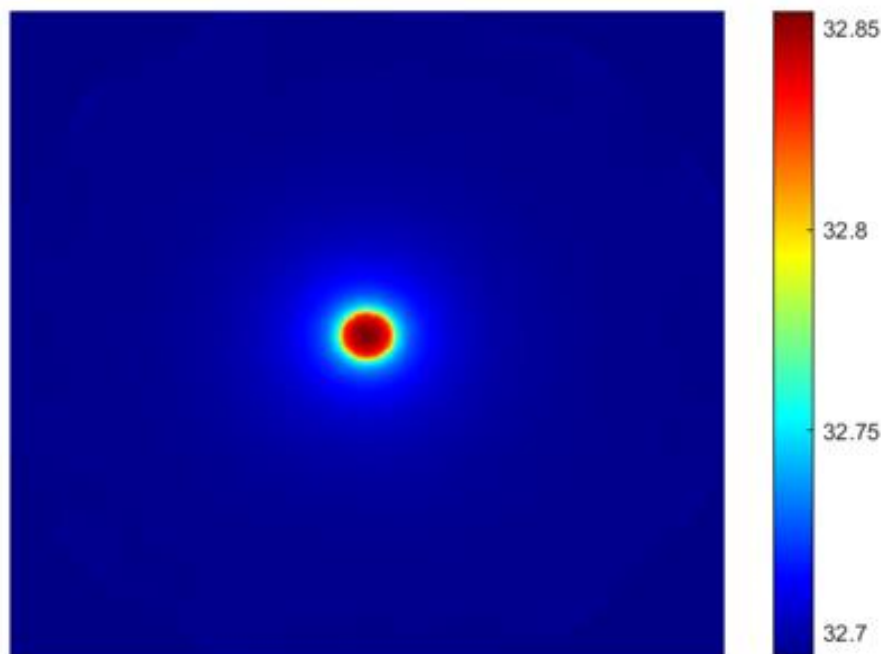
index 2 : De tweede simulatie, met de bovenste waarde van het interval van de parameter.

### 3.2.4.2 Tumorstudie

De tumorstudie bestaat uit zes delen: de 2D-thermogrammen, de temperatuurgrafieken, de diepte van de tumor, de diameter van de tumor, de vorm van de tumor en de onderhuidse vormen van de tumor. In het eerste deel van de tumorstudie wordt voor elk CSV-bestand een 2D-thermogram gegenereerd. De andere vijf delen van de tumorstudie gebruiken het gegenereerde 2D-thermogram als basis voor het algoritme en extraheren daaruit relevante informatie.

#### 2D-thermogrammen

Een 2D-thermogram is een grafische representatie van de temperatuurverdeling over een oppervlak. Voor elk gegenereerd CSV-bestand in het kader van de tumorstudie wordt een corresponderend 2D-thermogram opgesteld. Om de overzichtelijkheid te behouden, wordt slechts een klein aantal thermogrammen geselecteerd voor verdere analyse in het vervolg van de tumorstudie. In totaal worden 108 864 2D-thermogrammen opgeslagen in het onderzoeksportfolio, waarbij ze zullen bijdragen aan toekomstige onderzoeksactiviteiten.



*Figuur 3.15: Een voorbeeld van een 2D-thermogram.*

2D-thermogrammen fungeren als de brug tussen de simulaties van het 3D-huidmodel en de realiteit. Bij metingen op patiënten worden vaak 2D-thermogrammen gebruikt om de temperatuurverdeling weer te geven. Het is essentieel dat de gegenereerde 2D-thermogrammen op basis van de simulatiedata nauwkeurig overeenkomen met de thermogrammen die worden verkregen uit metingen bij patiënten. Deze verbinding tussen simulaties en realiteit biedt twee belangrijke voordelen. Allereerst maakt het een extra controle mogelijk van de overeenstemming tussen het huidmodel en de waargenomen realiteit. Ten tweede kunnen alle algoritmes en berekeningen die in dit onderzoek worden toegepast op de 2D-thermogrammen, ook worden toegepast op 2D-thermogrammen die afkomstig zijn van daadwerkelijke patiënten. Deze algoritmes hebben als doel een verband te leggen tussen de diameter, diepte en vorm van de tumor en de kenmerken die worden waargenomen in de 2D-thermogrammen.

De 2D-thermogrammen in deze studie worden weergegeven als cirkels, aangezien ze zijn afgeleid van een cilindrisch huidmodel. De hoeken van het vierkante gebied waarin de 2D-thermogrammen worden geplaatst, worden ingevuld met de laagste temperatuurwaarde van het schaalbereik van het huidoppervlak. Standaard is het schaalbereik ingesteld van de minimumwaarde tot de maximumwaarde van het 2D-thermogram, maar dit kan worden aangepast in het Matlab-script. In script 3.2 wordt de kern van het Matlab-script weergegeven dat de gegevens in de CSV-bestanden transformeert naar 2D-thermogrammen. Het volledige script is te vinden in het onderzoeksportfolio.

Begin een 'for'-loop voor de designs.

Begin een 'for'-loop voor de iteraties.

1. Bepaal de breedte en de hoogte van het 2D-thermogram.
2. Importeer het CSV-bestand met de data.
3. Maak een datamatrix.
4. Extraheer de data waarbij de z-coördinaat nul is.
5. Maak een mesh-rooster.
6. Interpoleer de data over het gecreëerde mesh-rooster.
7. Creëer een matrix met de gewenste grootte voor het 2D-thermogram.
8. Importeer de temperaturen in de matrix.
9. Exporteer het 2D-thermogram met de gewenste schaal.

Eindig de 'for'-loop voor de iteraties.

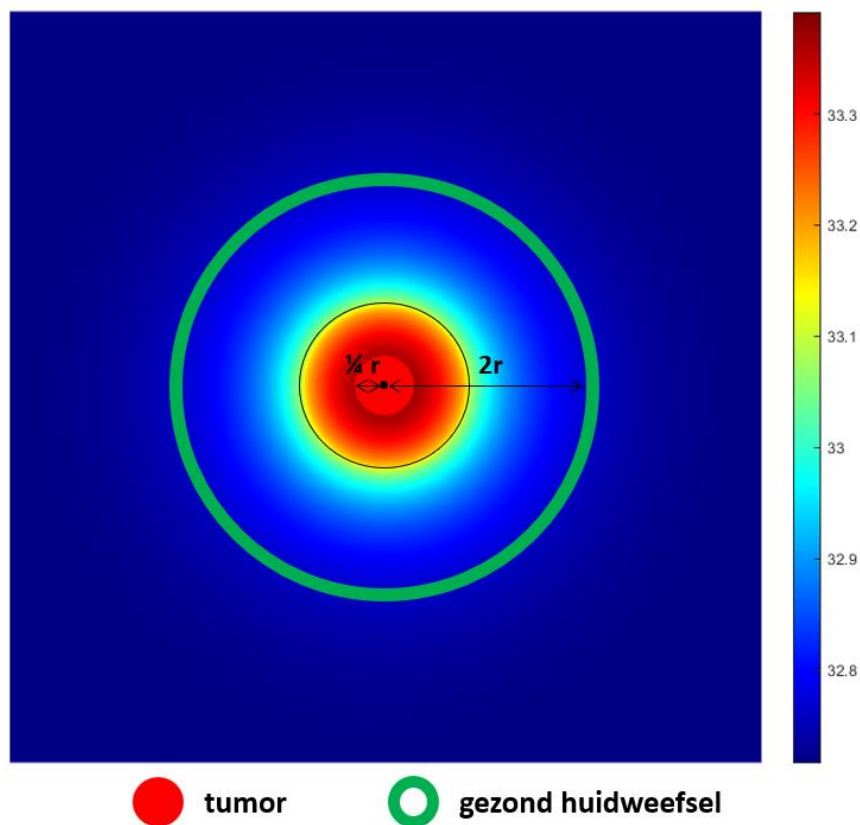
Eindig de 'for'-loop voor de designs.

*Script 3.2: De gegevens van een CSV-bestand transformeren naar een 2D-thermogram.*

## Temperatuurgrafieken

In dit onderdeel worden de temperatuurgrafieken besproken die de verandering in temperatuur van zowel de tumor als het gezonde huidweefsel in kaart brengen. De temperatuurgrafieken zijn onderverdeeld in twee typen: een temperatuurgrafiek, waarin de temperatuur van zowel de tumor als het gezonde huidweefsel wordt weergegeven, en een temperatuurverschilgrafiek, waarin het temperatuurverschil tussen de tumor en het gezonde huidweefsel wordt getoond. Op de horizontale as worden de iteraties in de juiste volgorde weergegeven, beginnend met de steady state fase, gevolgd door de afkoelfase en als laatste de opwarmfase. Om de steady state fase duidelijker te visualiseren, is deze fase verlengd tot 10 seconden.

De temperatuur van de tumor wordt berekend door het gemiddelde te nemen van de temperatuur in het binnenste kwart van de tumor. De temperatuur van het gezonde huidweefsel wordt berekend door het gemiddelde te nemen van een 2D-torus met een dikte van 0,1 mm en een binnenste straal van twee keer de straal van de tumor. Dit wordt geïllustreerd in figuur 3.16. Het berekenen en weergeven van de temperaturen in de grafieken wordt uitgevoerd met behulp van het Matlab-script dat wordt toegelicht in script 3.3. Het volledige script is beschikbaar in het onderzoeksportfolio.



**Figuur 3.16:** De temperatuur van de tumor wordt bepaald door het gemiddelde te nemen van de temperatuur in het binnenste kwart van de tumor. De temperatuur van het gezonde huidweefsel wordt berekend door het gemiddelde te nemen van een 2D-torus met een dikte van 0,1 mm en een binnenste straal van twee keer de straal van de tumor.



Begin een 'for'-loop voor de designs.

1. Bepaal welke straal de tumor heeft met een 'if'-loop.

Begin een 'for'-loop voor de iteraties.

1. Bepaal in welke fase van de simulatie de iteratie zich bevindt met een 'if'-loop.
2. Herhaal het script voor het 2D-thermogram.

Begin een for-loop voor de datapunten.

1. Maak een nieuwe kolommatrix die met de x- en y-coördinaat van het datapunt de afstand tot het centrale punt van het 2D-thermogram bepaalt.

Eindig de 'for'-loop voor de datapunten.

3. Voeg de nieuwe kolommatrix toe aan de datamatrix.
4. Benoem de kolommen van de nieuwe datamatrix.
5. Definieer een index die alle punten uit de nieuwe kolommatrix ophaalt met een afstand tot het centrale punt kleiner dan een kwart van de straal van de tumor.
6. Definieer een index die alle punten tussen twee stralen in het gezonde huidweefsel ophaalt.
7. Gebruik de indices om de passende temperaturen uit de datamatrix te halen.
8. Bereken het gemiddelde van de geselecteerde temperaturen van de tumor en van het gezonde huidweefsel.
9. Bereken het verschil tussen de twee gemiddeldes.

Eindig de 'for'-loop voor de iteraties.

2. Maak oplopende matrix met al de iteraties.
3. Plot de matrix met de gemiddelde tumortemperaturen en de matrix met de gemiddelde gezonde huidweefseltemperaturen over de iteraties.
4. Plot de matrix met het verschil tussen de twee gemiddeldes over de iteraties.
5. Exporteer beide grafieken.

Eindig de 'for'-loop voor de designs.

### Script 3.3: Het samenstellen van de temperatuurgrafieken.

Met behulp van de opgeslagen 2D-thermogrammen kunnen de temperatuurgrafieken voor alle gesimuleerde tumoren worden gegenereerd. Dit onderzoek richt zich op twee groepen tumoren, waarvan de temperatuurgrafieken worden besproken. De eerste groep bestaat uit vijf tumoren met variërende diameters en dieptes. Deze tumoren variëren van Clark Level I tot V, waardoor de significante verschillen tussen de meest uiteenlopende tumoren duidelijk worden in de temperatuurgrafieken. De tweede groep tumoren bestaat uit vijf tumoren met een diameter van 2 mm, waarbij alleen de diepte varieert. Deze groep tumoren wordt onderzocht om eventuele merkbare verschillen te identificeren bij tumoren met minimale diepteverschillen. De twee groepen tumoren worden weergegeven in tabel 3.4.

diameter	tumor 1	tumor 2	tumor 3	tumor 4	tumor 5
diepte					
groep 1	1 mm 0,05 mm	2 mm 0,25 mm	4 mm 0,75 mm	6 mm 1,35 mm	8 mm 2,45 mm
groep 2	2 mm 0,15 mm	2 mm 0,35 mm	2 mm 0,55 mm	2 mm 0,75 mm	2 mm 0,95 mm

Tabel 3.4: De onderzochte tumorgroepen voor de temperatuurgrafieken.

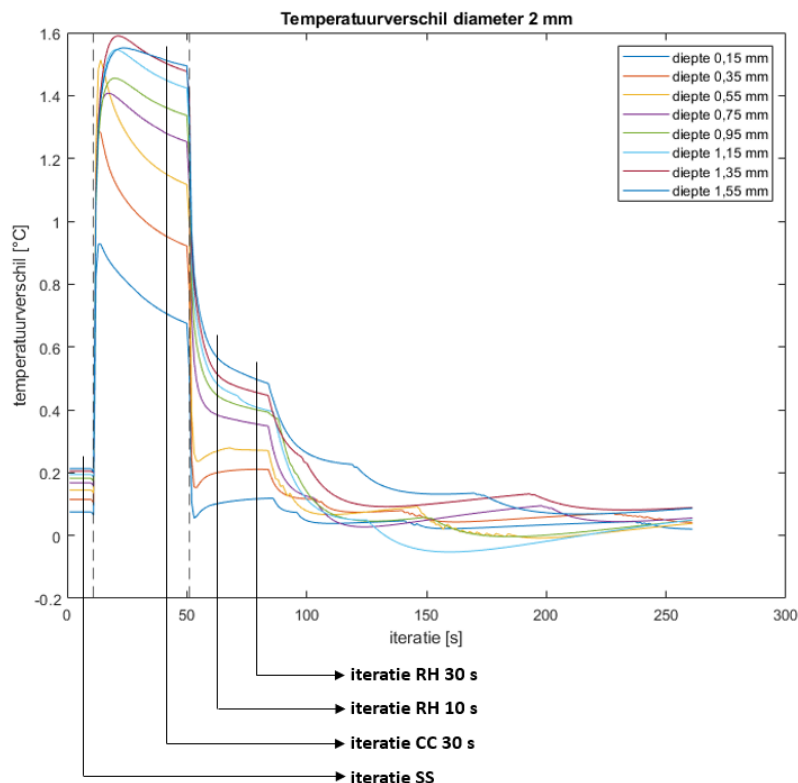
## Diepte van de tumor

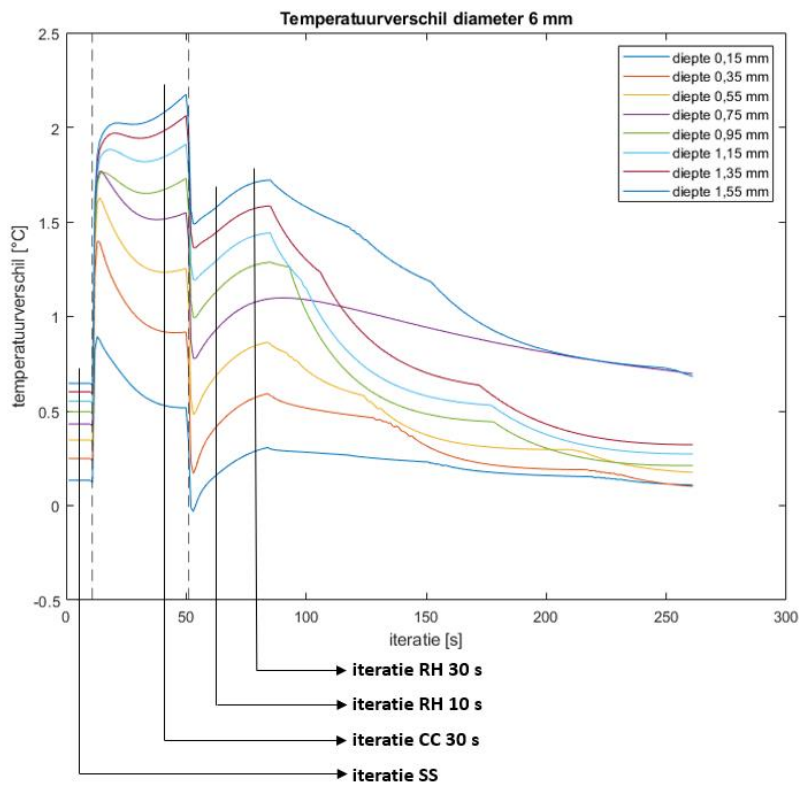
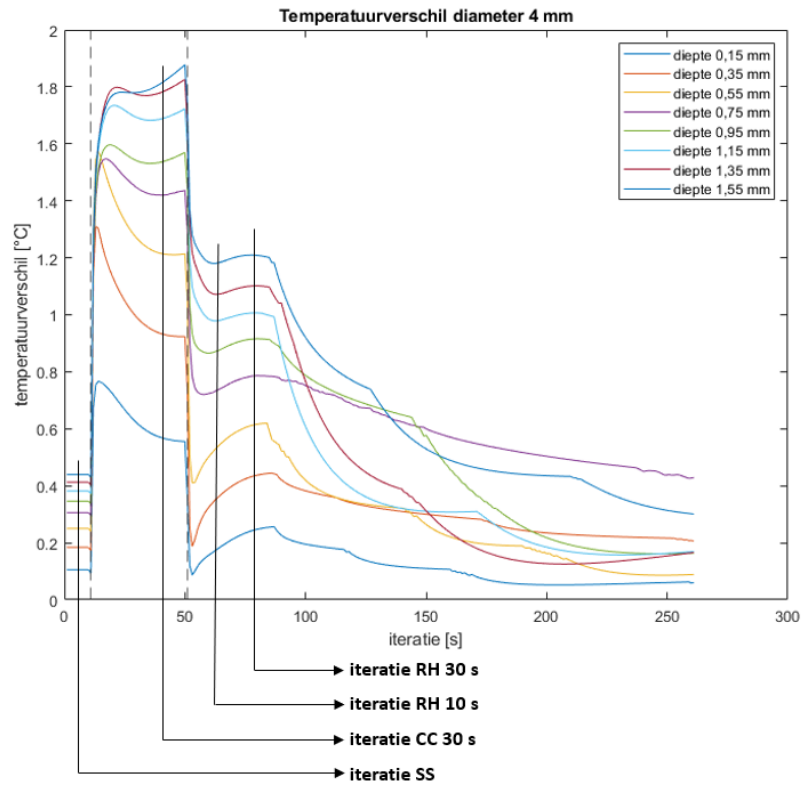
De bepaling van de diepte van de tumor kan worden verkregen door het verband te onderzoeken tussen de 2D-thermogrammen en de diepte van tumoren met een constante diameter. Dit verband wordt onderzocht bij drie groepen tumoren met constante diameters, zodat het onderzoek universeel toepasbaar is. De drie groepen tumoren waarin het verband wordt onderzocht, worden weergegeven in tabel 3.5.

diameter	tumor 1	tumor 2	tumor 3	tumor 4	tumor 5	tumor 6	tumor 7	tumor 8
diepte								
groep 1	2 mm	2 mm	2 mm	2 mm	2 mm	2 mm	2 mm	2 mm
	0,15 mm	0,35 mm	0,55 mm	0,75 mm	0,95 mm	1,15 mm	1,35 mm	1,55 mm
groep 2	4 mm	4 mm	4 mm	4 mm	4 mm	4 mm	4 mm	4 mm
	0,15 mm	0,35 mm	0,55 mm	0,75 mm <td 0,95 mm	1,15 mm	1,35 mm	1,55 mm	
groep 3	6 mm	6 mm	6 mm	6 mm	6 mm	6 mm	6 mm	6 mm
	0,15 mm	0,35 mm	0,55 mm	0,75 mm	0,95 mm	1,15 mm	1,35 mm	1,55 mm

**Tabel 3.5:** De onderzochte tumorgroepen voor de dieptegrafieken.

In de drie grafieken in figuur 3.17 kunnen specifieke iteraties worden geïdentificeerd waarbij er een correlatie wordt waargenomen tussen de verhouding van de temperatuurverschilcurves van de tumoren en de verhouding van hun diepte. In de figuren zijn vier exemplarische iteraties gemarkeerd. De eerste gemarkeerde iteratie bevindt zich in de steady state fase (iteratie SS), waar het verband tussen de verhouding van de temperatuurverschilcurves van de tumoren en de diepte van de tumoren zichtbaar is, ook al zijn de temperatuurverschillen op dat moment zeer klein. In de overige drie gemarkeerde iteraties (iteratie CC 30 s, iteratie RH 10 s, iteratie RH 30 s) is het verband eveneens duidelijk zichtbaar en zijn de temperatuurverschillen groter, waardoor het verband gemakkelijker te onderscheiden is. Bij grotere temperatuurverschillen hebben meetfouten ook een minder significant effect op de waargenomen correlatie.





**Figuur 3.17:** Vier exemplarische iteraties tonen een visueel waarneembare correlatie tussen de verhouding van de temperatuurverschilcurves van tumoren met een diameter van 2, 4 en 6 mm en hun diepte.

Voor elke geselecteerde iteratie van het simulatieproces voor een tumor met een bepaalde diameter en diverse dieptes (zie figuur 3.17), wordt een dieptegrafiek gegenereerd. In de dieptegrafiek worden datapunten geplot met de diepte van de tumoren op de horizontale as en het temperatuurverschil op de verticale as. Hoewel theoretisch gezien van elke iteratie van het simulatieproces een grafiek kan worden gemaakt, zijn alleen de iteraties relevant waarbij er een verband is tussen de verhouding van de temperatuurverschilcurves en de diepte van de tumoren. In elke dieptegrafiek wordt een functie geplot die de puntenwolk benadert. Naarmate de functie de puntenwolk nauwkeuriger benadert, wordt de voorspelling van de diepte van de tumor op basis van het temperatuurverschil in het 2D-thermogram van de tumor preciezer. Het plotten van de functie wordt uitgevoerd met behulp van het beschreven Matlab-script in script 3.4.

1. Kies een iteratie waarvoor je een functie van het verband tussen het temperatuurverschil en de diepte van de tumor wil plotten.

Begin een 'for'-loop voor de designs.

1. Herhaal het script voor de temperatuurgrafieken.
2. Maak een matrix die de overeenkomstige elementen bevat van het verschil tussen de gemiddelde tumortemperaturen en de gemiddelde huidtemperaturen.

Eindig de 'for'-loop voor de designs

2. Maak een oplopende matrix met al de dieptes.
3. Open de Curve Fitting Tool.
4. Kies de matrix met de dieptes als horizontale as en de matrix met de temperatuurverschillen als verticale as.
5. Kies een passende exponentiële functie.
6. Exporteer de grafiek.

*Script 3.4: Het construeren van de dieptegrafieken.*

## Diameter van de tumor

Om de Matlab-scripts voor de temperatuurgrafieken en de dieptegrafieken van een tumor uit te voeren, is de diameter van de tumor vereist (zie scripts 3.3 en 3.4). Het verkrijgen van de diameter werd bij deze scripts gerealiseerd door middel van een 'if'-loop die de naam van het CSV-bestand analyseert, waarin de diameter is opgenomen. In werkelijkheid zal de diameter niet vooraf gegeven zijn en moet deze worden afgeleid uit de 2D-thermogrammen. In het Matlab-script dat wordt toegelicht in script 3.5, wordt een methode toegepast waarbij de diameter wordt bepaald op basis van de grootste temperatuurverandering. Door de temperatuur van de elementen als functie van de afstand tot het centrale punt van de tumor uit te zetten in een grafiek, zal het punt met de grootste afgeleide zich op de grens van de tumor bevinden (zie figuur 3.18). In script 3.5 wordt deze theorie toegepast door steeds een lijn uit de datamatrix te selecteren en de theorie erop toe te passen. De theorie wordt bevestigd wanneer de punten op de lijnen, die geplot worden in een polair coördinatendiagram, overeenkomen met de diameter van de tumor. De tumoren en iteraties waarop de theorie wordt getest, zijn dezelfde als die in het onderzoek naar de diepte van de tumor (zie tabel 3.5).

Begin een 'for'-loop voor de designs.

Begin een 'for'-loop voor de iteraties.

1. Herhaal het script voor het 2D-thermogram.
2. Maak een variabele met het aantal rijen en kolommen van de datamatrix.
3. Maak een variabele met de middelste rij en middelste kolom.
4. Kies de grootte van de hoek waaronder de meetlijn roteert in de 'for'-loop.

Begin een 'for'-loop voor een roterende meetlijn.

1. Bepaal de grootte van de hoek waaronder de meetlijn gedraaid wordt.
2. Roteer de datamatrix onder de grootte van de hoek.
3. Bepaal de meetlijn onder de juiste hoek en in het midden van de rijen en kolommen.
4. Maak een lijnmatrix met de middelste kolommen vanaf de middelste rij naar boven.
5. Vorm de eenheid van de lijnmatrix om naar de eenheid van het huidmodel.
6. Maak een lege matrix om te vullen tijdens de loop van de lijnmatrix.

Begin een 'for'-loop voor de elementen van de lijnmatrix.

1. Maak een matrix met de verschillen tussen de elementen van de lijnmatrix.  
Eindig de 'for'-loop voor de elementen van de lijnmatrix.

7. Haal de index van het element met de maximumwaarde uit de matrix met de verschillen.
8. Gebruik de index om de afstand tot het centrale punt van het 2D-thermogram te achterhalen via de lijnmatrix met de juiste eenheid.
9. Sla de afstand op in een matrix.

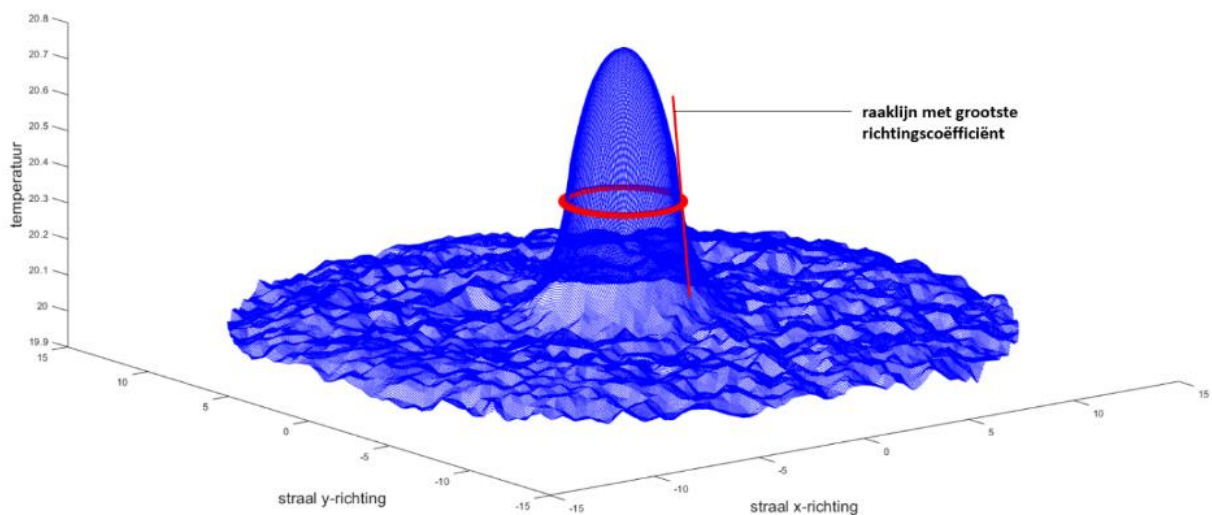
Eindig de 'for'-loop voor de roterende meetlijn.

5. Maak een matrix met het aantal hoeken dat overeenkomt met het aantal keer dat de meetlijn roteert.
6. Plot de hoekmatrix en de afstandsmatrix met poolcoördinaten.
7. Exporteer de figuur.

Eindig de 'for'-loop voor de iteraties.

Eindig de 'for'-loop voor de designs.

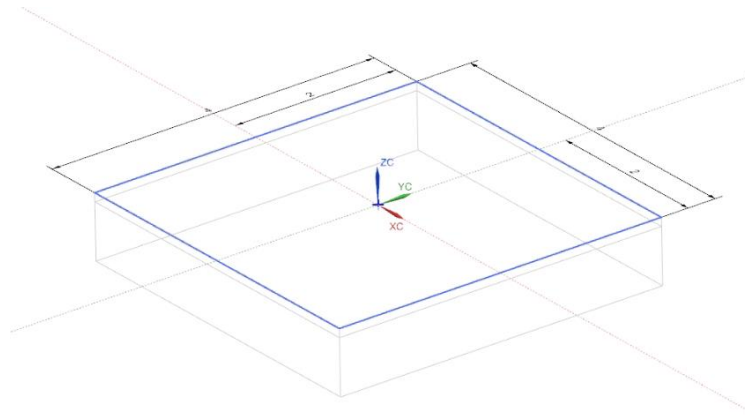
*Script 3.5: Het benaderen en plotten van de diameter van de tumor.*



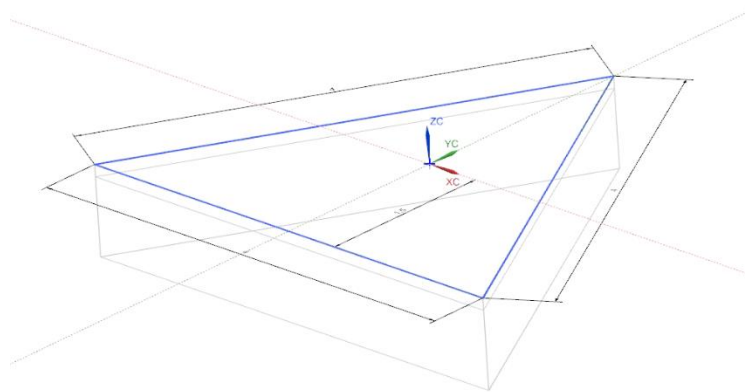
**Figuur 3.18:** Het punt met de grootste afgeleide, wat overeenkomt met de raaklijn met de grootste richtingscoëfficiënt, bevindt zich op de grens van de tumor.

## Vorm van de tumor

De theoretische benadering voor het bepalen van de diameter van een tumor wordt praktisch toegepast op basis van elke lijn in de datamatrix, waarbij de rotatiehoek van de lijn variabel is. Hierdoor kan de methode ook worden toegepast op andere tumorvormen, aangezien het de afstand tot de tumorrand bepaalt voor een specifiek deel van de tumor. De geteste vormen omvatten een vierkant (zie figuur 3.19) en een gelijkzijdige driehoek (zie figuur 3.20), met respectievelijke dieptes van 0,15 mm, 0,75 mm en 1,55 mm. Deze vormen worden getest bij de iteraties van 10 s, 30 s, 50 s en 100 s tijdens de opwarmfase.



**Figuur 3.19:** Het vierkant heeft zijdes van 4 mm.



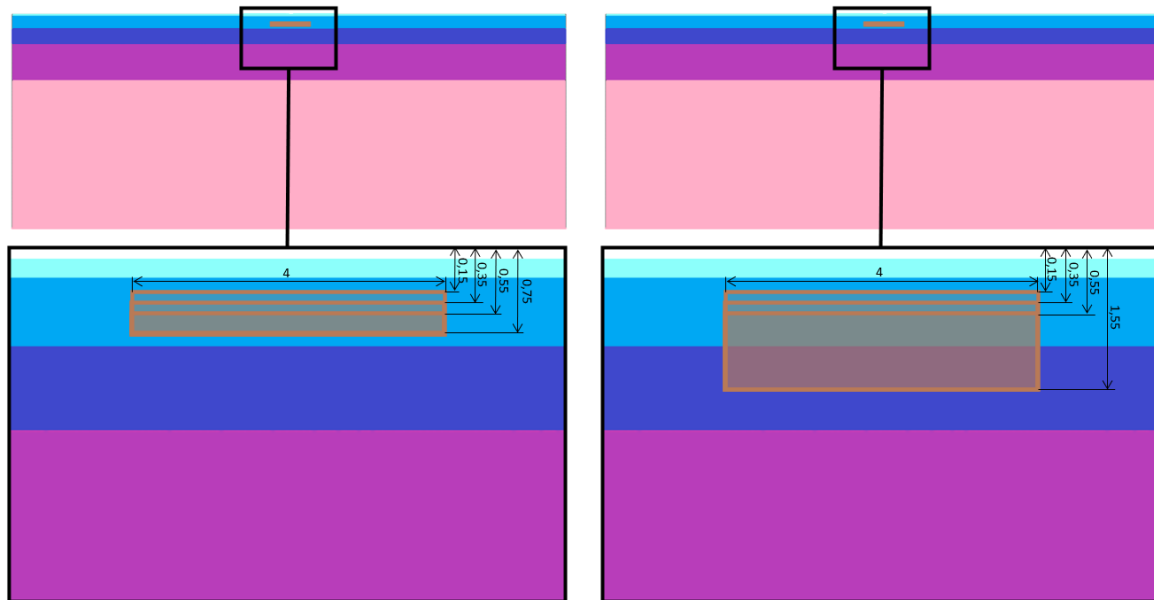
**Figuur 3.20:** De gelijkzijdige driehoek heeft zijdes van 4 mm.

## Onderhuidse vorm van de tumor

De theoretische benadering voor het bepalen van de diameter wordt getest op het identificeren van onderhuidse vormen, wat verwijst naar tumorvormen die niet direct waarneembaar zijn aan het huidoppervlak. Het vermogen om dergelijke vormen te achterhalen is veelbelovend voor de toekomstige toepassing van thermografie bij het identificeren van verschillende tumorvormen. In dit onderzoek worden twee soorten hypothetische onderhuidse vormen getest, die niet afkomstig zijn uit eerdere onderzoeken maar specifiek worden gebruikt om de mogelijkheden van de methode te onderzoeken. De eerste onderhuidse vorm betreft een cilindrische tumor die volledig onder de huid ligt. Naast de diepte van de tumor wordt ook gevarieerd in de begindiepte van de tumor (zie tabel 3.6 en figuur 3.21). De tweede onderhuidse vorm betreft een cilindrische tumor die onder een hoek van  $45^\circ$  in de huid doordringt (zie figuur 3.22). De variërende diepte van de tweede onderhuidse vorm is weergegeven in tabel 3.7.

diameter begindiepte diepte	tumor 1	tumor 2	tumor 3
groep 1	4 mm 0,15 mm 0,75 mm	4 mm 0,35 mm 0,75 mm	4 mm 0,55 mm 0,75 mm
groep 2	4 mm 0,15 mm 1,55 mm	4 mm 0,35 mm 1,55 mm	4 mm 0,55 mm 1,55 mm

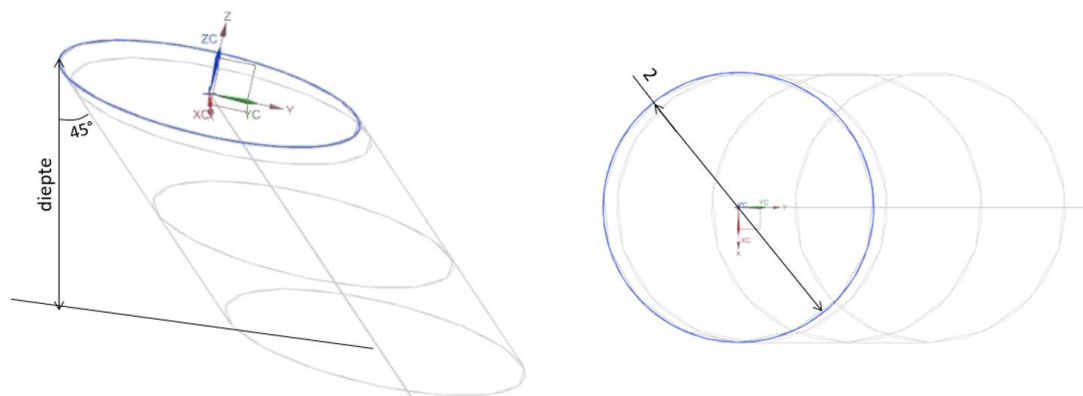
Tabel 3.6: De onderzochte tumorgroepen voor de eerste onderhuidse vorm.



Figuur 3.21: De eerste (links) en tweede (rechts) tumorgroep van de eerste onderhuidse vorm.

diameter diepte	tumor 1	tumor 2	tumor 3	tumor 4	tumor 5	tumor 6
groep 1	2 mm 0,15 mm	2 mm 0,75 mm	2 mm 1,15 mm	2 mm 1,55 mm	2 mm 2,15 mm	2 mm 2,65 mm

Tabel 3.7: De onderzochte tumorgroep voor de tweede onderhuidse vorm.



Figuur 3.22: Het zij- en bovenaanzicht van de tweede onderhuidse vorm.

## 4 Resultaten

### 4.1 Parametersensitiviteitsstudie

De resultaten van de parametersensitiviteitsstudie zijn weergegeven in tabel 4.1.

	C [J/(kg·K)]	h [mm]	k [W/(m·K)]	q <sub>m</sub> [W/m <sup>3</sup> ]	ω <sub>b</sub> [m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]
epidermis	0,001675	0,061525	0,00625	0	0
papillaire dermis	0,07868	0,45845	0,07075	0,00115	0,50963
reticulaire dermis	0,0306	0,3033	0,16605	0,00125	0,57902
vetlaag	0,032475	0,74715	0,46065	0,00215	0,01675
spierlaag	0,0008	0,09275	0,11495	0,004475	0,220475

**Tabel 4.1:** De resultaten van de parametersensitiviteitsstudie.

waarin

C	:	specifieke warmtecapaciteit	[J/(kg·K)]
h	:	dikte	[mm]
k	:	warmtegeleidingscoëfficiënt	[W/(m·K)]
q <sub>m</sub>	:	metabolische warmtegeneratie per volume-eenheid	[W/m <sup>3</sup> ]
ω <sub>b</sub>	:	bloedsdoorloop	[m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]



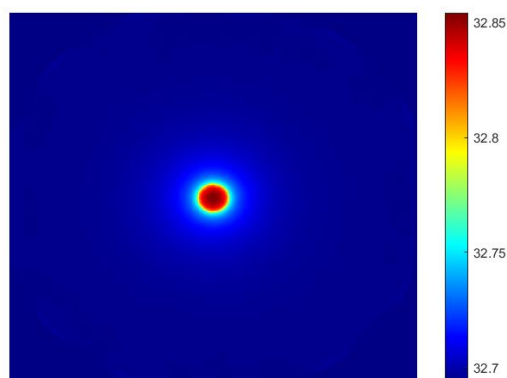
## 4.2 Tumorstudie

Tijdens de uitvoering van de tumorstudie zijn aanzienlijke hoeveelheden resultaten gegenereerd, namelijk 108 864 CSV-bestanden. Deze bestanden vormen de basis waarop de algoritmes van de tumorstudie worden toegepast, resulterend in nog meer gegevens. De volledige set resultaten is gedocumenteerd in het onderzoeksportfolio en zal een waardevolle bijdrage leveren aan toekomstig onderzoek op het gebied van melanoomdetectie door middel van thermische simulaties. De resultaten die in dit hoofdstuk worden gepresenteerd, beslaan minder dan 1 % van het totale resultaatvolume, maar bieden voldoende informatie om de algoritmes van de tumorstudie te kunnen uitvoeren en evalueren. Vanwege de omvang en het aantal figuren wordt er in elke sectie slechts één voorbeeld gegeven. De overige resultaten zijn weergegeven in appendix A.

### 4.2.1 2D-thermogrammen

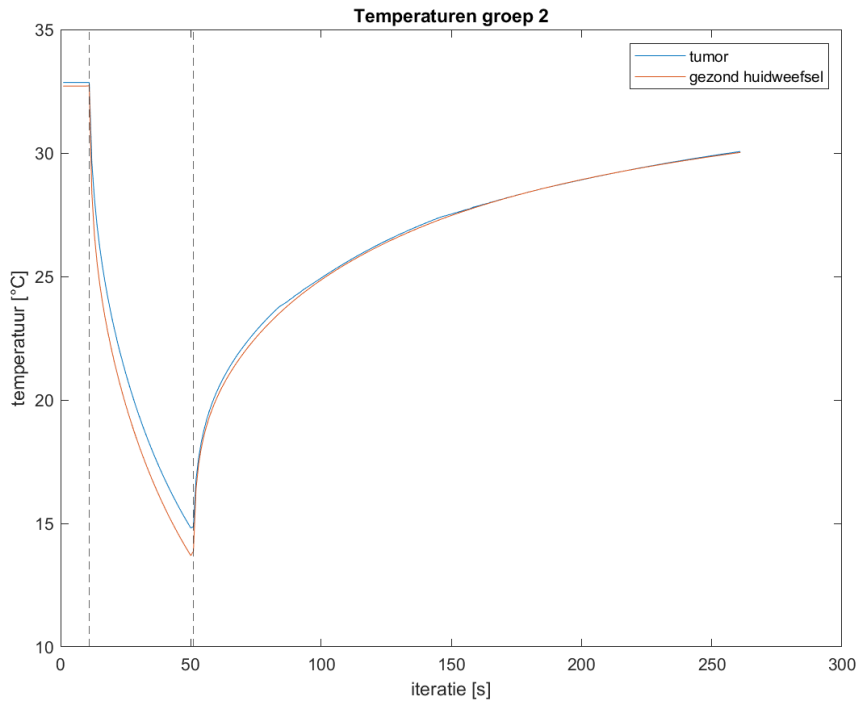
In appendix A, tabel 1, worden negen 2D-thermogrammen gepresenteerd, die afkomstig zijn van huidmodellen in de steady state fase. Deze thermogrammen corresponderen met cilindrische tumoren met verschillende diameters (2, 6 en 10 mm) en dieptes (0,35 mm, 1,55 mm en 2,65 mm). De variatie in grootte van deze tumoren is bedoeld om de duidelijke verschillen in de resulterende 2D-thermogrammen te illustreren. Alle 2D-thermogrammen zijn gemaakt met een uniforme schaal, waardoor een visuele vergelijking mogelijk is. Dit heeft echter tot gevolg dat de hoeken van de 2D-thermogrammen allemaal worden ingevuld met de kleinste waarde van de schaal.

Appendix A, tabel 2, toont zes geselecteerde 2D-thermogrammen uit de tijdsreeks van iteraties van een tumor met een diameter van 2 mm en een diepte van 0,55 mm. Voor deze specifieke 2D-thermogrammen is de schaal per afbeelding aangepast, waardoor een meer gedetailleerde weergave van de temperatuurverandering mogelijk is.

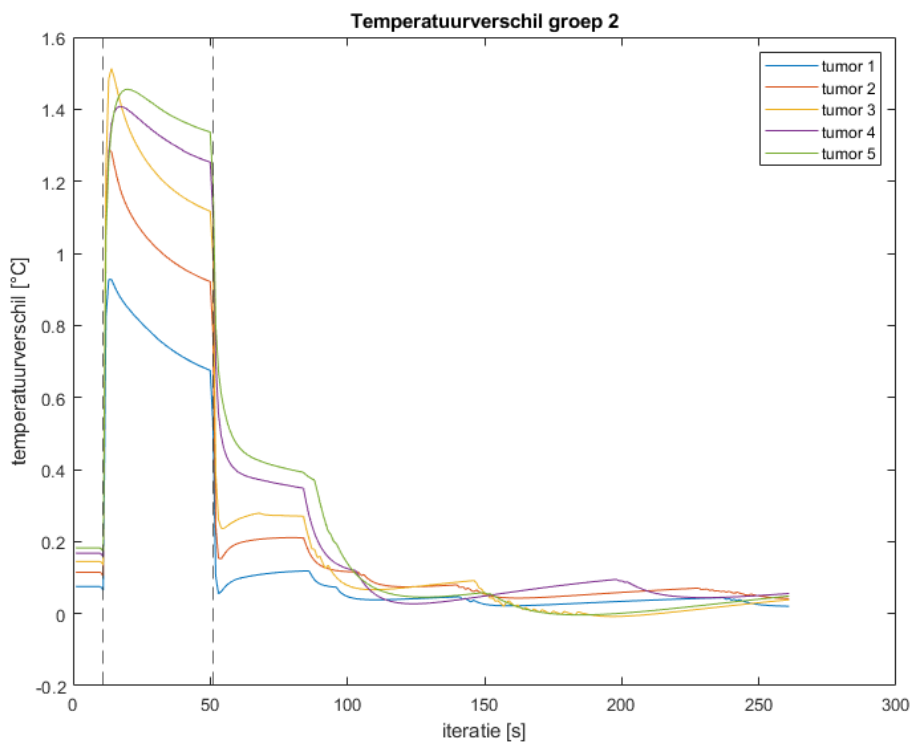


**Figuur 4.1:** Het 2D-thermogram van een tumor met diameter 2 mm en diepte 0,55 mm in de steady state fase.

## 4.2.2 Temperatuurgrafieken

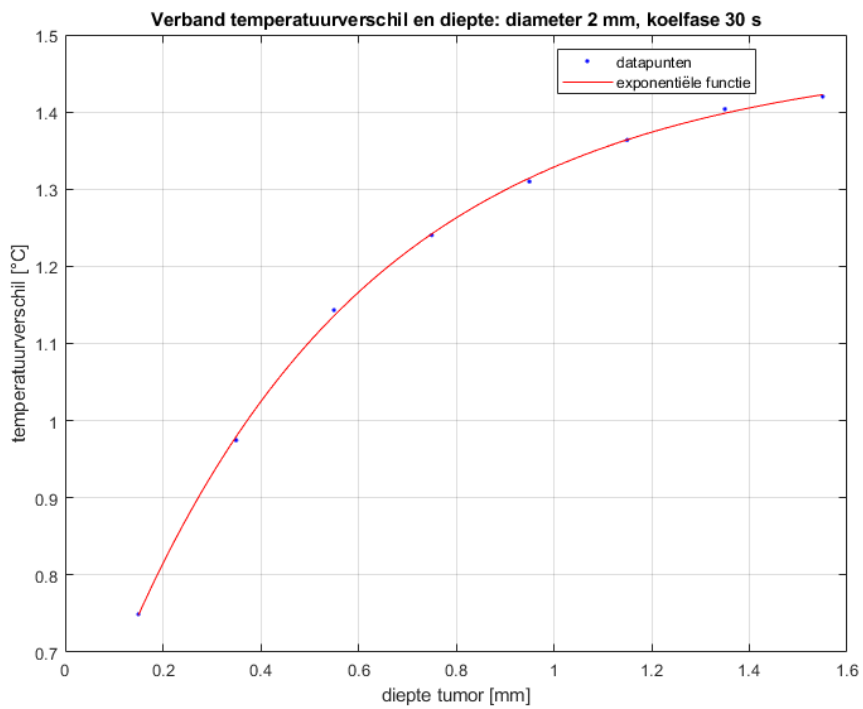


**Figuur 4.2:** Temperatuurgrafiek van een tumor met diameter 2 mm en diepte 0,55 mm.



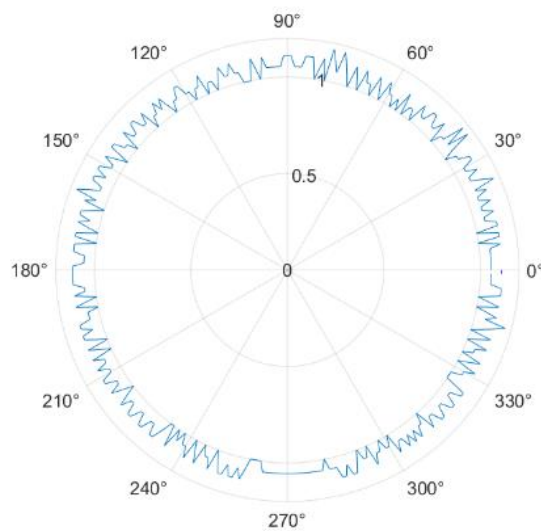
**Figuur 4.3:** Temperatuurverschilgrafiek van tumoren met diameter 2 mm en dieptes 0,15 mm, 0,35 mm, 0,55 mm, 0,75 mm en 0,95 mm.

### 4.2.3 Diepte van de tumor



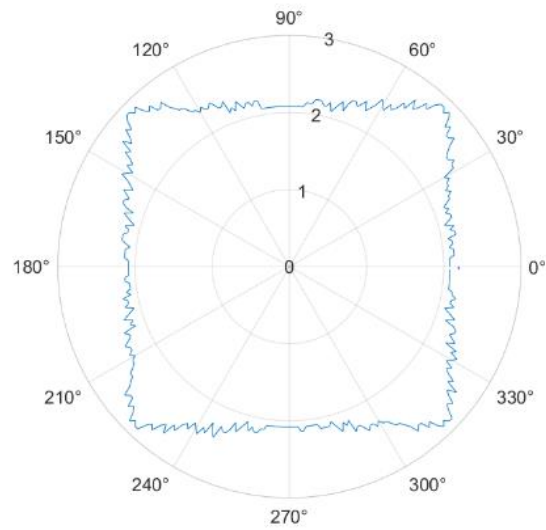
Figuur 4.4: Dieptegrafiek van tumoren met diameter 2 mm in de koelfase, na 30 seconden.

### 4.2.4 Diameter van de tumor

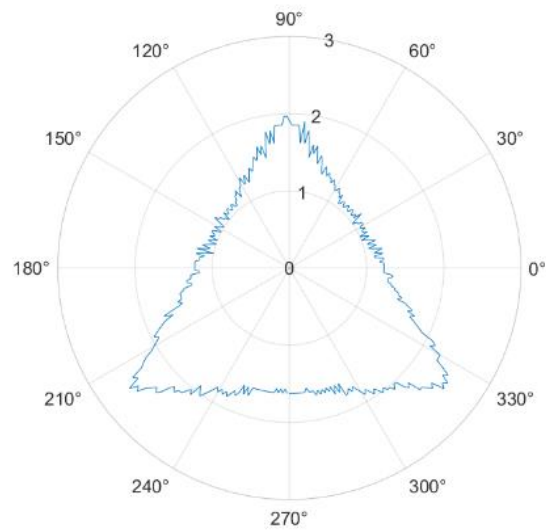


Figuur 4.5: Diameterbepaling van een tumor met diameter 2 mm en diepte 0,75 mm in de koelfase, na 30 seconden.

#### 4.2.5 Vorm van de tumor

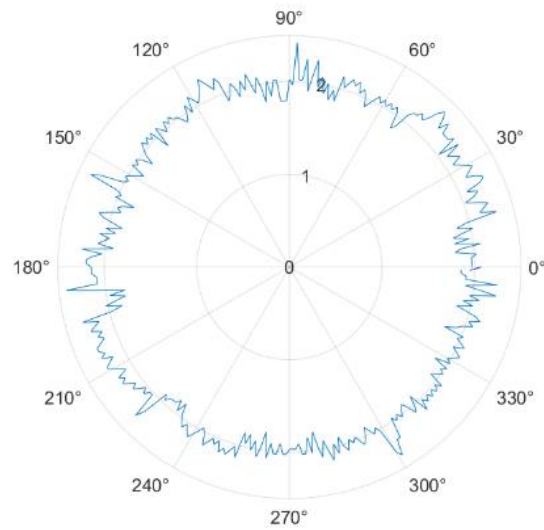


**Figuur 4.6:** Vormbepaling van een vierkante tumor met zijde 4 mm en diepte 0,75 mm in de opwarmfase, na 30 seconden.

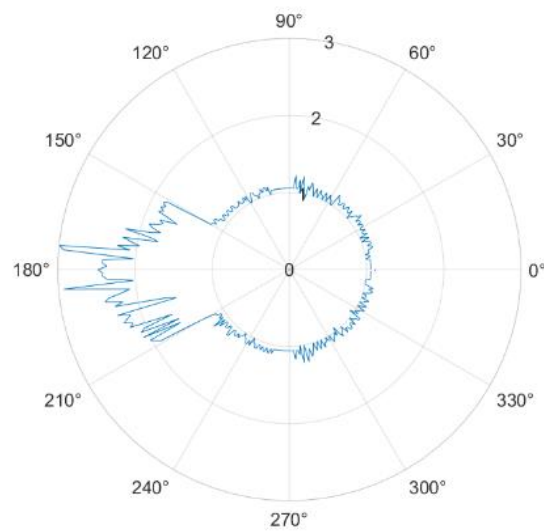


**Figuur 4.7:** Vormbepaling van een driehoekige tumor met zijde 4 mm en diepte 0,75 mm in de opwarmfase, na 30 seconden.

#### 4.2.6 Onderhuidse vorm van de tumor



**Figuur 4.8:** Onderhuidse vormbepaling van een tumor met diameter 4 mm, begindiepte 0,35 mm en diepte 75 mm in de afkoelfase, na 30 seconden.



**Figuur 4.9:** Onderhuidse vormbepaling van een asymmetrische tumor die onder een hoek van 45 °C in de huid gaat, met diameter 2 mm en diepte 2,65 mm.

## 5 Discussie

### 5.1 Parametersensitiviteitsstudie

De resultaten weerspiegelen de impact van de parameters op de uitvoer van het systeem, waarbij de relatieve grootte van de waarden in lijn zijn met de bevindingen van de parametersensitiviteitsstudie van Çetingül M. P. en Herman C. [14]. Hoewel enige variatie te verwachten is, gezien de verschillende tumorvorm en complexere berekeningsmethode die zij hanteren, is het voornaamste dat dezelfde parameters een vergelijkbare impact hebben en dat andere parameters geen noemenswaardige invloed uitoefenen. Over het geheel genomen blijkt dat de dikte van de huidlagen 'h' en de bloedcirculatie binnen een huidlaag de grootste invloed hebben. In het bijzonder heeft de dikte van de vetlaag de grootste impact op het systeem, wat verklaarbaar is doordat deze huidlaag de laagste warmtegeleidingscoëfficiënt heeft (zie tabel 2.3) en dus het meest isolerend is. Bovendien heeft de bloeddorstroming ' $\omega_b$ ' meer effect op de huidlagen waar deze prominenter aanwezig is, zoals de reticulaire dermis. De parameter met het minste invloed op het systeem is de metabolische warmtegeneratie, omdat deze verwaarloosbaar is in vergelijking met de convectiewarmte die wordt afgegeven bij de bloedsdoorloop, waarbij die wordt opgeteld (zie figuur 3.7). Aangezien de parametersensitiviteitsstudie van dit onderzoek vergelijkbaar is met die van Çetingül M. P. en Herman C. [14], kan worden geconcludeerd dat het huidmodel op een analoge wijze functioneert.

	C [J/(kg·K)]	h [mm]	k [W/(m·K)]	q <sub>m</sub> [W/m <sup>3</sup> ]	ω <sub>b</sub> [m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]
epidermis	0,001675	0,061525	0,00625	0	0
papillaire dermis	0,07868	0,45845	0,07075	0,00115	0,50963
reticulaire dermis	0,0306	0,3033	0,16605	0,00125	0,57902
vetlaag	0,032475	0,74715	0,46065	0,00215	0,01675
spierlaag	0,0008	0,09275	0,11495	0,004475	0,220475

**Tabel 5.1:** De resultaten van de parametersensitiviteitsstudie.

	C [J/(kg·K)]	h [mm]	k [W/(m·K)]	q <sub>m</sub> [W/m <sup>3</sup> ]	ω <sub>b</sub> [m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]
epidermis	0,0005	0,005	0,002	0	0
papillaire dermis	0,028	0,285	0,023	0,001	0,359
reticulaire dermis	0,028	0,153	0,0067	0,001	0,612
vetlaag	0,084	0,91	0,196	0,002	0,015
spierlaag	0,0003	0,281	0,23	0,004	0,596

**Tabel 5.2:** De resultaten van de parametersensitiviteitsstudie van Çetingül M. P. en Herman C. [14].

waarin

C	:	specifieke warmtecapaciteit	[J/(kg·K)]
h	:	dikte	[mm]
k	:	warmtegeleidingscoëfficiënt	[W/(m·K)]
q <sub>m</sub>	:	metabolische warmtegeneratie per volume-eenheid	[W/m <sup>3</sup> ]
ω <sub>b</sub>	:	bloedsdoorloop	[m <sup>3</sup> /s·m <sup>3</sup> ]

## 5.2 Tumorstudie

### 5.2.1 2D-thermogrammen

De 2D-thermogrammen dienen als waardevolle bron voor toekomstig onderzoek, met name voor het detecteren van melanomen door middel van thermische simulaties, zoals beschreven in sectie 4.2.1. De gesimuleerde 2D-thermogrammen bieden een ideale basis voor het trainen van een AI-model dat de data van realistische 2D-thermogrammen kan verwerken.

Uit de negen 2D-thermogrammen die in appendix A, tabel 1, worden gepresenteerd, kan worden afgeleid dat zowel de temperatuur als de warmte die afkomstig is van de tumor toenemen naarmate de diameter en diepte van de tumor groter worden. Dit kan eenvoudig worden vastgesteld via het kleurverschil omdat de schaal van deze 2D-thermogrammen hetzelfde is. De tumor met een diameter van 10 mm en een diepte van 2,65 mm vertoont aanzienlijk meer warmte dan de tumor met een diameter van 2 mm en een diepte van 0,35 mm. Het temperatuurverschil tussen het centrum van deze twee tumoren in de steady state fase bedraagt 1,2 °C. Dit onderzoek is primair bedoeld voor het detecteren van melanomen in een vroeg stadium, waarbij tumoren van een aanzienlijke omvang zoals 10 mm diameter en 2,65 mm diepte doorgaans dus minder relevant zijn. Wanneer alleen naar de diameter wordt gekeken, bij bijvoorbeeld een diepte van 0,35 mm, is er duidelijk een verschil in omtrek zichtbaar tussen tumoren met diameters van 2, 6 en 10 mm. Naast de omtrek verschilt ook het temperatuurverschil bij deze tumoren. De tumor met een diameter van 2 mm en een diepte van 0,35 mm vertoont een temperatuurverschil van ongeveer 0,1 °C ten opzichte van het gezonde huidweefsel, terwijl de tumor met dezelfde diepte maar een diameter van 10 mm heeft, een temperatuurverschil van 0,2 °C met het gezonde huidweefsel vertoont. Bij een toenemende diepte neemt het temperatuurverschil sterker toe dan bij een toenemende diameter. Een tumor met een diameter van 2 mm vertoont een temperatuurverschil van 0,1 °C met het gezonde huidweefsel op een diepte van 0,35 mm en een temperatuurverschil van 0,3 °C op een diepte van 2,65 mm.

De zes 2D-thermogrammen in appendix A, tabel 2, bestaan uit verschillende iteraties van de simulatie van het huidmodel met een tumor van 2 mm diameter en 0,55 mm diepte. De 2D-thermogrammen hebben individuele schalen en vereisen daardoor een afzonderlijke analyse van kleurverschillen. Deze schalen komen overeen met de verschillende fasen van het thermische proces, waarbij zij dalen tijdens de afkoelfase en stijgen tijdens de opwarmfase. Het temperatuurverschil tussen tumor en gezond huidweefsel is het hoogst in de afkoelfase, waarbij de schaal het grootste temperatuurinterval beslaat. Het temperatuurverschil bereikt zijn minimumwaarde van 0,15 °C in de steady state fase en de latere iteratie (100 s) in de opwarmfase, waarin de tumor steeds dichter naar de steady state fase evolueert. Een periodiek cirkelvormig patroon van subtiele temperatuurverschillen wordt zichtbaar op de 2D-thermogrammen, wat voornamelijk wordt bepaald door de grootte van de mesh. Het patroon is verwaarloosbaar aangezien het om minieme temperatuurverschillen gaat. Een bespreking van de mesh-grootte en de daarbij behorende nauwkeurigheid van de resultaten is te vinden in sectie 3.1.6.

### 5.2.2 Temperatuurgrafieken

In dit onderzoek worden temperatuurgrafieken gecreëerd voor twee groepen tumoren. De eerste groep omvat vijf tumoren met substantiële variatie in zowel diameter als diepte, terwijl de tweede groep bestaat uit vijf tumoren die dicht bij elkaar liggen, met gelijke diameters en minder uitgesproken verschillen in diepte. Voor elke tumor worden twee soorten temperatuurgrafieken opgesteld. De eerste grafiek visualiseert de temperatuurveranderingen van zowel de tumor als het gezonde huidweefsel over de iteraties van de simulatie. De berekeningsmethode voor de temperatuurwaarden wordt uiteengezet in sectie 3.2.4.2. De tweede temperatuurgrafiek, is een temperatuurverschilgrafiek en biedt een vergelijkende analyse van het temperatuurverschil tussen de tumor en het gezonde huidweefsel, waarbij de vijf tumoren gezamenlijk worden beschouwd. In alle temperatuurgrafieken wordt een verticale stippellijn aangebracht om het begin van zowel de



afkoelings- als de opwarmfase aan te duiden. De iteraties op de horizontale as worden continu opgeteld, wat duidelijk maakt dat elke individuele simulatie een totale duur van 252 seconden heeft.

Bij zowel de eerste als de tweede groep tumoren zijn er duidelijke onderscheidende kenmerken te zien in de temperatuurgrafieken. In de individuele temperatuurgrafieken van elke tumor valt op dat de temperatuurcurve van het gezonde huidweefsel constant blijft, terwijl enkel de temperatuurcurve van de tumor varieert tussen de grafieken. Bovendien wordt de algemene vorm van de temperatuurcurven onmiddellijk duidelijk. Zowel tijdens de afkoelings- als de opwarmfase vertonen de temperatuurcurven een exponentiële functie. Aan het begin van elke fase zijn er aanzienlijke temperatuurveranderingen zichtbaar in beide curven, die vervolgens afvlakken naarmate de fase vordert. Dit impliceert dat zowel de afkoeling als de opwarming van het huidmodel een krachtige aanvang kent, maar dat het effect geleidelijk afneemt naarmate de duur van de afkoeling of opwarming toeneemt.

### 5.2.2.1 Groep 1

#### Temperatuurgrafieken

In het algemeen wordt het verschil tussen de temperatuurcurven van de tumor en het gezonde huidweefsel groter en meer opvallend naarmate de diameter en diepte van de tumor toenemen. Dit patroon is waarneembaar bij alle tumoren die groter zijn dan hun voorgangers, maar het wordt vooral uitgesproken bij de laatste twee tumoren. Hoewel de diameter en diepte van tumor 4 naar tumor 5 evenredig toenemen als bij de overgang van tumor 3 naar tumor 4, is het temperatuurverschil in verhouding veel sterker bij de overgang van tumor 4 naar tumor 5. Een mogelijke verklaring hiervoor kan worden gezocht in de absolute verschillen in diameter en diepte en hun impact op de thermische respons.

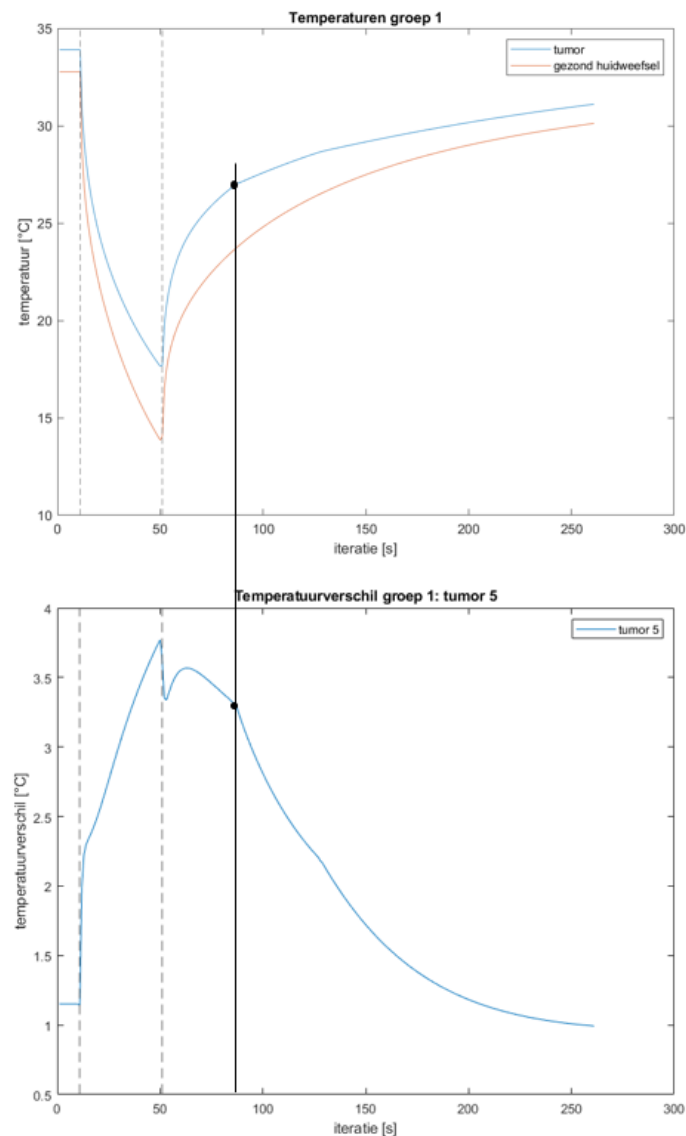
In de temperatuurgrafiek van tumor 1 (zie appendix A, tabel 3), met een diameter van 1 mm en een diepte van 0,05 mm, liggen de temperatuurcurven zeer nauw bij elkaar. Gedurende het grootste deel van de afkoelfase van het huidmodel van tumor 1 vertonen de temperatuurcurven vrijwel geen verschil, met uitzondering van het laatste deel van de afkoelfase. Op dat moment koelt het gezonde huidweefsel iets sneller af dan de tumor, wat resulteert in een klein temperatuurverschil. Aan het einde van de afkoelfase bedraagt het temperatuurverschil tussen de temperatuurcurven van deze tumor 0,3 °C. Het is een terugkerend fenomeen dat het temperatuurverschil het grootst lijkt te zijn aan het einde van de afkoelfase. In het geval van tumor 5, met een diameter van 8 mm en een diepte van 2,45 mm, bedraagt het temperatuurverschil tussen de twee curven aan het einde van de afkoelfase 3,8 °C.

Bij de kleinere tumoren vertonen de temperatuurcurven tijdens de opwarmfase weinig verschil. Bij de grotere en diepere tumoren lijkt er een meer consistent temperatuurverschil te zijn, hoewel dit mogelijk slechts een perceptie is, omdat de temperatuurcurven tijdens de opwarmfase over het algemeen een meer geleidelijk verloop vertonen dan tijdens de afkoelfase. Een andere opmerkelijke observatie in de temperatuurcurve van de tumor is een knik of verandering die optreedt tussen 30 s en 35 s in de opwarmfase (zie figuur 5.1).

#### Temperatuurverschilgrafiek

De temperatuurverschilgrafiek van de vijf tumoren vertoont geen duidelijk waarneembaar patroon met betrekking tot de snelheid van afkoeling of opwarming. Desondanks blijkt uit de grafiek dat de grootste temperatuurverschillen optreden tijdens de afkoelfase. Bovendien valt het op dat niet alle tumoren een toename vertonen in het temperatuurverschil tijdens de afkoelfase. Dit fenomeen manifesteert zich hoofdzakelijk bij de grotere tumoren, beginnend bij tumor 4 in de grafiek. Het is vooral prominent aanwezig bij de grootste tumor, tumor 5. Bij de kleinere tumoren daalt het temperatuurverschil tijdens de afkoelfase. Hoewel de eerdere temperatuurgrafieken mogelijk een ander beeld suggereren, wordt dit veroorzaakt door het steile begin en het meer geleidelijke verloop aan het einde van de afkoelfase. Bovendien valt op te merken dat het

temperatuurverschil gedurende de eerste 30 tot 35 s van de opwarmfase relatief stabiel blijft, waarna het geleidelijk evolueert naar het temperatuurverschil in de steady state fase. Deze langzamere evolutie tijdens de opwarmfase is te wijten aan het ontbreken van externe kracht, waarbij het model eenvoudigweg wordt blootgesteld aan de omgeving en vrij kan evolueren, zonder enige vorm van externe warmtebron. De knikken in de temperatuurcurven die eerder werden waargenomen, komen ook terug in de temperatuurverschilgrafieken. Op dat specifieke moment wordt het aanvankelijk parallelle temperatuurverschil aan het begin van de opwarmfase verstoord (zie figuur 5.1).



**Figuur 5.1:** De overeenkomst tussen de knik in de temperatuurcurve en de temperatuurverschilcurve is geïllustreerd aan de hand van tumor 5.

De temperatuurlijnen van de tumoren in deze groep vertonen aanzienlijke variatie vanwege de grote diversiteit in tumorgroottes. Het is niet gebruikelijk om een tumor met een diameter van 1 mm en een diepte van 0,05 mm direct te vergelijken met een tumor met een diameter van 8 mm en een diepte van 2,45 mm in de klinische praktijk. Daarom is er specifiek onderzoek uitgevoerd naar de tumoren in groep 2, zoals besproken in sectie 3.2.4.2.

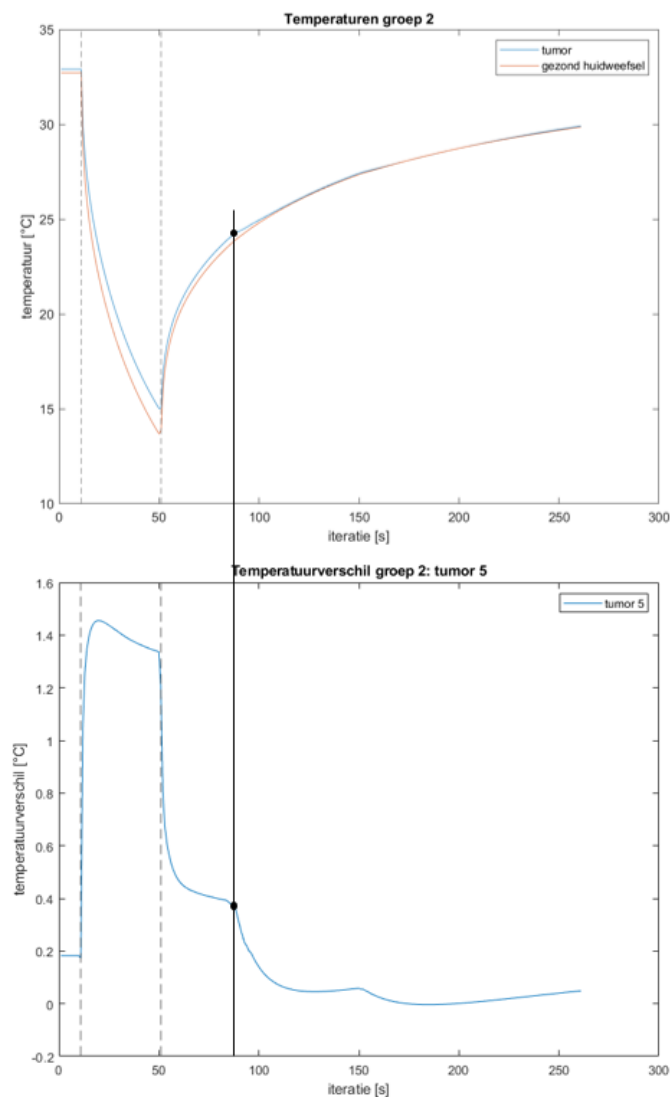
### 5.2.2.2 Groep 2

#### Temperatuurgrafieken

In groep 2 vertonen de temperatuurlijnen van de verschillende tumoren minder variatie, aangezien de tumoren onderling minder verschillen. De focus ligt nu specifiek op de verandering van de tumortemperatuur bij variërende dieptes. De temperatuurgrafieken vertonen overeenkomsten met die van groep 1, zij het met kleinere verschillen. De temperatuurlijn van het gezonde huidweefsel blijft ongewijzigd en de kenmerkende knik in de temperatuurlijn van de tumor blijft aanwezig (zie figuur 5.2).

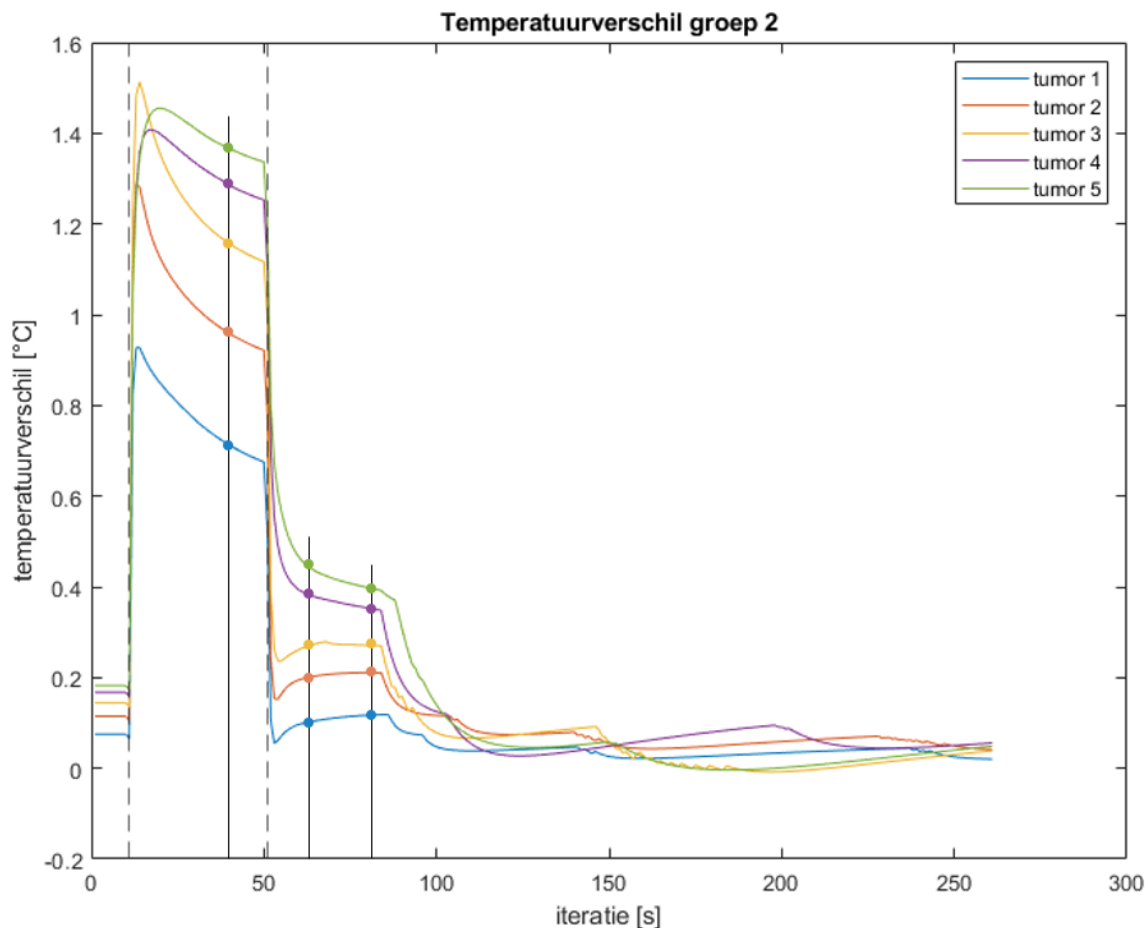
#### Temperatuurverschilgrafiek

De temperatuurverschilgrafiek van de vijf tumoren in groep 2 vertoont een meer gestructureerd beeld dan die van groep 1. De curven van de temperatuurverschillen liggen dicht bij elkaar en vertonen een meer vergelijkbaar patroon. Alle curven laten een dalend verloop zien tijdens de afkoelfase, een relatief stabiel en parallel verloop aan het begin van de opwarmfase, en een onvoorspelbaar verloop vanaf 35 s in de opwarmfase. Vergelijkbaar met de tumoren in groep 1, is de kenmerkende knik die zichtbaar is in de curven van figuur 5.1 ook aanwezig in figuur 5.2.



**Figuur 5.2:** Analoog aan de bevindingen bij groep 1, is de overeenkomst tussen de knik in de temperatuurcurve en de temperatuurverschilcurve geïllustreerd aan de hand van tumor 5.

In appendix A, figuur 2, kunnen specifieke iteraties worden geïdentificeerd waarbij er een verband wordt waargenomen tussen de verhouding van de temperatuurverschilcurves van de tumoren en hun diepte. Dit verband is al aanwezig in de steady state fase, hoewel de temperatuurverschillen daar zeer klein zijn. In figuur 5.3 zijn drie punten gemarkeerd waarbij dit verband duidelijk zichtbaar is en de temperatuurverschillen groter zijn, waardoor het verband gemakkelijker te herkennen is. Bij grotere temperatuurverschillen hebben meetfouten ook een minder significant effect op het verband. Een uitgebreide beschrijving van dit fenomeen is te vinden in sectie 3.2.4.2.



**Figuur 5.3:** Bij drie gemarkeerde iteraties wordt een correlatie waargenomen tussen de verhouding van de temperatuurverschilcurves van de tumoren en hun diepte.

### 5.2.3 Diepte van de tumor

De temperatuurverschilgrafieken zijn onderverdeeld in drie groepen, waarbij elke groep een specifieke diameter heeft. Voor elke groep zijn er drie dieptegrafieken (zie appendix A, tabellen 5, 6 en 7) gemaakt op basis van de geselecteerde iteraties (zie sectie 3.2.4.2). Op basis van de datapunten in elke dieptegrafiek is een exponentiële functie geplott. Met behulp van deze exponentiële curves kan de diepte van de tumor worden voorspeld aan de hand van het temperatuurverschil tussen de tumor en het gezonde huidweefsel. Hoe nauwkeuriger de exponentiële curve de datapunten benadert, des te beter de voorspelling van de diepte van de tumor zal zijn. Om een betere voorspelling te verkrijgen, kan worden gekeken naar de exponentiële curves van meerdere iteraties en kan het gemiddelde van de voorspelde dieptes bij verschillende iteraties worden genomen (zie vergelijking 5.1).

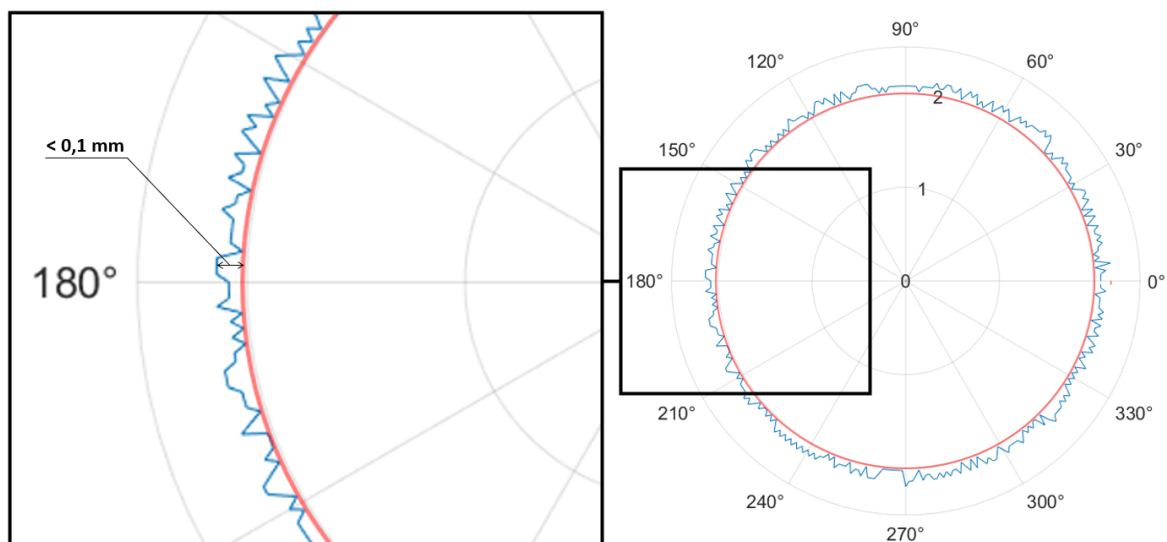
In de dieptegrafieken van tumoren met verschillende diameters is er weinig variatie waarneembaar. De curves van de groep tumoren met een diameter van 2 mm (zie appendix A, tabel 5) vertonen een lichte mate van exponentieel gedrag, terwijl de curves van de andere groepen (zie appendix A, tabellen 6 en 7) iets lineairder zijn. De variaties tussen de verschillende groepen van tumoren zijn minimaal, wat duidt op een robuuste en universeel toepasbare methode die geldig is voor tumoren van verschillende diameters. Specifiek gezien benadert de exponentiële curve tijdens iteratie RH 30 s de datapunten van de tumoren met een diameter van 2 mm het minst nauwkeurig. Dit kan te wijten zijn aan een minder geschikte keuze van de iteratie voor tumoren met deze diameter, aangezien andere iteraties wel een betere nauwkeurigheid vertonen. Over het algemeen gezien presteert de exponentiële curve het minst nauwkeurig tijdens iteratie RH 10 s, maar zelfs in die iteratie zijn de foutmarges van de diepte niet groter dan 0,05 mm.

De exponentiële functies die worden geplot in de dieptegrafieken vertonen een nauwkeurige benadering van de datapunten. Er is een sterk correlatief verband tussen de datapunten, waarbij de correlatiecoëfficiënt ( $r$ ) varieert tussen 0,98 en 1 in de verschillende dieptegrafieken van de diverse groepen van tumoren. Het exponentiële verband tussen de temperatuurverschillen van de tumor en het gezonde huidweefsel en de diepte van de tumoren is veelbelovend en biedt perspectief voor de toekomst. Dit verband vormt een eerste stap in de ontwikkeling van een methode om de diepte van tumoren te voorspellen aan de hand van thermografie.

#### 5.2.4 Diameter van de tumor

Het is van essentieel belang om de diameter van de tumor nauwkeurig te kunnen bepalen aan de hand van de 2D-thermogrammen, aangezien dit een cruciale stap is voor het uitvoeren van het Matlab-script voor de temperatuurverschilgrafieken en dieptegrafieken (zie scripts 3.3 en 3.4). Een gedetailleerde beschrijving van deze noodzaak is te vinden in sectie 3.2.4.2.

De resultaten van de simulaties voor het bepalen van de tumordiameter zijn verdeeld in drie groepen, waarbij elke groep tumoren een andere diameter heeft. Voor elke diameter zijn metingen verricht op drie verschillende dieptes en tijdens drie verschillende iteraties. De resultaten laten over het algemeen zien dat het Matlab-script voor het bepalen van de diameter (zie script 3.5) effectief werkt en dat de foutmarges zeer klein zijn. Deze foutmarges zijn absolute foutmarges, onafhankelijk van de gemeten diameter, en zijn beperkt tot maximaal 0,1 mm. De foutmarges zijn in Matlab vastgesteld door de geplotte waarden te vergelijken met de daadwerkelijke diameter. Geen enkel meetpunt geeft een kleinere diameter aan dan de daadwerkelijke diameter van de tumor; er kunnen alleen meetpunten zijn die de diameter met de foutmarge overschatten (zie figuur 5.4).



**Figuur 5.4:** De foutmarges bij het bepalen van de diameter zijn beperkt tot 0,1 mm.

De diameter van de tumoren vertoont een verwaarloosbaar effect op de werking van de methode, waardoor de methode geschikt is voor tumoren van verschillende diameters, met inachtneming van een absoluut foutmarge van 0,1 mm. Daarentegen heeft de diepte van de tumoren wel invloed op de resultaten, met name wanneer de diepte klein is en samenvalt met de iteraties in het begin van de opwarmfase. Bij de tumor met een diepte van 0,15 mm zijn er afwijkingen te zien in de geplote diameters van de iteraties RH 10 s en RH 30 s (zie appendix A, tabellen 8, 9 en 10). Deze afwijkingen verdwijnen echter in de iteratie van de afkoelfase en bij latere iteraties in de opwarmfase (zie sectie 5.2.6). Wanneer de combinatie van een kleine diepte en de iteraties in het begin van de opwarming niet voorkomt, hebben de diepte van de tumor en de keuze van de iteraties weinig invloed. Het is echter mogelijk dat er nog andere iteraties zijn waarin afwijkingen optreden, maar deze kunnen worden geïdentificeerd en geëlimineerd door ze te vergelijken met de overige resultaten.

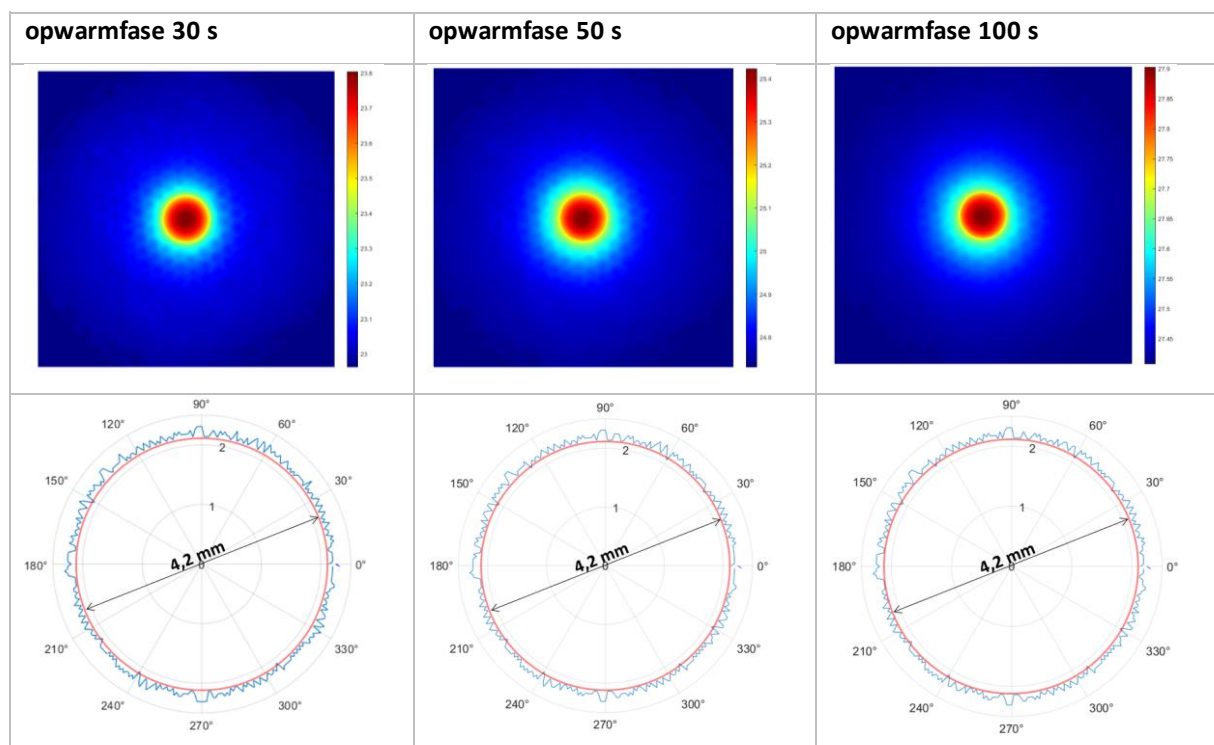
### 5.2.5 Uitgewerkt voorbeeld

In deze sectie worden de methodologieën van secties 5.2.3 en 5.2.4 toegepast op een willekeurige cilindrische tumor, met als doel de bepaling van de diameter en de diepte ervan. Het voorbeeldonderzoek maakt gebruik van 252 2D-thermogrammen: 1 tijdens de steady state, 40 tijdens de afkoelfase en 211 tijdens de opwarmfase. Deze thermogrammen kunnen in de praktijk elke seconde worden gemeten bij een patiënt, maar voor dit voorbeeld zijn ze gesimuleerd. De tumor heeft een diameter van 4,2 mm en een diepte van 0,66 mm. Bij het uitvoeren van dit voorbeeld waren de afmetingen van de tumor niet bekend.

De methode wordt in drie stappen uitgevoerd: ten eerste wordt de diameter van de tumor bepaald, vervolgens wordt een temperatuurverschilgrafiek geconstrueerd en ten slotte wordt de diepte van de tumor vastgesteld. Het resultaat van dit proces is een correct geschatte diameter van 4,2 mm en een geschatte diepte van 0,659605 mm, met een foutmarge van 0,000395 mm.

#### Stap 1: diameter van de tumor

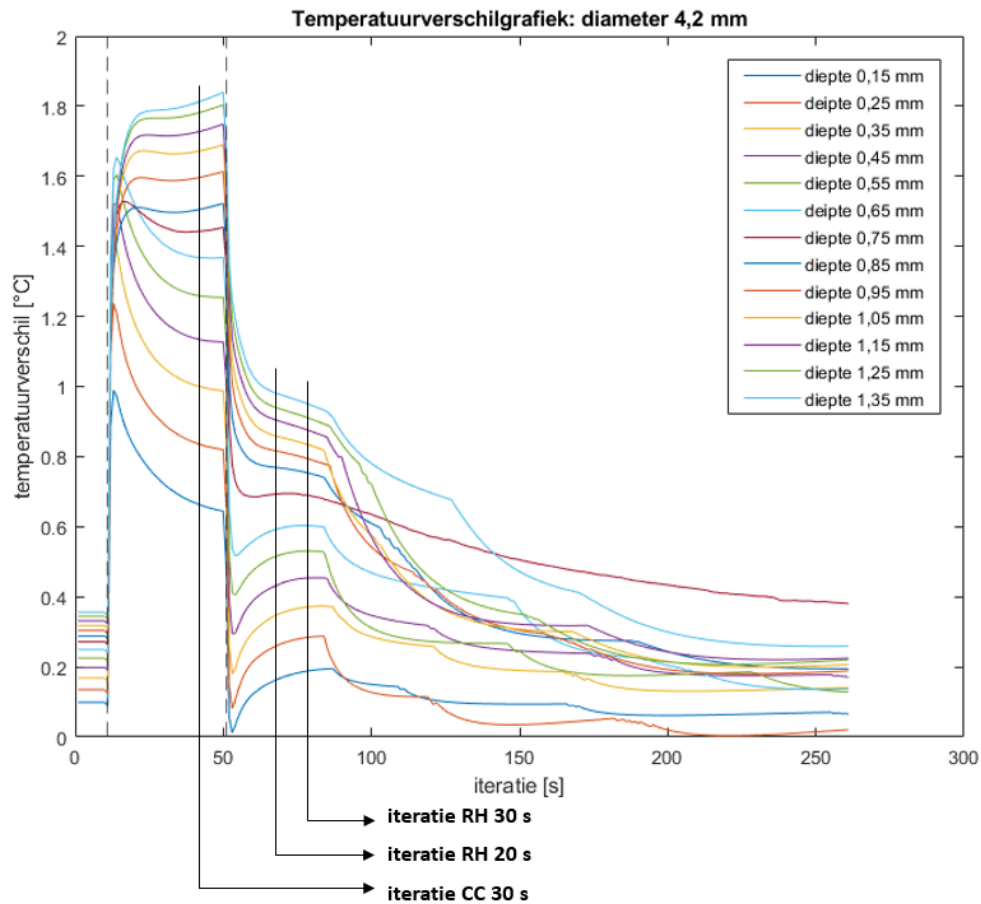
Bij elke van de drie willekeurig gekozen iteraties is het script gebruikt om de diameter van de tumor te bepalen. In figuur 5.5 is te zien dat de geschatte diameter consistent 4,2 mm is voor elk van de drie 2D-thermogrammen.



Figuur 5.5: Drie geschatte diameters bij drie verschillende iteraties.

## Stap 2: temperatuurverschilgrafiek

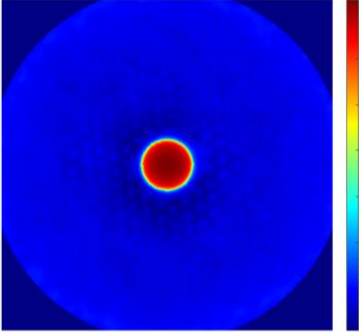
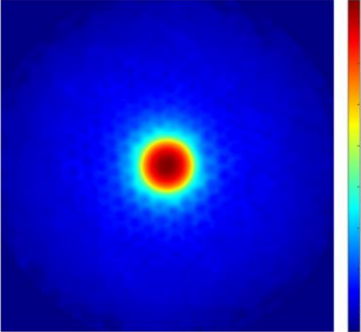
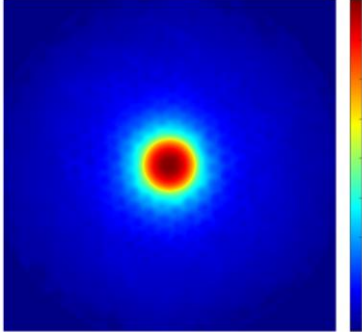
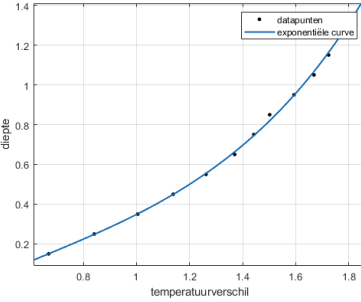
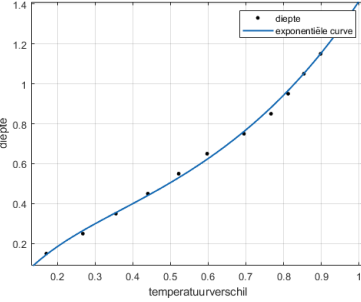
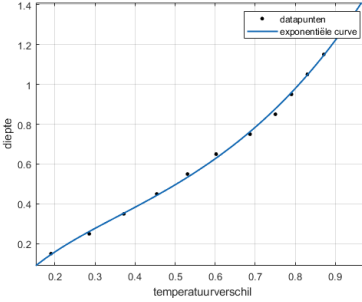
Er wordt aangenomen dat de onbekende tumor een diameter heeft van 4,2 mm. Op basis van deze diameter wordt een temperatuurverschilgrafiek gegenereerd (zie figuur 5.6). Vervolgens worden drie geschikte iteraties geselecteerd waarbij een duidelijk verband tussen het temperatuurverschil en de diepte van de tumor wordt waargenomen.



**Figuur 5.6:** In de temperatuurverschilgrafiek voor een tumor met een diameter van 4,2 mm zijn drie iteraties geschikte geselecteerd.

### Stap 3: diepte van de tumor

Voor elke gekozen iteratie van het 2D-thermogram van de onbekende tumor wordt het temperatuurverschil berekend volgens de methode uiteengezet in sectie 3.2.4.2. Daarnaast wordt voor elke iteratie de bijbehorende dieptegrafiek opgehaald die overeenkomt met het temperatuurverschil. In elke dieptegrafiek wordt een exponentiële functie gegenereerd. Door het temperatuurverschil van het 2D-thermogram van de corresponderende iteratie als onbekende in de exponentiële functie in te vullen, wordt de geschatte diepte als resultaat verkregen. Ten slotte wordt het gemiddelde berekend van de drie geschatte dieptes om tot een eindresultaat te komen.

afkoelfase 30 s	opwarmfase 20 s	opwarmfase 30 s
2D-thermogram onbekende tumor: 	2D-thermogram onbekende tumor: 	2D-thermogram onbekende tumor: 
temperatuurverschil: 1,3777 °C	temperatuurverschil: 0,6073 °C	temperatuurverschil: 0,6201 °C
dieptegrafiek diameter 4,2 mm: 	dieptegrafiek diameter 4,2 mm: 	dieptegrafiek diameter 4,2 mm: 
exponentiële functie: $f(x) = 0,08109 * e^{1,548*x} - 0,4436 * e^{-2,595*x}$	exponentiële functie: $f(x) = 0,1879 * e^{2,057*x} - 0,443 * e^{-7,665*x}$	exponentiële functie: $f(x) = 0,1879 * e^{2,057*x} - 0,443 * e^{-7,665*x}$
geschatte diepte: 0,671766 mm	geschatte diepte: 0,651107 mm	geschatte diepte: 0,655943 mm

**Tabel 5.3:** Bij drie gekozen iteraties wordt de diepte van de onbekende tumor geschat.

$$\frac{0,671766 \text{ mm} + 0,651107 \text{ mm} + 0,655943 \text{ mm}}{3} = 0,659605 \text{ mm}$$

**Vergelijking 5.1:** De berekening van het gemiddelde van de geschatte diameters.

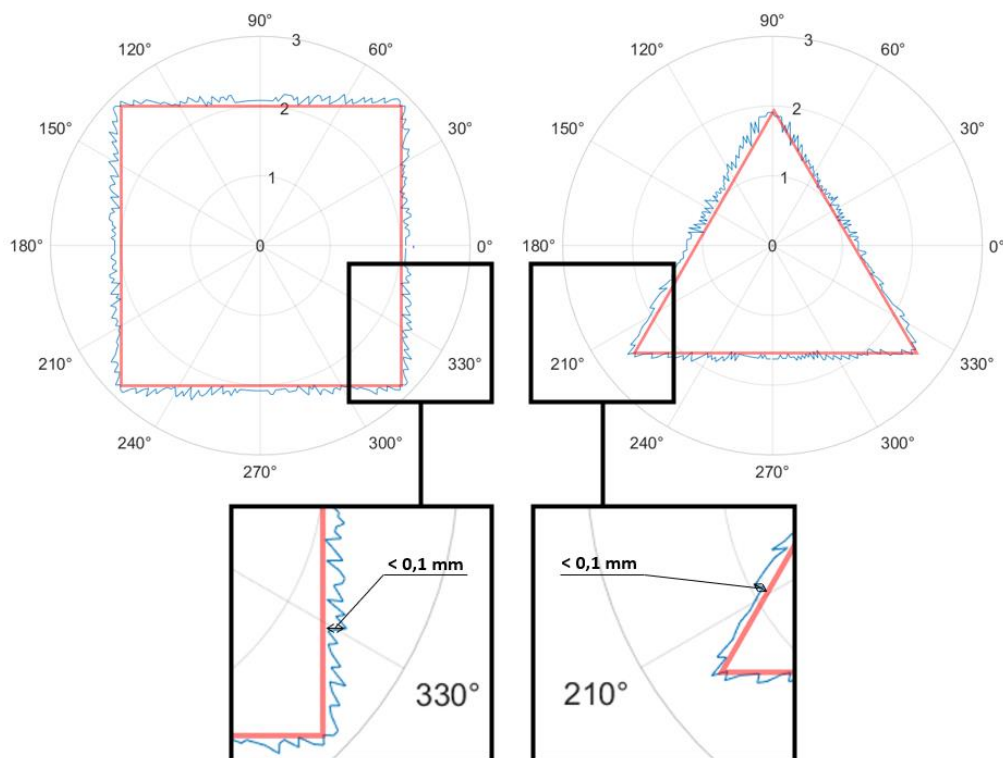


## 5.2.6 Vorm van de tumor

De methode voor het achterhalen van de diameter van tumoren laat in de resultaten in appendix A, tabellen 11 tot en met 16, over het algemeen een duidelijke herkenning zien van de tumoren met een vierkante en gelijkzijdige driehoekige vorm. Dit duidt erop dat de methode niet alleen in staat is om de diameter van de tumor te bepalen, maar ook om de vorm van de tumor te identificeren.

Net als in sectie 5.2.4 vertonen de geplote vormen van tumoren afwijkingen wanneer een tumor met een geringe diepte van 0,15 mm wordt gecombineerd met iteraties in het begin van de opwarmfase (zie appendix A, tabel 11). Het wordt nu echter duidelijk dat de afwijkingen bij tumoren met kleinere dieptes niet alleen worden gecorrigeerd tijdens de afkoelfase (zie appendix A, tabellen 8, 9 en 10), maar ook in latere iteraties van de opwarmfase (zie appendix A, tabel 11 tot en met 16).

Zowel bij de tumoren met een vierkante vorm als bij die met een gelijkzijdige driehoek is de foutmarge vergelijkbaar met de maximale foutmarge van 0,1 mm die is vastgesteld voor de cilindrische tumoren (zie figuur 5.4). Dit wordt geïllustreerd in figuur 5.7.

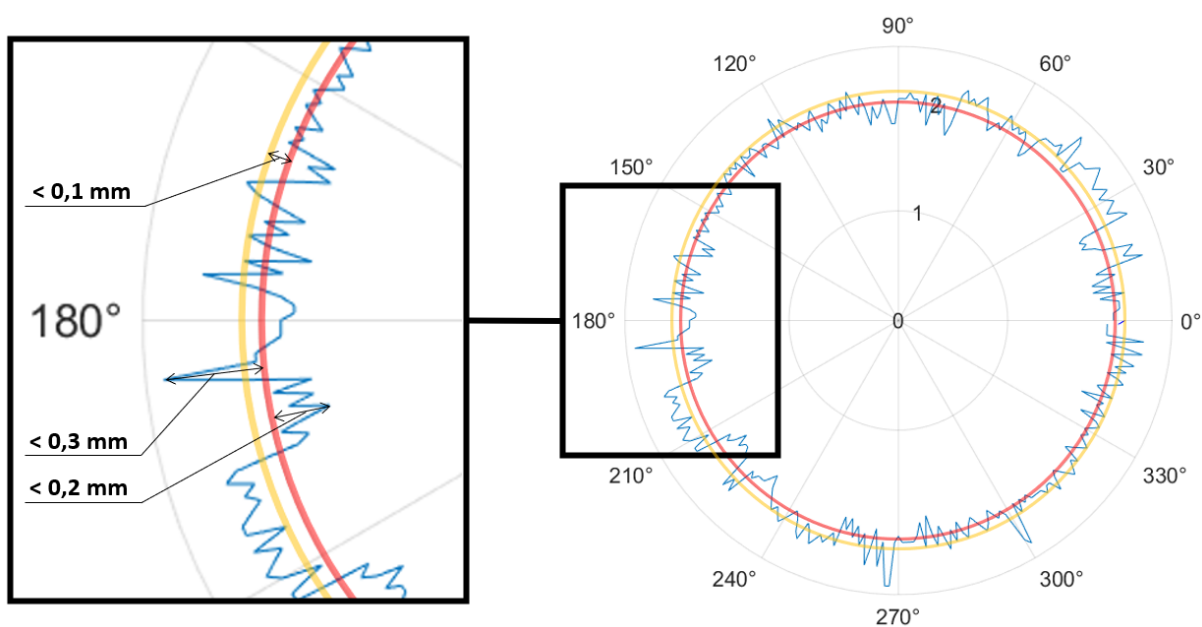


**Figuur 5.7:** De foutmarges bij het bepalen van de vorm van de tumoren zijn beperkt tot 0,1 mm.

## 5.2.7 Onderhuidse vorm van de tumor

### 5.2.7.1 Onderhuidse vorm 1

De resultaten van de detectie van de eerste onderhuidse vorm tonen veelbelovende bevindingen (zie appendix A, tabellen 17 en 18), waarbij direct duidelijk is dat er een tumor met een diameter van 2 mm onder de huid aanwezig is. De foutmarges zijn echter iets groter dan bij het achterhalen van de diameter van een oppervlaktetumor, waarbij de marges nu tot maximaal 0,3 mm gaan in plaats van 0,1 mm (zie figuur 5.8). Een ander verschil is dat de marges nu niet altijd buiten de diameter liggen, maar ook binnen de diameter. De meetpunten schatten de diameter dus niet altijd correct in, wat zowel resulteert in overschatting als onderschatting van de werkelijke diameter van de onderhuidse tumor, in tegenstelling tot het louter overschatten bij oppervlaktetumoren. Desondanks blijft de gemiddelde diameter nog steeds binnen een maximale afwijking van 0,1 mm ten opzichte van de werkelijke diameter van de onderhuidse tumor.



**Figuur 5.8:** De foutmarges bij het bepalen van de eerste onderhuidse vorm zijn beperkt tot 0,3 mm langs de buitenzijde en 0,2 mm langs de binnenzijde. De gemiddelde diameter heeft een maximale afwijking van 0,1 mm.

Er is weinig verschil te zien tussen de resultaten van de onderhuidse vorm met een totale diepte van 0,75 mm en 1,55 mm, behalve wanneer de begindiepte dieper wordt. Bij een begindiepte van 0,55 mm vertoont de methode aanzienlijke afwijkingen wanneer de tumor een totale diepte heeft van 0,75 mm, wat overeenkomt met een lengte van slechts 0,20 mm (zie appendix A, tabel 17). Daarentegen verdwijnen de afwijkingen wanneer de tumor een totale diepte heeft van 1,35 mm, wat overeenkomt met een lengte van 0,80 mm, en functioneert de methode weer naar behoren (zie appendix A, tabel 18).

### 5.2.7.2 Onderhuidse vorm 2

De schuine geometrische kenmerken van de tweede onderhuidse tumor worden duidelijk waarneembaar bij toenemende dieptes, terwijl ze minder prominent zijn bij geringere dieptes (zie appendix A, tabellen 19 tot en met 22). Het is pas bij een diepte van 2,15 mm dat de schuine vorm van de tumor duidelijk wordt geïdentificeerd in de eerste drie gekozen iteraties van de opwarmfase (iteratie RH 10,20,30 s) (zie appendix A, tabel 23). De aanwezigheid van uitschieters aan de linkerkant van de tumor bevestigt de richting waarin de tumor zich onderhuids bevindt. Bij toenemende diepte worden deze uitschieters steeds duidelijker zichtbaar (zie appendix A, tabel 24).

De linkerkant van het tumorplot onthult een diepere en verder doorgaande tumor, terwijl de rechterkant aangeeft dat de tumor daar niet veel dieper is, door een verlaging van de geschatte diameter. Dit patroon is niet alleen zichtbaar bij de diepere tumoren, maar ook bij kleinere dieptes zoals 0,15 mm en 0,75 mm (zie appendix A, tabellen 19 en 20). Deze verlaging van de diameter aan de rechterkant is alleen waarneembaar in de latere iteraties van de afkoelfase en opwarmfase (iteratie CC 30 s, RH 50 s, 100 s), terwijl het in de eerste drie iteraties van de opwarmfase (iteratie RH 10 s, 20 s, 30 s) niet merkbaar is. Opmerkelijk is dat de detectie van diepere onderhuidse vormen plaatsvindt tijdens de eerste 30 seconden van de opwarmfase, terwijl de detectie van ondiepere onderhuidse vormen optreedt gedurende de latere iteraties van de opwarmfase.

## 6 Conclusies

In dit onderzoek is een driedimensionaal huidmodel met een melanoom geconstrueerd in Siemens NX, een softwareprogramma dat nauwkeurige thermische simulaties van de menselijke huid mogelijk maakt. Het cilindrische huidmodel bestaat uit vijf lagen: de epidermis, de papillaire dermis, de reticulaire dermis, de vetlaag en de spierlaag. Door de externe aanpasbaarheid van alle parameters van het huidmodel, inclusief die van de tumor, is het mogelijk om het gedrag van het systeem te onderzoeken onder verschillende omstandigheden. Thermische simulaties worden uitgevoerd op het huidmodel om vervolgens een parametersensitiviteitsstudie en een tumorstudie uit te voeren.

De parametersensitiviteitsstudie bevestigt de vergelijkbaarheid van het huidmodel met bestaande modellen. Uit deze studie blijkt dat de dikte van de huidlagen en de bloedcirculatie binnen een huidlaag de grootste invloed hebben op de output van het huidmodel. Met name de dikte van de vetlaag blijkt de parameter met de grootste invloed te zijn, terwijl de metabolische warmtegeneratie het minste invloed heeft op het systeem.

De tumorstudie omvat het omzetten van de verkregen simulatieresultaten naar 2D-thermogrammen, die vergelijkbaar zijn met de thermogrammen die in de praktijk bij patiënten worden genomen. Voor de analyse van deze thermogrammen zijn algoritmes ontwikkeld waarmee de diepte, diameter en vorm van de tumor kunnen worden bepaald. De foutmarges voor de dieptebepaling variëren tot maximaal 0,05 mm, terwijl die voor de diameter- en vormbepaling maximaal 0,1 mm bedragen. De onderzochte tumor met willekeurige afmetingen vertoonde geen foutmarge op de diameter en een foutmarge van 0,000395 mm op de diepte. Daarnaast zijn veelbelovende resultaten behaald bij het onderzoek naar onderhuidse vormen van tumoren. De foutmarge op de diameter van een onderhuidse tumor met een diameter van 4 mm bedroeg 0,1 mm. Er is ook aangetoond dat asymmetrische onderhuidse vormen succesvol kunnen worden gedetecteerd.

Samengevat toont deze studie aan dat thermografie potentieel heeft als toekomstige detectiemethode voor huidtumoren. Het voorspellen van onderhuidse parameters van de tumor is grensverleggend en biedt voordelen bij de detectie en behandeling van huidtumoren. Bovendien genereert dit onderzoek aanzienlijke hoeveelheden data die kunnen worden gebruikt voor verdere onderzoeksdoelinden.

De bevindingen van dit onderzoek openen perspectieven voor de ontwikkeling van geavanceerdere thermografische technieken en analytische algoritmes die de detectie en karakterisering van huidtumoren verder kunnen verbeteren. Deze technieken kunnen bijdragen aan een vroegere en meer nauwkeurige diagnose van huidkanker, wat de prognose en behandeling van patiënten kan verbeteren. Bovendien biedt de gegenereerde dataset potentieel voor verdere studies en de ontwikkeling van machine learning-modellen voor de geautomatiseerde detectie en classificatie van huidtumoren.

## 7 Toekomstig onderzoek

Voor toekomstig onderzoek zijn er verschillende mogelijkheden om het huidmodel verder te verfijnen en de voorspellende mogelijkheden ervan te valideren aan de hand van klinische gegevens. Het verbeteren van het huidmodel kan bijvoorbeeld inhouden dat de anatomische en fysiologische kenmerken van de menselijke huid nog gedetailleerder worden geïntegreerd, met specifieke aandacht voor individuele variaties en specifieke huidaandoeningen. Een belangrijk aspect dat in het huidmodel kan worden geïntegreerd, zijn de bloedvaten, aangezien deze een cruciale rol spelen bij de thermische regulatie en de bloedsomloop in de huid. Het modelleren van de bloedvaten kan een realistischer beeld opleveren van de warmteoverdracht en temperatuurverdeling in de huid.

Daarnaast is het van belang om te onderzoeken hoe verschillende huidmodellen kunnen worden ontwikkeld voor verschillende locaties op het lichaam. Aangezien de dikte van de vetlaag de parameter is met de grootste invloed, dient er vooral gekeken te worden naar de plekken waar deze parameter aanzienlijk varieert. Het ontwikkelen van specifieke huidmodellen voor verschillende lichaamsgebieden, zoals het gezicht, de romp, de ledematen en andere specifieke regio's, kan leiden tot een meer nauwkeurige simulatie van de warmteverdeling en thermische respons in deze gebieden. Dit kan op zijn beurt bijdragen aan een meer gepersonaliseerde en precieze benadering bij het detecteren van huidtumoren.

Bovendien is het essentieel om onderzoek te verrichten naar het effect van externe factoren op het huidoppervlak bij de koeling van de huid. Factoren zoals luchtstromen, verdamping en omgevingstemperatuur kunnen de warmteoverdracht en warmteverdeling in de huid beïnvloeden. Het begrijpen en modelleren van deze externe factoren kan bijdragen aan een nauwkeurigere voorspelling van de thermische respons van de huid en de tumor.

Daarnaast is er aanzienlijk potentieel voor verder onderzoek naar de precieze dieptebeoordeling, vormkarakterisering en identificatie van onderhuidse tumoren. Door gebruik te maken van geavanceerde computationele methoden en het vermijden van visuele interpretaties, kan er aanzienlijke vooruitgang worden geboekt op dit gebied. De dataset die gegenereerd is in dit onderzoek vormt een basis voor de ontwikkeling van machine learning-modellen die met behulp van een grote hoeveelheid gegevens nog meer waardevolle informatie uit thermogrammen kunnen halen.

In het bijzonder biedt de identificatie van onderhuidse vormen veelbelovende perspectieven voor toekomstig onderzoek. Hoewel dit onderzoek heeft aangetoond dat dergelijke vormen waarneembaar zijn, is er nog weinig diepgaand onderzoek naar verricht. Het ontwikkelen van een model waarin willekeurige onderhuidse vormen van tumoren worden geconstrueerd en vervolgens geanalyseerd aan de hand van thermische simulaties, kan een belangrijke volgende stap zijn voor verdere onderzoeksinspanningen. Dit zou kunnen leiden tot een beter begrip en karakterisering van de onderliggende structuren en eigenschappen van tumoren, waardoor de diagnostische mogelijkheden verder verbeterd kunnen worden.

Verder is het interessant om te onderzoeken hoe andere medische beeldvormingstechnieken kunnen worden geïntegreerd met thermografie om een meer alomvattend en nauwkeurig beeld te verkrijgen van huidtumoren. Combinaties met bijvoorbeeld echografie, optische beeldvorming of moleculaire beeldvormingstechnieken kunnen mogelijk extra informatie verschaffen over de structuur, vasculaire eigenschappen en biologische kenmerken van de tumoren. Het samenvoegen van verschillende beeldvormingstechnieken biedt de mogelijkheid tot een meer uitgebreide en gedetailleerde evaluatie van huidtumoren, wat resulteert in een verbeterde analyse van hun kenmerken.

Daarnaast is het van groot belang om de efficiëntie en kosteneffectiviteit van thermografie als screeningsinstrument voor huidkanker verder te onderzoeken. Grootschalige klinische studies kunnen helpen om de nauwkeurigheid, gevoeligheid en specificiteit van thermografie als screeningsmethode te evalueren en te

vergelijken met andere bestaande technieken. Het analyseren van de kosteneffectiviteit, inclusief de balans tussen de kosten van apparatuur en de potentiële voordelen, kan bijdragen aan het vergemakkelijken van de implementatie van thermografie als een praktisch en breed toegankelijk screeningsinstrument in de klinische praktijk.

Samengevat biedt toekomstig onderzoek mogelijkheden om het huidmodel te verfijnen en de voorspellende mogelijkheden ervan te verbeteren. Dit kan worden bereikt door integratie van anatomische kenmerken, zoals bloedvaten, en het ontwikkelen van specifieke modellen voor verschillende lichaamsgebieden. Verder is onderzoek naar externe factoren, zoals huidkoeling, relevant, evenals de dieptebepaling, vormkarakterisering en onderhuidse vormidentificatie van tumoren. Het benutten van geavanceerde computationele methoden, waaronder machine learning en thermische simulaties, kan baanbrekende inzichten en geavanceerde technieken opleveren voor een diepgaandere detectie en begrip van tumoren. Grootschalige klinische studies zijn essentieel om de efficiëntie en kosteneffectiviteit van thermografie als screeningsinstrument te evalueren, met als doel een praktische implementatie in de klinische praktijk.

## Referenties

- [1] N. R. Abbasi *et al.*, “Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma Revisiting the ABCD Criteria Downloaded From: <https://jamanetwork.com/> by a Universiteit Antwerpen User on 12/07/2022,” 2004. [Online]. Available: [www.jama.com](http://www.jama.com)[www.jama.com](http://www.jama.com)
- [2] Dr. N. Kukutsch, “Huidkanker,” Sep. 2018. <https://www.kanker.nl/kankersoorten/huidkanker> (accessed Dec. 07, 2022).
- [3] M. C. F. Simões, J. J. S. Sousa, and A. A. C. C. Pais, “Skin cancer and new treatment perspectives: A review,” *Cancer Letters*, vol. 357, no. 1. Elsevier Ireland Ltd, pp. 8–42, Feb. 01, 2015. doi: 10.1016/j.canlet.2014.11.001.
- [4] J. Cook and J. A. Zitelli, “Mohs micrographic surgery: A cost analysis,” 1998.
- [5] M. A. Marchetti *et al.*, “Number needed to biopsy ratio and diagnostic accuracy for melanoma detection,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 83, no. 3, pp. 780–787, Sep. 2020, doi: 10.1016/J.JAAD.2020.04.109.
- [6] A. Nault, C. Zhang, K. M. Kim, S. Saha, D. D. Bennett, and Y. G. Xu, “Biopsy Use in Skin Cancer Diagnosis: Comparing Dermatology Physicians and Advanced Practice Professionals,” *JAMA Dermatol*, vol. 151, no. 8, pp. 899–902, Aug. 2015, doi: 10.1001/JAMADERMATOL.2015.0173.
- [7] “Medische thermografie borsten en infraroodscreening lichaam - kosten in Nederland?” <https://www.borstscreening.nl/> (accessed May 19, 2023).
- [8] I. Peate, “The skin: largest organ of the body,” <https://doi.org/10.12968/bjha.2021.15.9.446>, vol. 15, no. 9, pp. 446–451, Oct. 2021, doi: 10.12968/BJHA.2021.15.9.446.
- [9] F. J. G. Ebling, “human skin | Definition, Layers, Types, & Facts | Britannica.” <https://www.britannica.com/science/human-skin> (accessed Mar. 24, 2022).
- [10] “Het stadium bij melanoom.” <https://www.kanker.nl/kankersoorten/melanoom/diagnose/het-stadium-bij-melanoom> (accessed Mar. 25, 2022).
- [11] K. M. Zepon, M. S. Marques, M. M. da Silva Paula, F. D. P. Morisso, and L. A. Kanis, “Facile, green and scalable method to produce carrageenan-based hydrogel containing in situ synthesized AgNPs for application as wound dressing,” *Int J Biol Macromol*, vol. 113, pp. 51–58, 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.02.096.
- [12] C. Vink, “Huid anatomie en fysiologie - ppt download.” <https://slideplayer.nl/slide/15520850/> (accessed Mar. 25, 2022).
- [13] A. L. Rippla, E. P. Kalabusheva, and E. A. Vorotelyak, “Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved,” *Cells*, vol. 8, no. 6, p. 607, 2019, doi: 10.3390/cells8060607.
- [14] M. Pirtini Çetingül and C. Herman, “A heat transfer model of skin tissue for the detection of lesions: Sensitivity analysis,” *Phys Med Biol*, vol. 55, no. 19, pp. 5933–5951, Oct. 2010, doi: 10.1088/0031-9155/55/19/020.

- [15] “Anatomie van de huid - Eduwond.” <https://www.eduwond.be/nl/digiwond/1968/anatomie-van-de-huid> (accessed Mar. 24, 2022).
- [16] D. Brokken and F. M. Hendriks, “Mechanical properties of human skin layers,” no. December 2014, 2012.
- [17] H. Wang, X. X. Dong, J. C. Yang, H. Huang, Y. X. Li, and H. X. Zhang, “Finite element method simulating temperature distribution in skin induced by 980-nm pulsed laser based on pain stimulation,” *Lasers Med Sci*, vol. 32, no. 5, 2017, doi: 10.1007/s10103-017-2223-9.
- [18] Queen Lauren, “SKIN CANCER 2 Acceptance of Senior Honors Thesis,” 2017.
- [19] R. S. R. A. K. S. Ashish Dwivedi · Anurag Tripathi, *Skin Cancer: Pathogenesis and Diagnosis*. Springer Singapore, 2021. doi: 10.1007/978-981-16-0364-8.
- [20] D. L. Cummins, J. M. Cummins, H. Pantle, M. A. Silverman, A. L. Leonard, and A. Chanmugam, “Cutaneous malignant melanoma,” *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 81, no. 4. Elsevier Ltd, pp. 500–507, 2006. doi: 10.4065/81.4.500.
- [21] D. E. Godar, “Worldwide Increasing Incidences of Cutaneous Malignant Melanoma,” *J Skin Cancer*, vol. 2011, pp. 1–6, 2011, doi: 10.1155/2011/858425.
- [22] K. Kandala, D. Daxiang, and C. Herman, “Simulation of Discrete Blood Vessel Effects on the,” 2014, doi: 10.1115/IMECE2013-64451.SIMULATION.
- [23] J. Iljaž, L. C. Wrobel, M. Hriberšek, and J. Marn, “Numerical modelling of skin tumour tissue with temperature-dependent properties for dynamic thermography,” *Comput Biol Med*, vol. 112, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.combiomed.2019.103367.
- [24] Z. Apalla, A. Lallas, E. Sotiriou, E. Lazaridou, and D. Ioannides, “Epidemiological trends in skin cancer,” *Dermatol Pract Concept*, vol. 7, no. 2, Apr. 2017, doi: 10.5826/DPC.0702A01.
- [25] M. Finoulst, P. Vankrunkelsven, and M. Garmyn, “Uit de pers gelicht De stijgende incidentie van huidkanker onder de loep,” 2019, doi: 10.2143/TVG.75.09.2002845.
- [26] T.L.DIEPGEN and V.MAHLER, “The epidemiology of skin cancer,” *British Journal of Dermatology 2002; 146 (Suppl. 61): 1–6.*, 2002.
- [27] “NKR Cijfers.” <https://iknl.nl/nkr-cijfers> (accessed Feb. 27, 2023).
- [28] “Melanoma Treatment Options at Each Stage.” <https://www.healthcentral.com/slideshow/melanoma-treatment-by-stage> (accessed May 19, 2023).
- [29] “Oppervlakkig groeiend basaalcelcarcinoom – Da Vinci Clinic.” <https://www.davinciclinic.be/aandoeningen/oppervlakkig-basaalcelcarcinoom/> (accessed May 19, 2023).
- [30] “Plaveiselcelcarcinoom - Huidkanker Stichting.” <https://www.hukas.nl/soortenhuidkanker/plaveiselcelcarcinoom> (accessed May 19, 2023).



- [31] F. Liu-Smith, J. Jia, and Y. Zheng, "UV-Induced Molecular Signaling Differences in Melanoma and Non-melanoma Skin Cancer," *Adv Exp Med Biol*, vol. 996, pp. 27–40, 2017, doi: 10.1007/978-3-319-56017-5\_3.
- [32] Y. Nartey and M. J. Sneyd, "The presenting features of melanoma in New Zealand: implications for earlier detection," *Aust NZ J Public Health*, vol. 42, no. 6, pp. 567–571, Dec. 2018, doi: 10.1111/1753-6405.12815.
- [33] D. L. Morton, D. G. Davtyan, L. A. Wanek, L. J. Foshag, and A. J. Cochran, "Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by clark level and breslow thickness," *Cancer*, vol. 71, no. 11, pp. 3737–3743, 1993, doi: 10.1002/1097-0142(19930601)71:11<3737::AID-CNCR2820711143>3.0.CO;2-7.
- [34] A. Scope *et al.*, "The 'ugly duckling' sign: agreement between observers," *Arch Dermatol*, vol. 144, no. 1, pp. 58–64, Jan. 2008, doi: 10.1001/ARCHDERMATOL.2007.15.
- [35] J. E. Gershenwald *et al.*, "Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual," *CA Cancer J Clin*, vol. 67, no. 6, pp. 472–492, Nov. 2017, doi: 10.3322/CAAC.21409.
- [36] Kevin Wevers, Lukas Been, and Harald Hoekstra, "Chirurgische behandeling melanomen," *huisarts & wetenschap*, 2013.
- [37] E. Crocetti, L. Fancelli, A. Caldarella, and C. Buzzoni, "Thickness and diameter in melanoma: Is there a relation?," *Tumori*, vol. 102, no. 1, pp. e1–e3, Jan. 2016, doi: 10.5301/tj.5000369.
- [38] G. Ferrara, C. Tomasini, G. Argenziano, I. Zalaudek, and C. M. Stefanato, "Small-diameter melanoma: Toward a conceptual and practical reappraisal," *Journal of Cutaneous Pathology*, vol. 39, no. 7, pp. 721–723, Jul. 2012. doi: 10.1111/j.1600-0560.2012.01884.x.
- [39] "Skin Cancer," Aug. 2022. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/skin-cancer/diagnosis-treatment/drc-20377608> (accessed Dec. 07, 2022).
- [40] "Mohs Micrographic Surgery - American Family Physician," 2005. [Online]. Available: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp).
- [41] R. J. Friedman, D. S. Rigel, and A. W. Kopf, "Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin," *CA Cancer J Clin*, vol. 35, no. 3, pp. 130–151, May 1985, doi: 10.3322/CANJCLIN.35.3.130.
- [42] H. Tsao *et al.*, "Early detection of melanoma: Reviewing the ABCDEs American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma," *J Am Acad Dermatol*, vol. 72, no. 4, pp. 717–723, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.025.
- [43] S. Goldsmith, "A unifying approach to the clinical diagnosis of melanoma including 'D' for 'Dark' in the ABCDE criteria," *Dermatol Pract Concept*, vol. 4, no. 5, Oct. 2014, doi: 10.5826/dpc.0404a16.
- [44] S. M. Goldsmith and A. B. Coggnetta, "Time to move forward after the report of the AAD Task Force for the ABCDEs of Melanoma," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 73, no. 4. Mosby Inc., pp. e149–e150, Oct. 01, 2015. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.043.

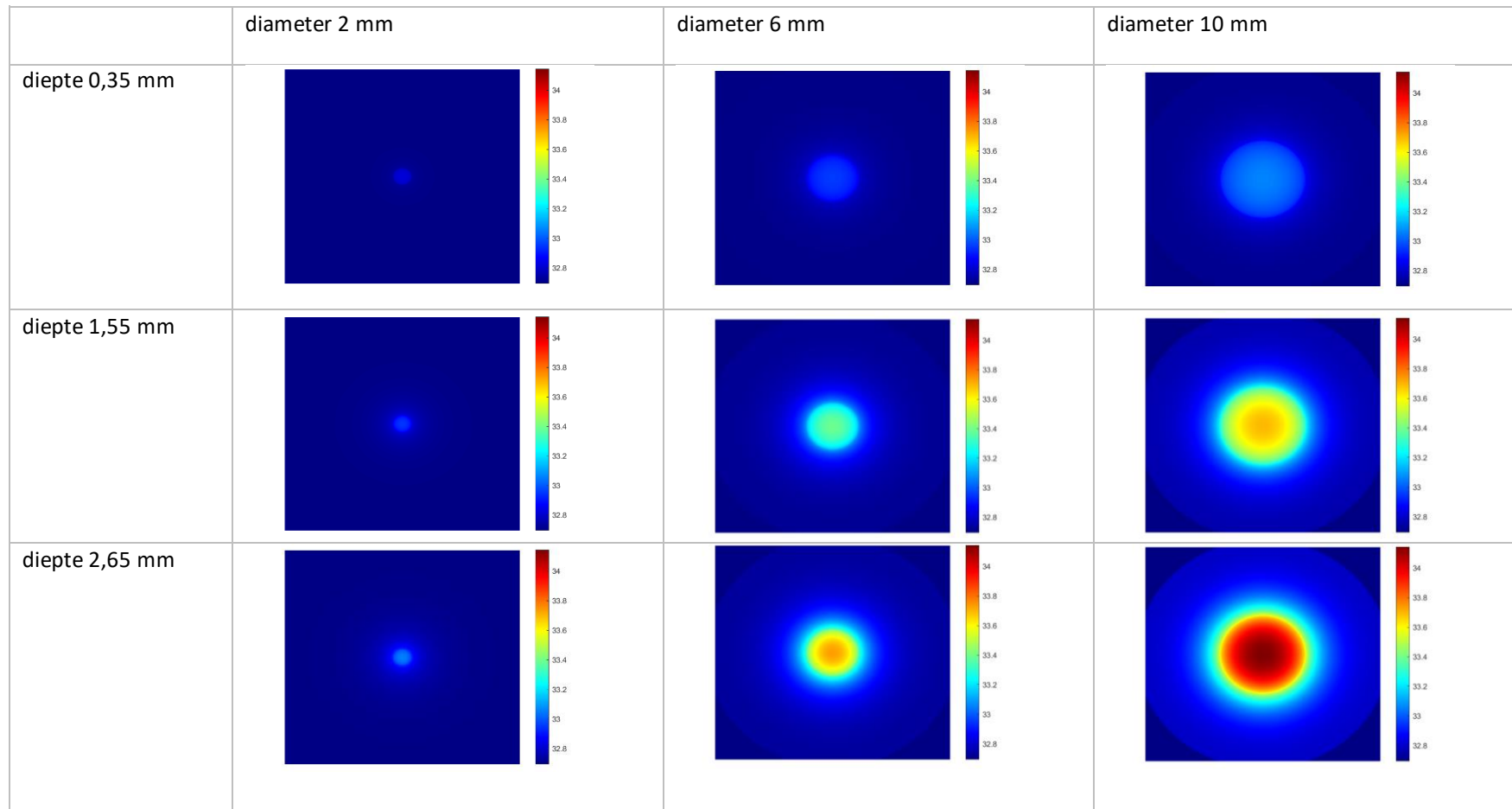
- [45] P. Carli *et al.*, "Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001," *Br J Dermatol*, vol. 150, no. 4, pp. 687–692, Apr. 2004, doi: 10.1111/J.0007-0963.2004.05860.X.
- [46] G. Argenziano *et al.*, "Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet," *J Am Acad Dermatol*, vol. 48, no. 5, pp. 679–693, May 2003, doi: 10.1067/MJD.2003.281.
- [47] I. Zalaudek *et al.*, "Clinically equivocal melanocytic skin lesions with features of regression: a dermoscopic-pathological study," *Br J Dermatol*, vol. 150, no. 1, pp. 64–71, Jan. 2004, doi: 10.1111/J.1365-2133.2004.05657.X.
- [48] H. Kittler, H. Pehamberger, K. Wolff, and M. Binder, "Diagnostic accuracy of dermoscopy," *Lancet Oncology*, vol. 3, no. 3, pp. 159–165, Mar. 2002, doi: 10.1016/S1470-2045(02)00679-4.
- [49] C. Tavares, M. Melo, J. M. Cameselle-Teijeiro, P. Soares, and M. Sobrinho-Simões, "ENDOCRINE TUMOURS: Genetic predictors of thyroid cancer outcome," *Eur J Endocrinol*, vol. 174, no. 4, pp. R117–R126, Apr. 2016, doi: 10.1530/EJE-15-0605.
- [50] Z. Ostrowski, P. Buliński, W. Adamczyk, P. Kozołub, and A. Nowak, "Numerical model of heat transfer in skin lesions," *Scientific Letters of University of Rzeszow Technology - Mechanics*, vol. 32, no. 87(1/2015), pp. 55–62, 2015, doi: 10.7862/rm.2015.6.
- [51] T. Y. Cheng and C. Herman, "Analysis of skin cooling for quantitative dynamic infrared imaging of near-surface lesions," *International Journal of Thermal Sciences*, vol. 86, pp. 175–188, 2014, doi: 10.1016/j.ijthermalsci.2014.06.033.
- [52] A. Bhowmik, R. Repaka, and S. C. Mishra, "Thermographic evaluation of early melanoma within the vascularized skin using combined non-Newtonian blood flow and bioheat models," *Comput Biol Med*, vol. 53, pp. 206–219, 2014, doi: 10.1016/j.combiomed.2014.08.002.
- [53] M. Bonmarin and F. A. Le Gal, "Lock-in thermal imaging for the early-stage detection of cutaneous melanoma: A feasibility study," *Comput Biol Med*, vol. 47, no. 1, pp. 36–43, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.combiomed.2014.01.008.
- [54] M. Goyal, T. Knackstedt, S. Yan, and S. Hassanpour, "Artificial intelligence-based image classification methods for diagnosis of skin cancer: Challenges and opportunities," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 127. Elsevier Ltd, Dec. 01, 2020. doi: 10.1016/j.combiomed.2020.104065.
- [55] A. Antoniou and C. Damianou, "MR relaxation properties of tissue-mimicking phantoms," *Ultrasonics*, vol. 119, p. 106600, Feb. 2022, doi: 10.1016/J.ULTRAS.2021.106600.
- [56] T. Gomboc, J. Iljaž, L. C. Wrobel, M. Hriberšek, and J. Marn, "Design of constant temperature cooling device for melanoma screening by dynamic thermography," *Eng Anal Bound Elem*, vol. 125, pp. 66–79, Apr. 2021, doi: 10.1016/J.ENGANABOUND.2021.01.009.
- [57] J. E. Bischoff, E. M. Arruda, and K. Grosh, "Finite element modeling of human skin using an isotropic, nonlinear elastic constitutive model," *J Biomech*, vol. 33, no. 6, pp. 645–652, Jun. 2000, doi: 10.1016/S0021-9290(00)00018-X.

- [58] D. Ratovoson, V. Huon, V. Costalat, and F. Jourdan, "Combined model of human skin - Heat transfer in the vein and tissue: Experimental and numerical study1," *Quant Infrared Thermogr J*, vol. 8, no. 2, pp. 165–186, 2011, doi: 10.3166/qirt.8.165-186.
- [59] H. H. Pennes, "Applied physiology.," *Suom Laakaril*, vol. 17, pp. 1865–1871, 1962, doi: 10.5005/jp/books/12678\_10.
- [60] L. L. Ferrás, N. J. Ford, M. L. Morgado, J. M. Nóbrega, and M. S. Rebelo, "Fractional Pennes' Bioheat Equation: Theoretical and Numerical Studies," *Fract Calc Appl Anal*, vol. 18, no. 4, pp. 1080–1106, 2015, doi: 10.1515/fca-2015-0062.
- [61] A. Bhowmik, R. Singh, R. Repaka, and S. C. Mishra, "Conventional and newly developed bioheat transport models in vascularized tissues: A review," *J Therm Biol*, vol. 38, no. 3, pp. 107–125, 2013, doi: 10.1016/j.jtherbio.2012.12.003.
- [62] M. A. Ezzat, N. S. Alsowayan, Z. I. A. Al-Muhiameed, and S. M. Ezzat, "Fractional modelling of Pennes' bioheat transfer equation," *Heat and Mass Transfer/Waerme- und Stoffuebertragung*, vol. 50, no. 7, pp. 907–914, 2014, doi: 10.1007/s00231-014-1300-x.
- [63] S. Andersson, "The Bio-heat Equation," *Medical Optics*, pp. 1–14.
- [64] "Alle informatie over verwarming die je nodig hebt - Gastrion Air Solutions - Gastrion." <https://gastrion.com/heating/verwarming-informatie/> (accessed Feb. 27, 2023).
- [65] D. A. Torvi and J. D. Dale, "A finite element model of skin subjected to a flash fire," *J Biomech Eng*, vol. 116, no. 3, pp. 250–255, 1994, doi: 10.1115/1.2895727.
- [66] J. Werner and M. Buse, "Temperature profiles with respect to inhomogeneity and geometry of the human body," *J Appl Physiol (1985)*, vol. 65, no. 3, pp. 1110–1118, 1988, doi: 10.1152/JAPPL.1988.65.3.1110.
- [67] S. B. Wilson and V. A. Spence, "A tissue heat transfer model for relating dynamic skin temperature changes to physiological parameters," *Phys Med Biol*, vol. 33, no. 8, pp. 895–912, 1988, doi: 10.1088/0031-9155/33/8/001.
- [68] T. Y. Cheng and C. Herman, "Optimization of Skin Cooling for Thermographic Imaging of Near-Surface Lesions," *ASME 2011 International Mechanical Engineering Congress and Exposition, IMECE 2011*, vol. 2, pp. 351–360, Aug. 2012, doi: 10.1115/IMECE2011-65221.
- [69] C. W. Song, A. Lokshina, J. G. Rhee, M. Patten, and S. H. Levitt, "Implication of Blood Flow in Hyperthermic Treatment of Tumors," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. BME-31, no. 1, pp. 9–16, 1984, doi: 10.1109/TBME.1984.325364.
- [70] M. Agrawal, K. R. Pardasani, and N. Adlakha, "Finite element model to study the thermal effect of tumors in dermal regions of irregular tapered shaped human limbs," 2015, doi: 10.1016/j.ijthermalsci.2015.07.010.
- [71] A. S. Ahuja, K. N. Prasad, W. R. Hendee, and P. L. Carson, "Thermal conductivity and diffusivity of neuroblastoma tumor cells," *Med Phys*, vol. 5, no. 5, pp. 418–421, Sep. 1978, doi: 10.1118/1.594434.

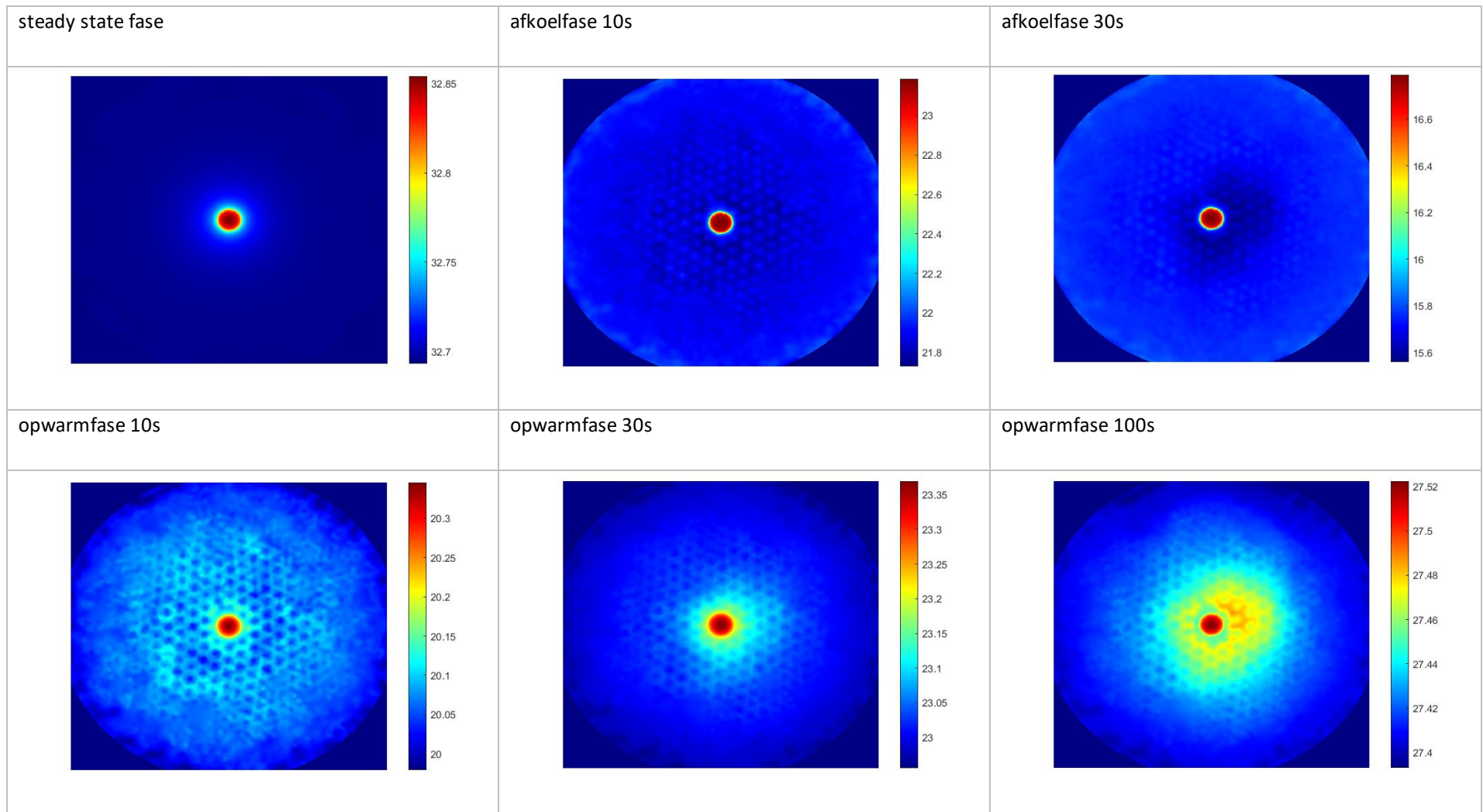
- [72] T. Latunde and O. M. Bamigbola, "Parameter Estimation and Sensitivity Analysis of an Optimal Control Model for Capital Asset Management," *Advances in Fuzzy Systems*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/4756520.
- [73] D. V. Likhachev, "Parametric sensitivity analysis as an essential ingredient of spectroscopic ellipsometry data modeling: An application of the Morris screening method," *J Appl Phys*, vol. 126, no. 18, Nov. 2019, doi: 10.1063/1.5126074.
- [74] A. Bhowmik and R. Repaka, "Estimation of growth features and thermophysical properties of melanoma within 3-D human skin using genetic algorithm and simulated annealing," *Int J Heat Mass Transf*, vol. 98, pp. 81–95, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2016.03.020.
- [75] "NX software including CAD and CAM | Siemens Software." <https://plm.sw.siemens.com/en-US/nx/> (accessed May 08, 2023).
- [76] "Optics calculator for Optris thermal imaging cameras." <https://www.optris.global/optics-calculator> (accessed Dec. 08, 2022).
- [77] N. M. Williams, K. D. Rojas, J. M. Reynolds, D. Kwon, J. Shum-Tien, and N. Jaimes, "Assessment of Diagnostic Accuracy of Dermoscopic Structures and Patterns Used in Melanoma Detection: A Systematic Review and Meta-analysis," *JAMA Dermatol*, vol. 157, no. 9, p. 1, Sep. 2021, doi: 10.1001/JAMADERMATOL.2021.2845.
- [78] "What is a Mesh? | SimWiki Documentation | SimScale." <https://www.simscale.com/docs/simwiki/preprocessing/what-is-a-mesh/> (accessed May 08, 2023).
- [79] A. Katz and V. Sankaran, "Mesh quality effects on the accuracy of CFD solutions on unstructured meshes," *J Comput Phys*, vol. 230, no. 20, pp. 7670–7686, Aug. 2011, doi: 10.1016/J.JCP.2011.06.023.
- [80] Shashikant T. More and R. S. Bindu, "Effect of Mesh Size on Finite Element Analysis of Plate Structure".
- [81] A. Dutt, "Effect of Mesh Size on Finite Element Analysis of Beam," *SSRG International Journal of Mechanical Engineering*, vol. 2, p. 12, 2015, Accessed: May 25, 2023. [Online]. Available: [www.internationaljournalssrg.org](http://www.internationaljournalssrg.org)
- [82] "simulate | Etymology, origin and meaning of simulate by etymonline." <https://www.etymonline.com/word/simulate> (accessed Feb. 27, 2023).
- [83] "Simcenter HEEDS | Siemens Software." <https://plm.sw.siemens.com/en-US/simcenter/integration-solutions/heeds/> (accessed Feb. 27, 2023).
- [84] "Cryo 6 - Zimmer MedizinSystems Aesthetic Division - Chillers." <https://aesthetic.zimmerusa.com/z-cryo-2/cryo-6/> (accessed Feb. 27, 2023).
- [85] H. Chen, K. Wang, Z. Du, W. Liu, and Z. Liu, "Predicting the thermophysical properties of skin tumor based on the surface temperature and deep learning," *Int J Heat Mass Transf*, vol. 180, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2021.121804.

## Appendix A: resultaten

### 2D-thermogrammen



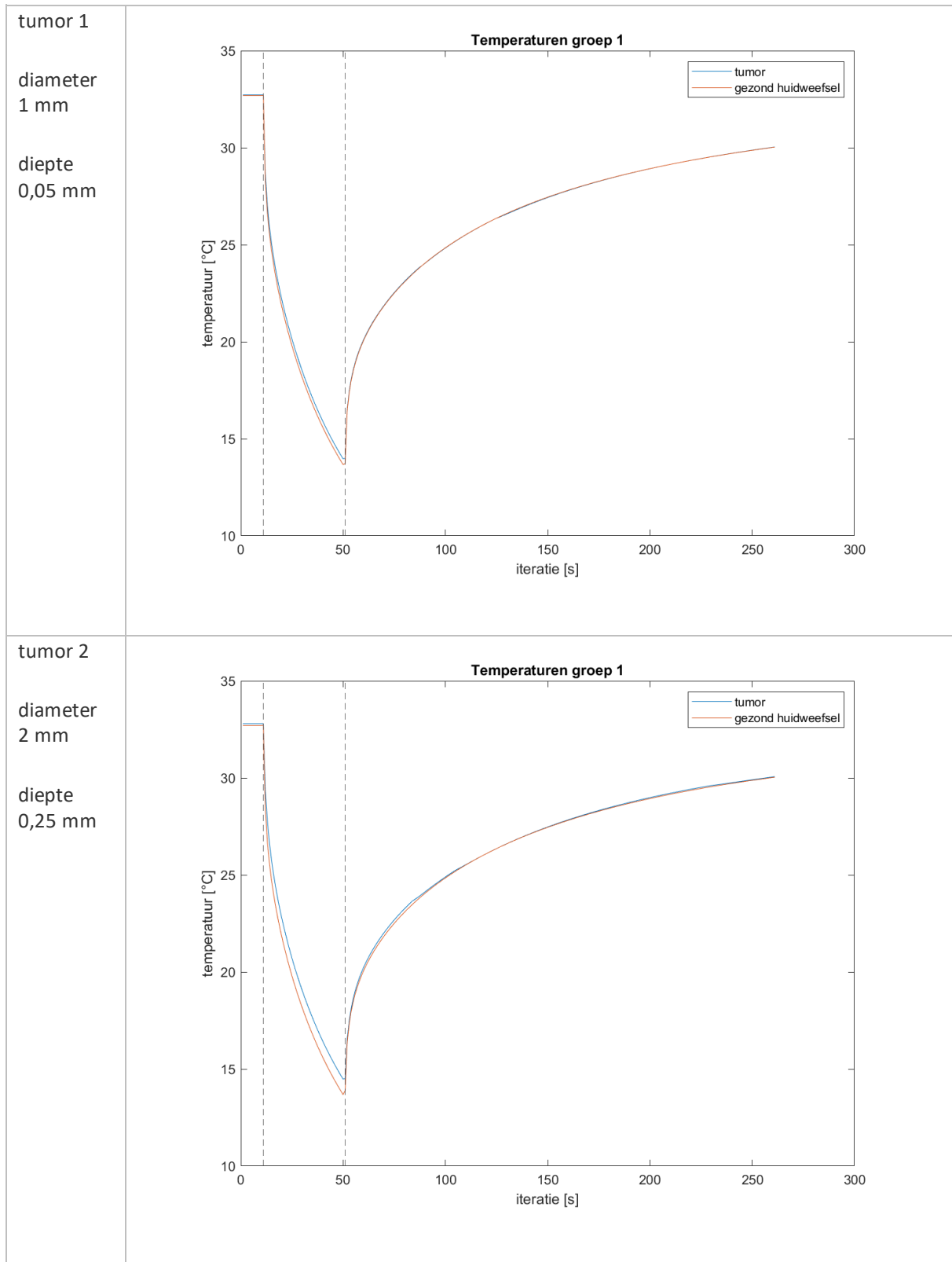
Appendix A: tabel 1



Appendix A: tabel 2

# Temperatuurgrafieken

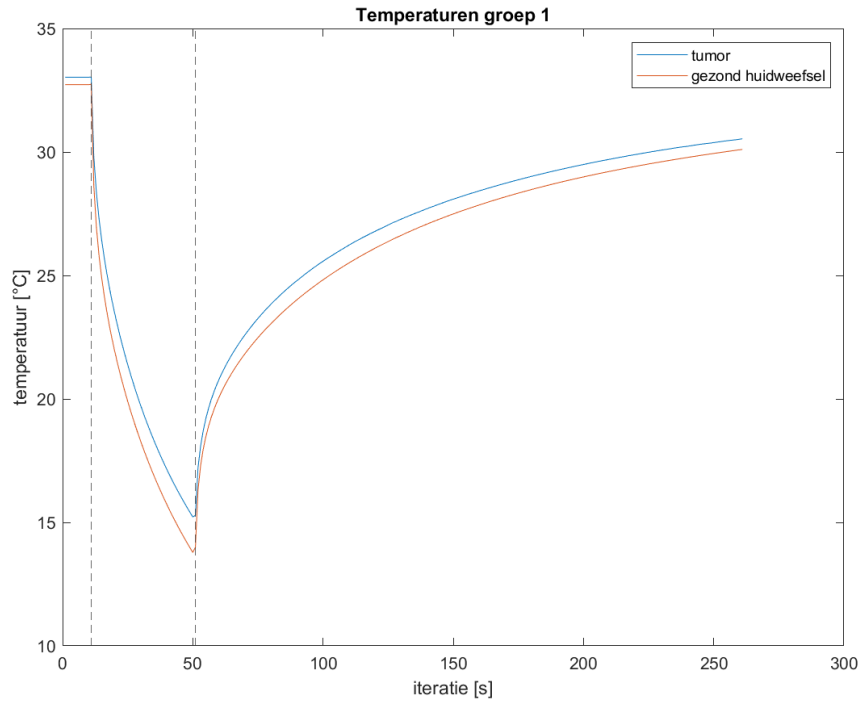
## Groep 1



tumor 3

diameter  
4 mm

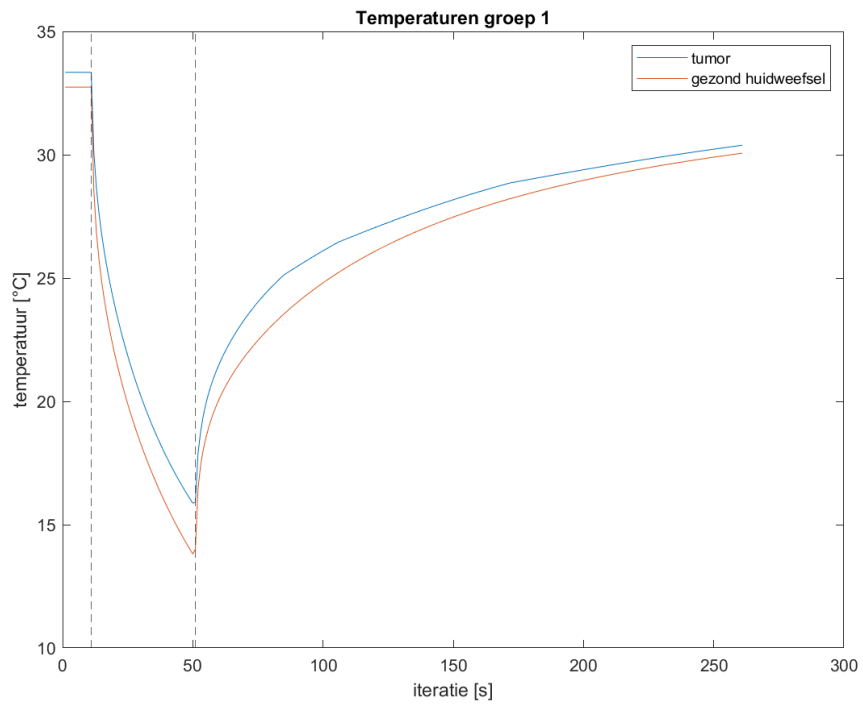
diepte  
0,75 mm



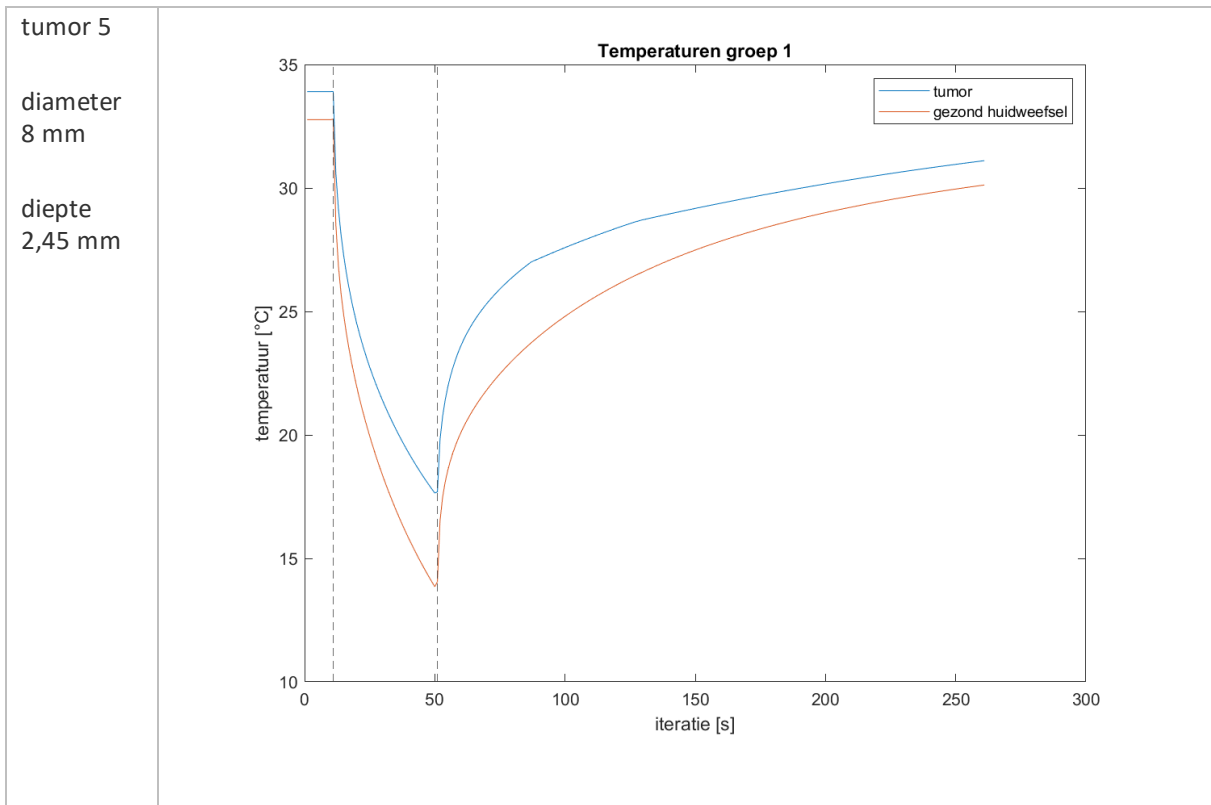
tumor 4

diameter  
6 mm

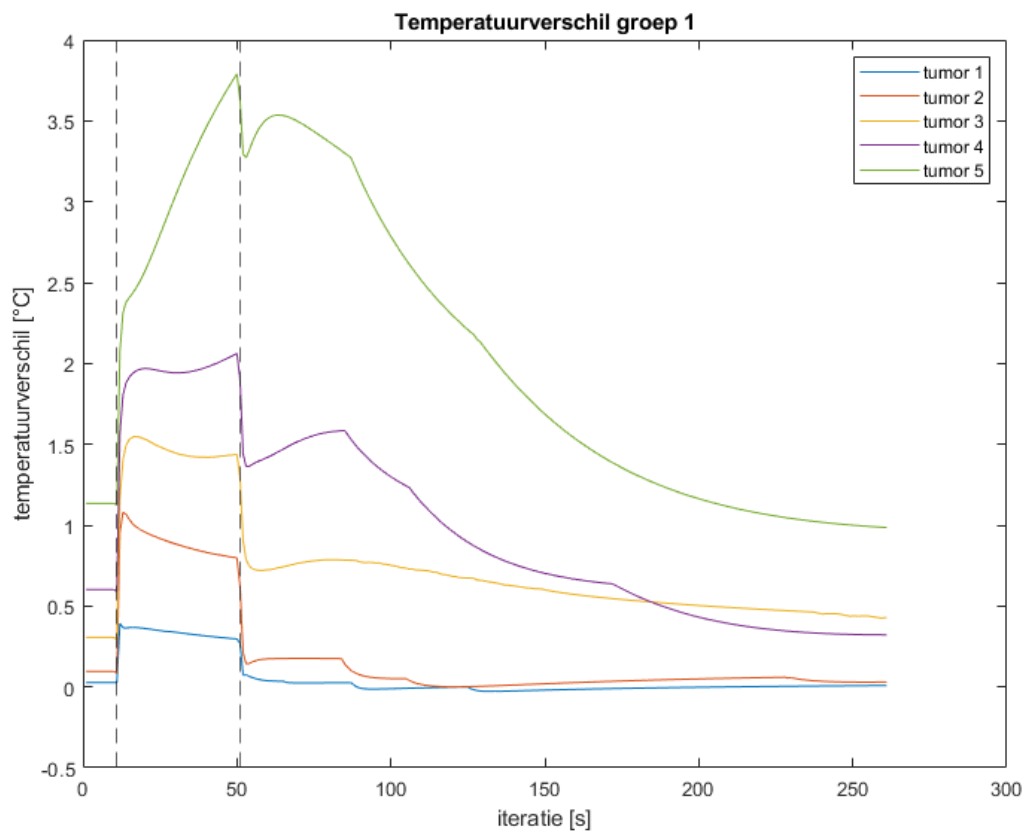
diepte  
1,35 mm







Appendix A: tabel 3



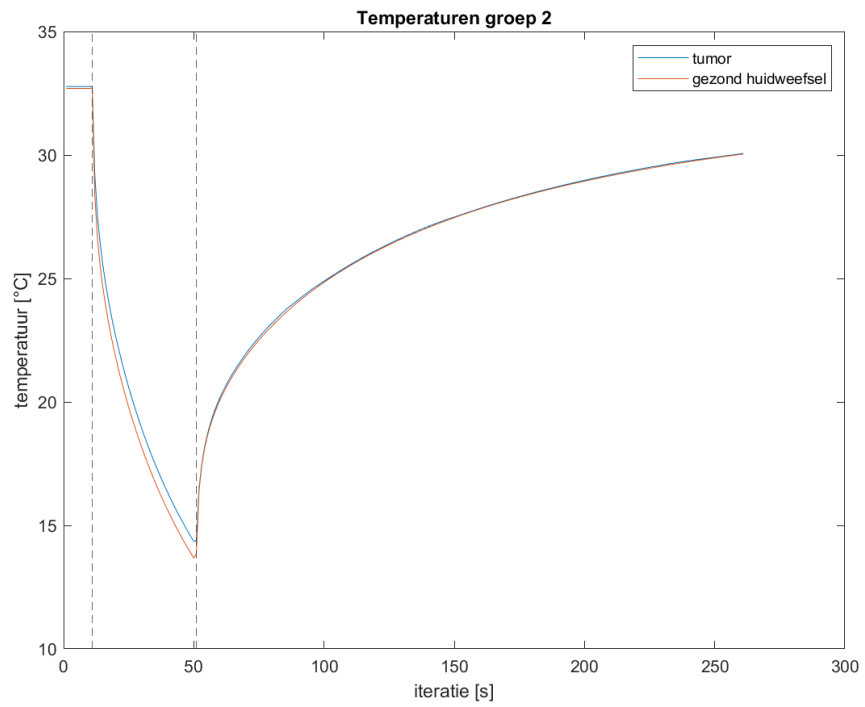
Appendix A: figuur 1

## Groep 2

tumor 1

diameter  
2 mm

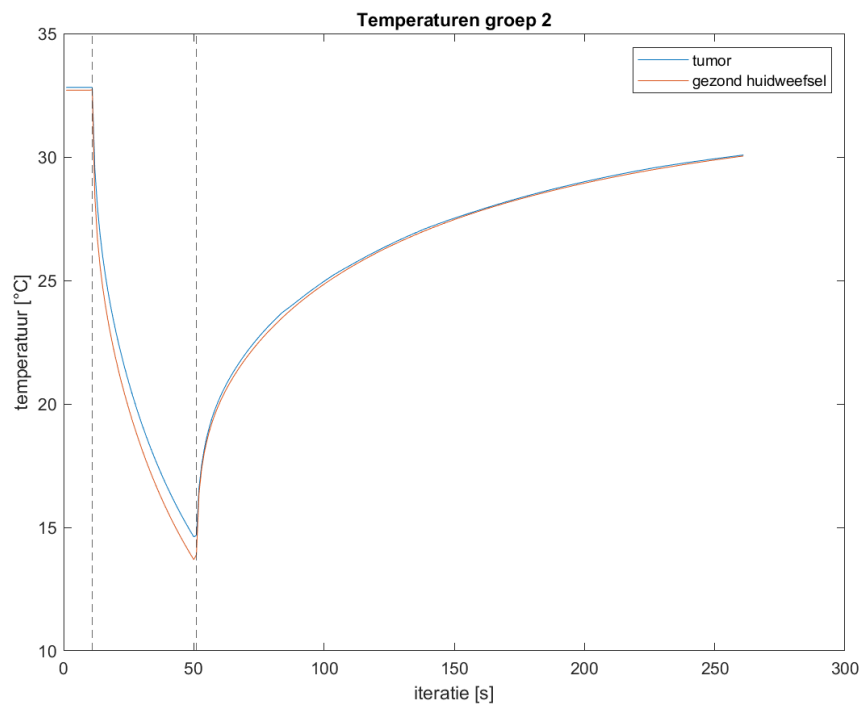
diepte  
0,15 mm



tumor 2

diameter  
2 mm

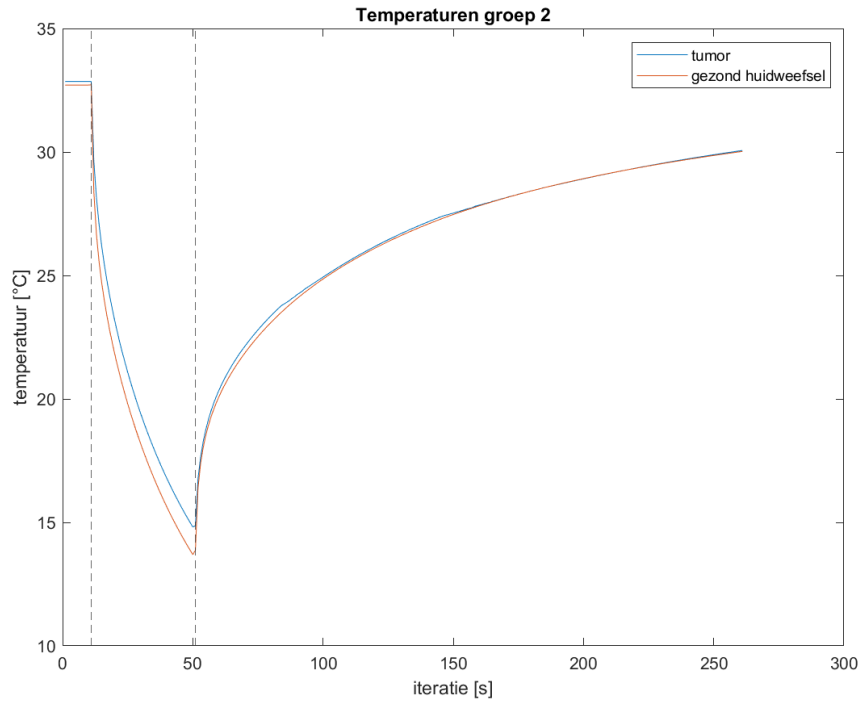
diepte  
0,35 mm



tumor 3

diameter  
2 mm

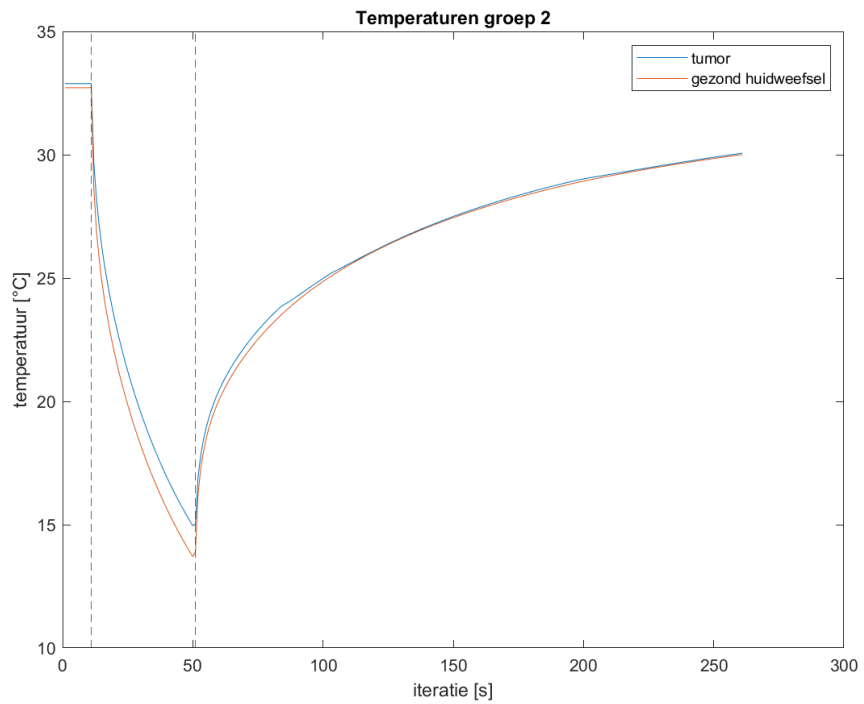
diepte  
0,55 mm

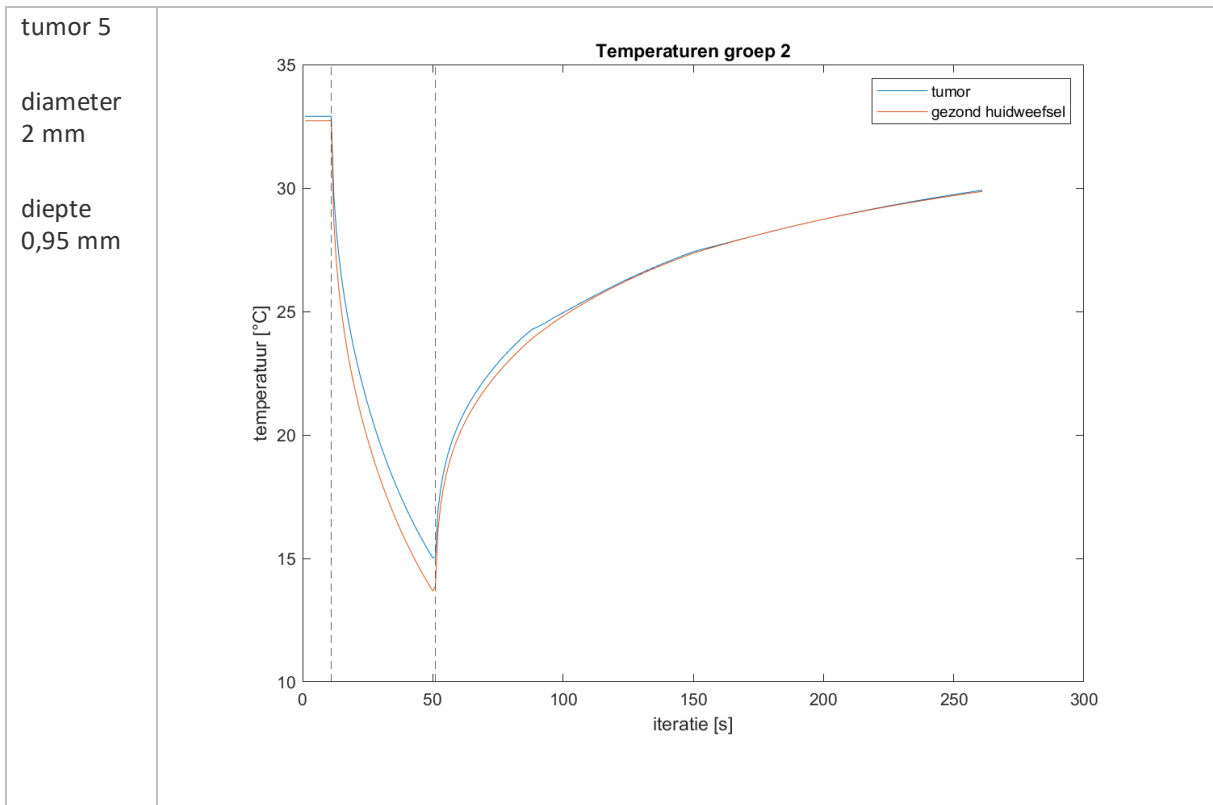


tumor 4

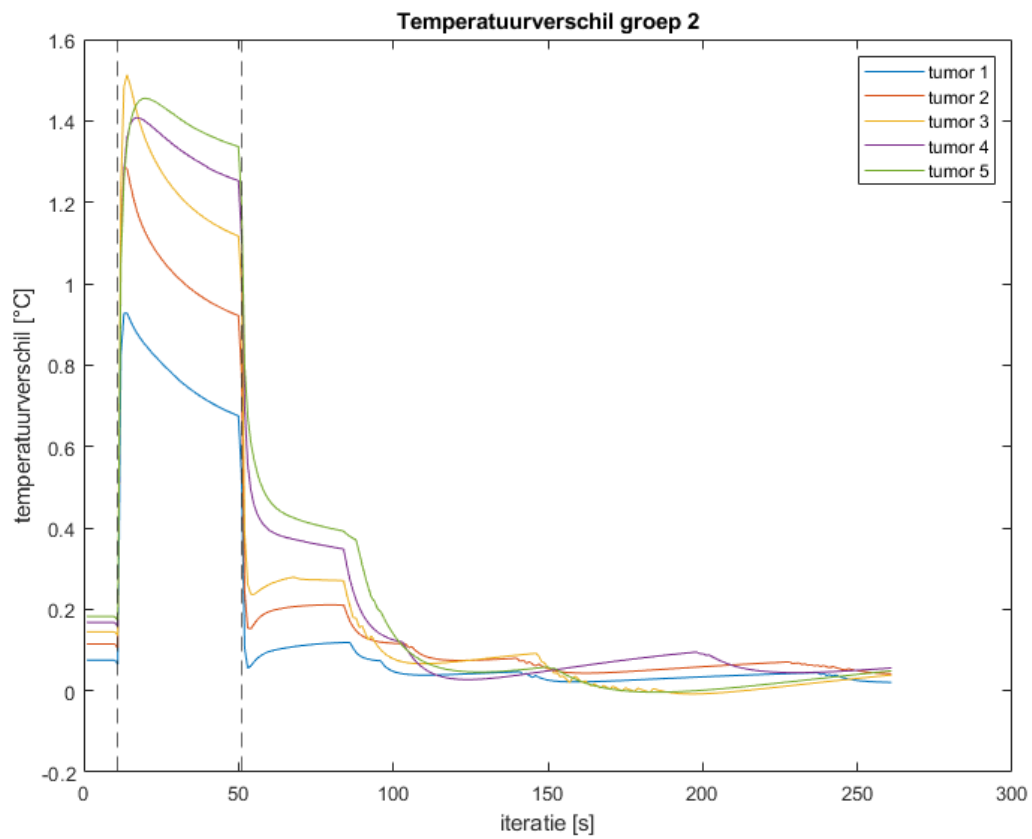
diameter  
2 mm

diepte  
0,75 mm





Appendix A: tabel 4



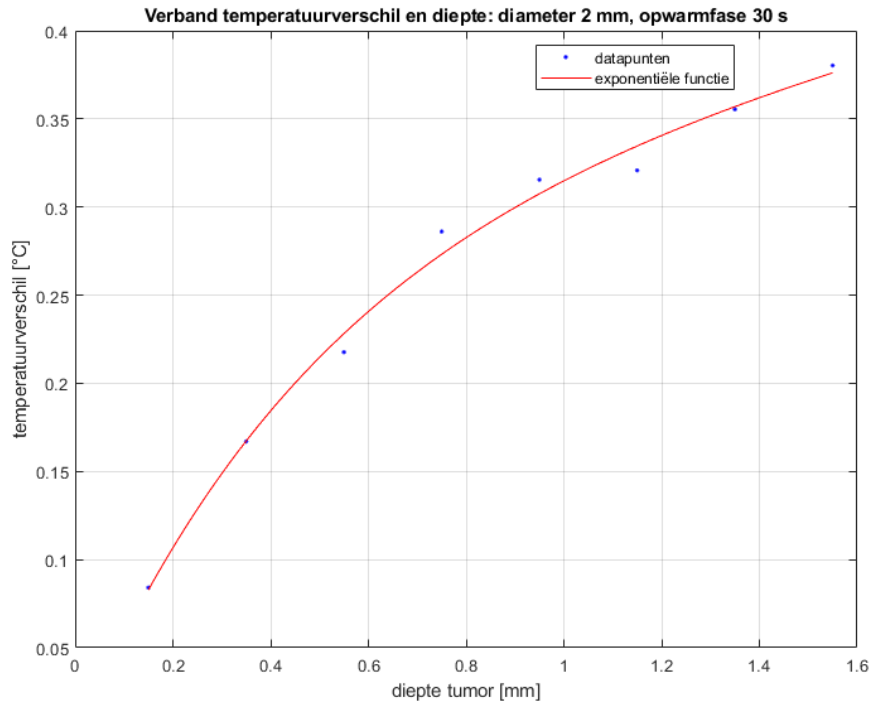
Appendix A: figuur 2

# Dieptegrafieken

## Groep 1

	diameter 2 mm																		
afkoelfase 30 s	<p style="text-align: center;"><b>Verband temperatuurverschil en diepte: diameter 2 mm, koelfase 30 s</b></p> <table border="1"><thead><tr><th>diepte tumor [mm]</th><th>temperatuurverschil [°C]</th></tr></thead><tbody><tr><td>0.15</td><td>0.75</td></tr><tr><td>0.35</td><td>0.98</td></tr><tr><td>0.55</td><td>1.15</td></tr><tr><td>0.75</td><td>1.25</td></tr><tr><td>0.95</td><td>1.32</td></tr><tr><td>1.15</td><td>1.37</td></tr><tr><td>1.35</td><td>1.41</td></tr><tr><td>1.55</td><td>1.42</td></tr></tbody></table>	diepte tumor [mm]	temperatuurverschil [°C]	0.15	0.75	0.35	0.98	0.55	1.15	0.75	1.25	0.95	1.32	1.15	1.37	1.35	1.41	1.55	1.42
diepte tumor [mm]	temperatuurverschil [°C]																		
0.15	0.75																		
0.35	0.98																		
0.55	1.15																		
0.75	1.25																		
0.95	1.32																		
1.15	1.37																		
1.35	1.41																		
1.55	1.42																		
opwarmfase 10 s	<p style="text-align: center;"><b>Verband temperatuurverschil en diepte: diameter 2 mm, opwarmfase 10 s</b></p> <table border="1"><thead><tr><th>diepte tumor [mm]</th><th>temperatuurverschil [°C]</th></tr></thead><tbody><tr><td>0.15</td><td>0.07</td></tr><tr><td>0.35</td><td>0.17</td></tr><tr><td>0.55</td><td>0.24</td></tr><tr><td>0.75</td><td>0.33</td></tr><tr><td>0.95</td><td>0.38</td></tr><tr><td>1.15</td><td>0.42</td></tr><tr><td>1.35</td><td>0.44</td></tr><tr><td>1.55</td><td>0.47</td></tr></tbody></table>	diepte tumor [mm]	temperatuurverschil [°C]	0.15	0.07	0.35	0.17	0.55	0.24	0.75	0.33	0.95	0.38	1.15	0.42	1.35	0.44	1.55	0.47
diepte tumor [mm]	temperatuurverschil [°C]																		
0.15	0.07																		
0.35	0.17																		
0.55	0.24																		
0.75	0.33																		
0.95	0.38																		
1.15	0.42																		
1.35	0.44																		
1.55	0.47																		

opwarmfase  
30 s

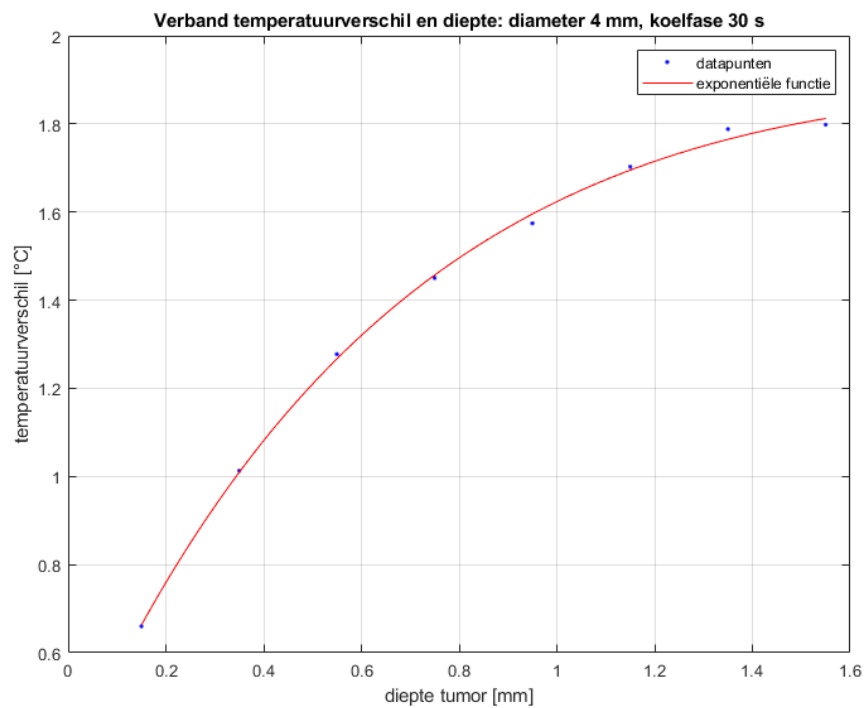


Appendix A: tabel 5

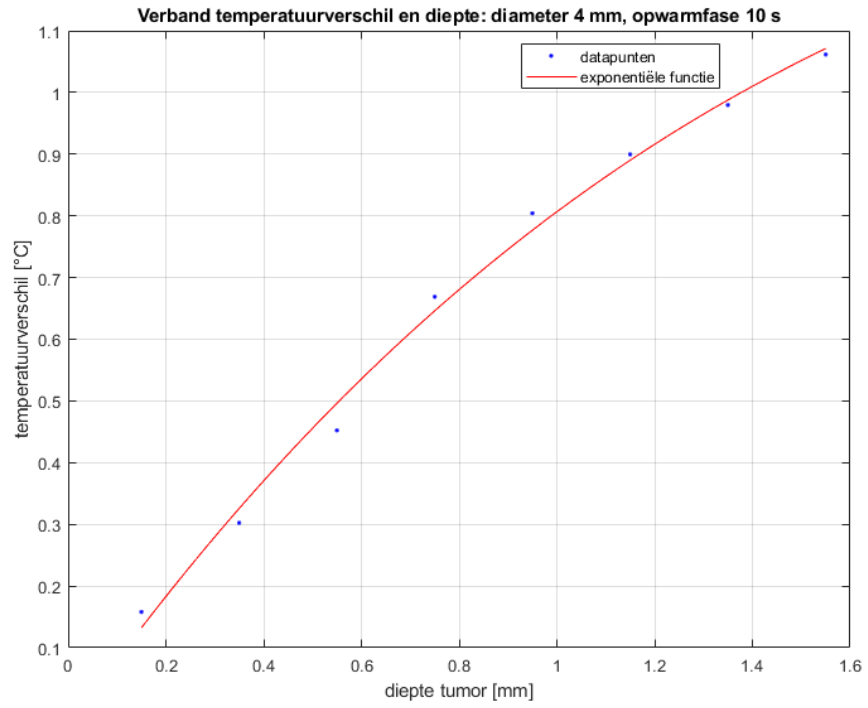
## Groep 2

diameter 4 mm

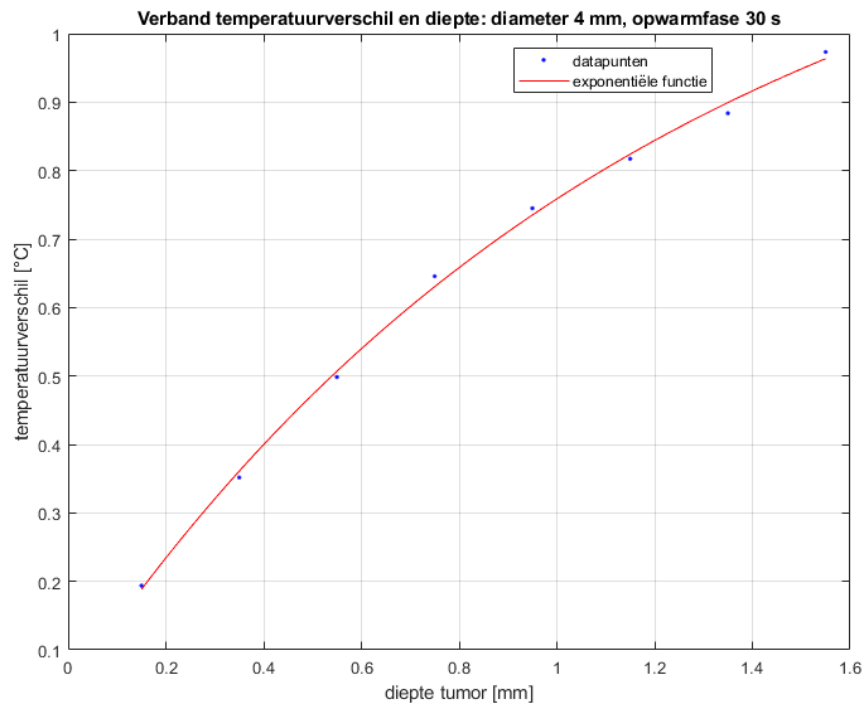
afkoelfase  
30 s



opwarmfase  
10 s



opwarmfase  
30 s



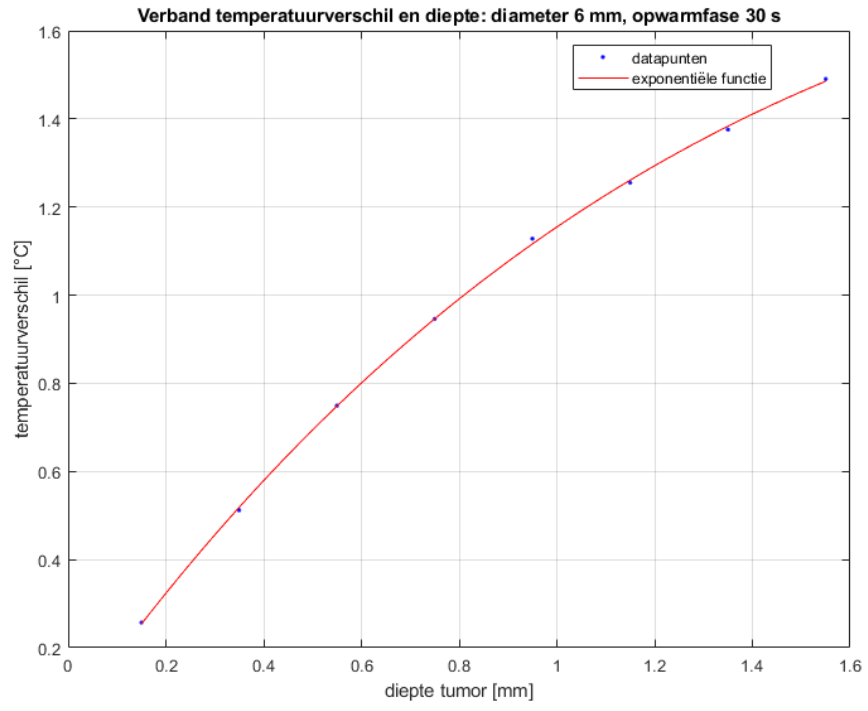
Appendix A: tabel 6

Groep 3

	<p>diameter 6 mm</p>																		
<p>afkoelfase 30 s</p>	<p style="text-align: center;"><b>Verband temperatuurverschil en diepte: diameter 6 mm, koelfase 30 s</b></p> <table border="1"> <caption>Data points for cooling phase (30 s)</caption> <thead> <tr> <th>diepte tumor [mm]</th> <th>temperatuurverschil [°C]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0.15</td><td>0.58</td></tr> <tr><td>0.35</td><td>0.95</td></tr> <tr><td>0.55</td><td>1.28</td></tr> <tr><td>0.75</td><td>1.55</td></tr> <tr><td>0.95</td><td>1.68</td></tr> <tr><td>1.15</td><td>1.85</td></tr> <tr><td>1.35</td><td>1.95</td></tr> <tr><td>1.55</td><td>2.05</td></tr> </tbody> </table>	diepte tumor [mm]	temperatuurverschil [°C]	0.15	0.58	0.35	0.95	0.55	1.28	0.75	1.55	0.95	1.68	1.15	1.85	1.35	1.95	1.55	2.05
diepte tumor [mm]	temperatuurverschil [°C]																		
0.15	0.58																		
0.35	0.95																		
0.55	1.28																		
0.75	1.55																		
0.95	1.68																		
1.15	1.85																		
1.35	1.95																		
1.55	2.05																		
<p>opwarmfase 10 s</p>	<p style="text-align: center;"><b>Verband temperatuurverschil en diepte: diameter 6 mm, opwarmfase 10 s</b></p> <table border="1"> <caption>Data points for heating phase (10 s)</caption> <thead> <tr> <th>diepte tumor [mm]</th> <th>temperatuurverschil [°C]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0.15</td><td>0.15</td></tr> <tr><td>0.35</td><td>0.35</td></tr> <tr><td>0.55</td><td>0.60</td></tr> <tr><td>0.75</td><td>0.85</td></tr> <tr><td>0.95</td><td>1.10</td></tr> <tr><td>1.15</td><td>1.25</td></tr> <tr><td>1.35</td><td>1.40</td></tr> <tr><td>1.55</td><td>1.50</td></tr> </tbody> </table>	diepte tumor [mm]	temperatuurverschil [°C]	0.15	0.15	0.35	0.35	0.55	0.60	0.75	0.85	0.95	1.10	1.15	1.25	1.35	1.40	1.55	1.50
diepte tumor [mm]	temperatuurverschil [°C]																		
0.15	0.15																		
0.35	0.35																		
0.55	0.60																		
0.75	0.85																		
0.95	1.10																		
1.15	1.25																		
1.35	1.40																		
1.55	1.50																		



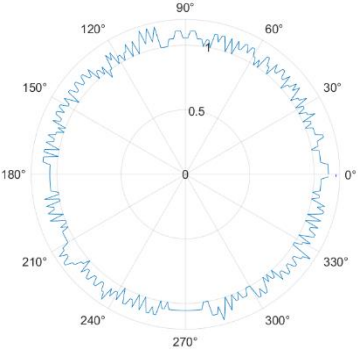
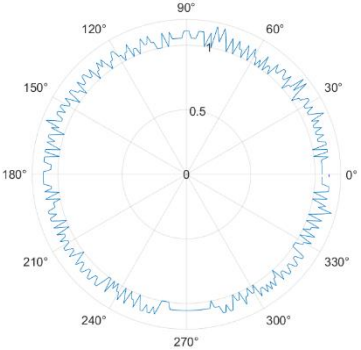
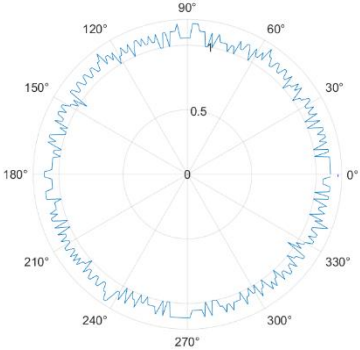
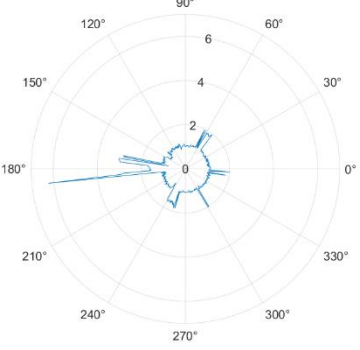
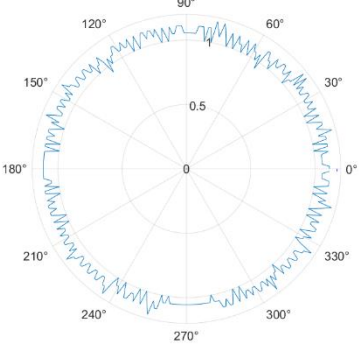
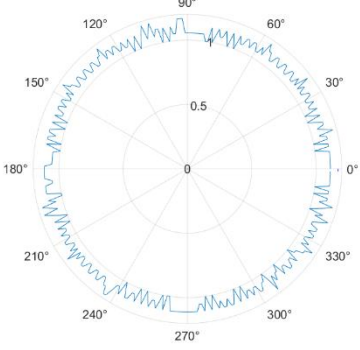
opwarmfase  
30 s

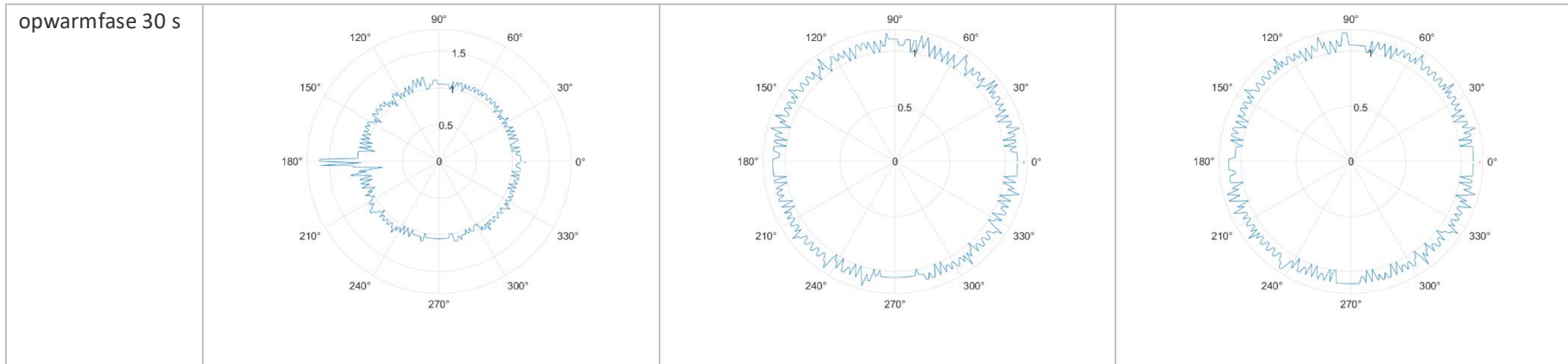


Appendix A: tabel 7

# Diameter van de tumor

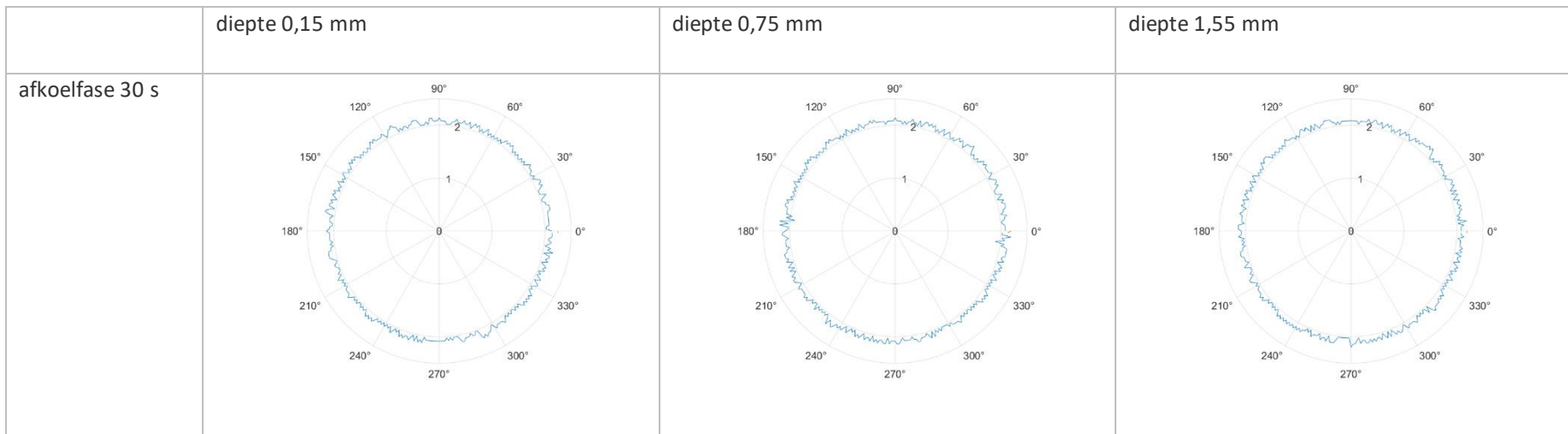
## Diameter 2 mm

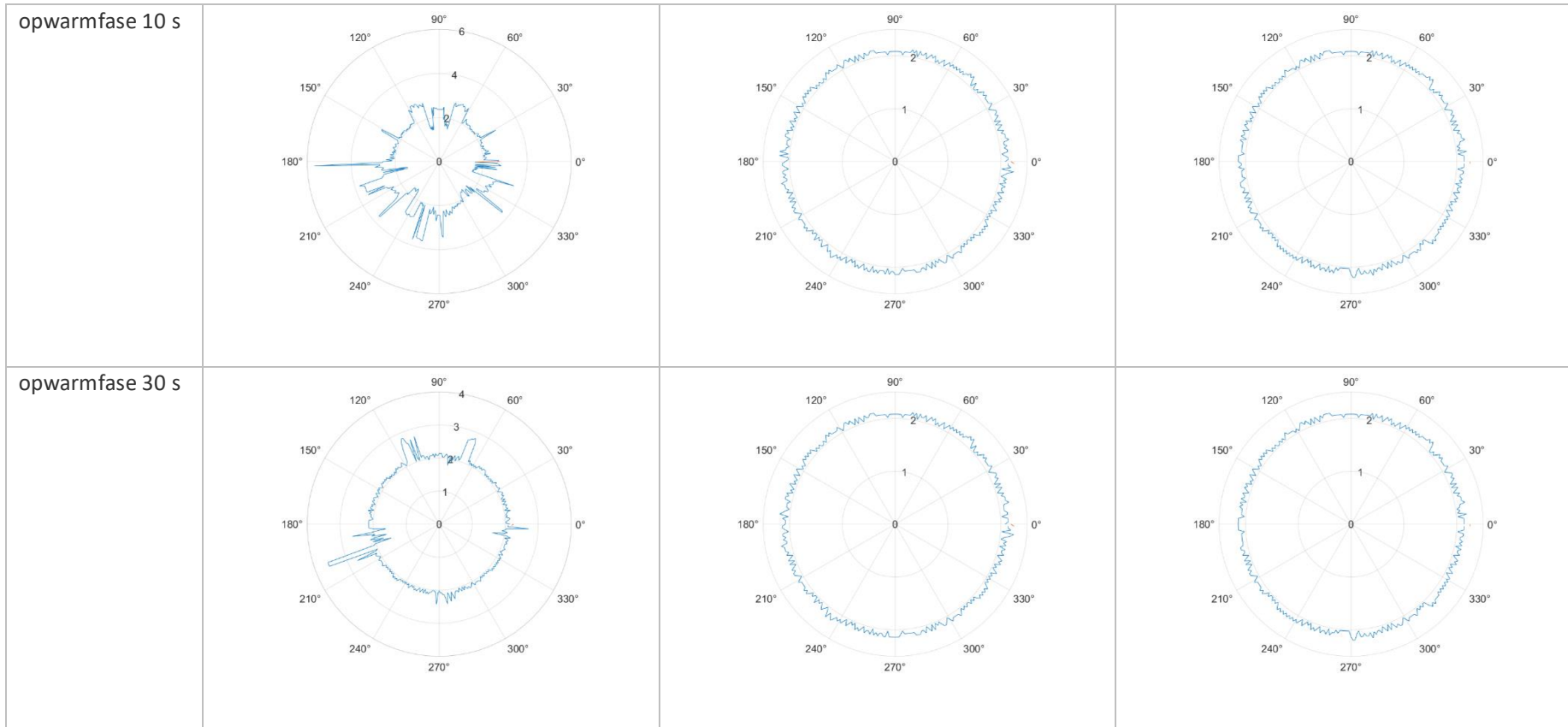
	diepte 0,15 mm	diepte 0,75 mm	diepte 1,55 mm
afkoelfase 30 s			
opwarmfase 10 s			



Appendix A: tabel 8

**Diameter 4 mm**



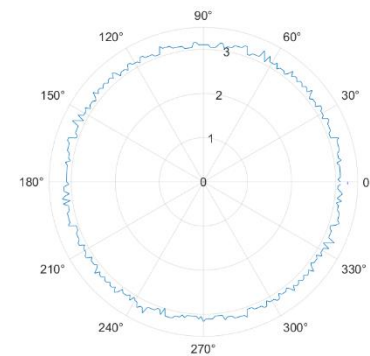
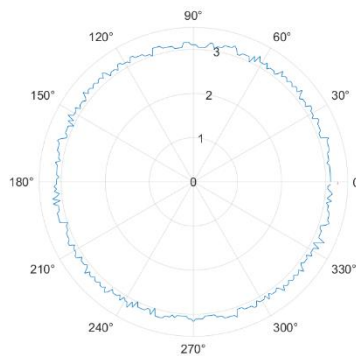
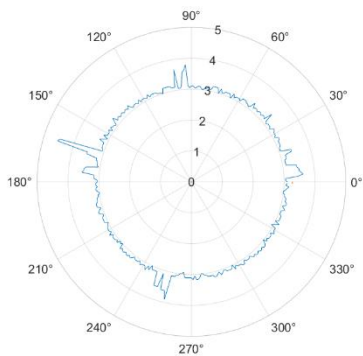


**Appendix A: tabel 9**

**Diameter 6 mm**

	diepte 0,15 mm	diepte 0,75 mm	diepte 1,55 mm
afkoelfase 30 s			
opwarmfase 10 s			

opwarmfase 30 s

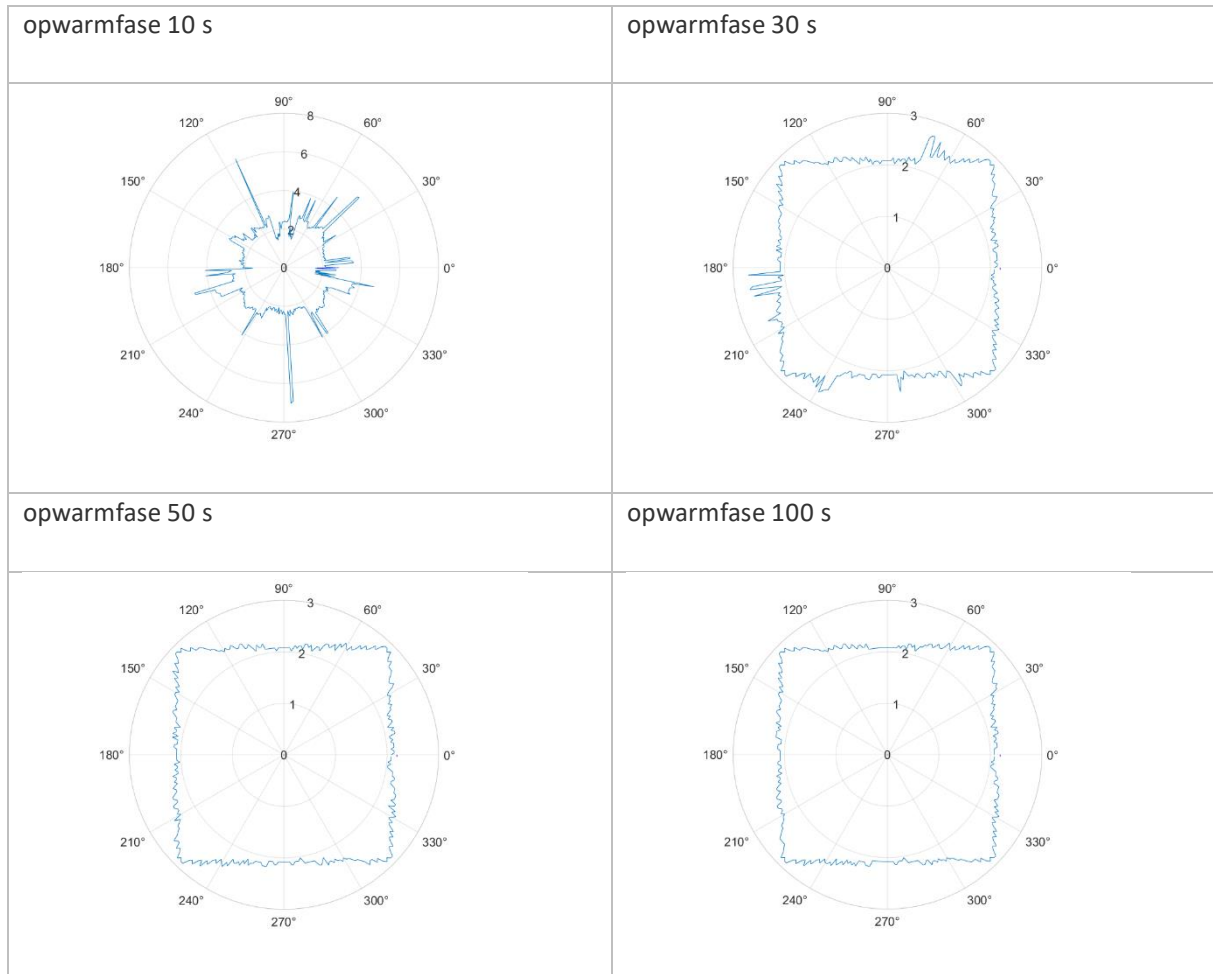


Appendix A: tabel 10

# Vorm van de tumor

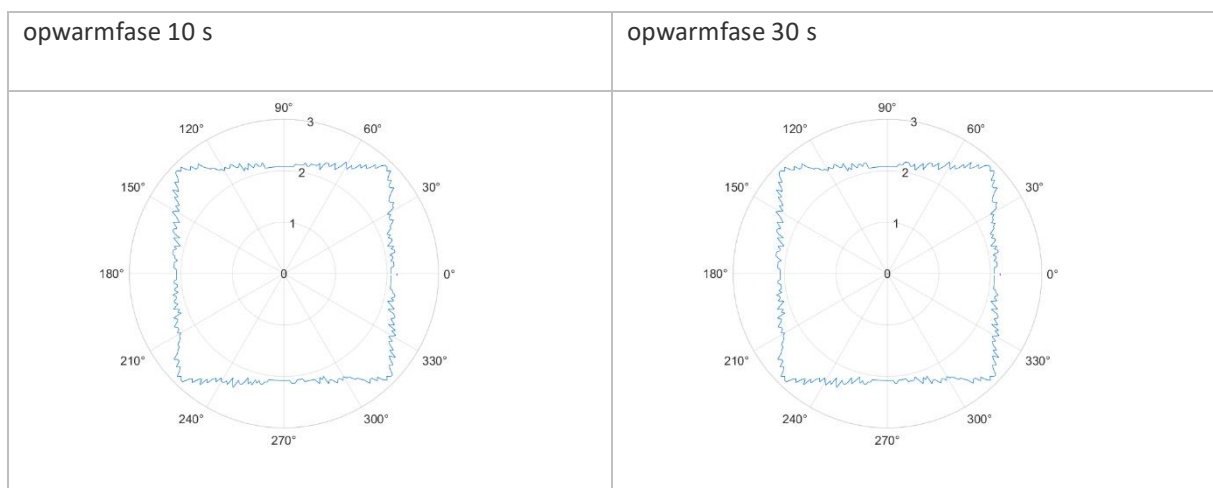
## Vierkant

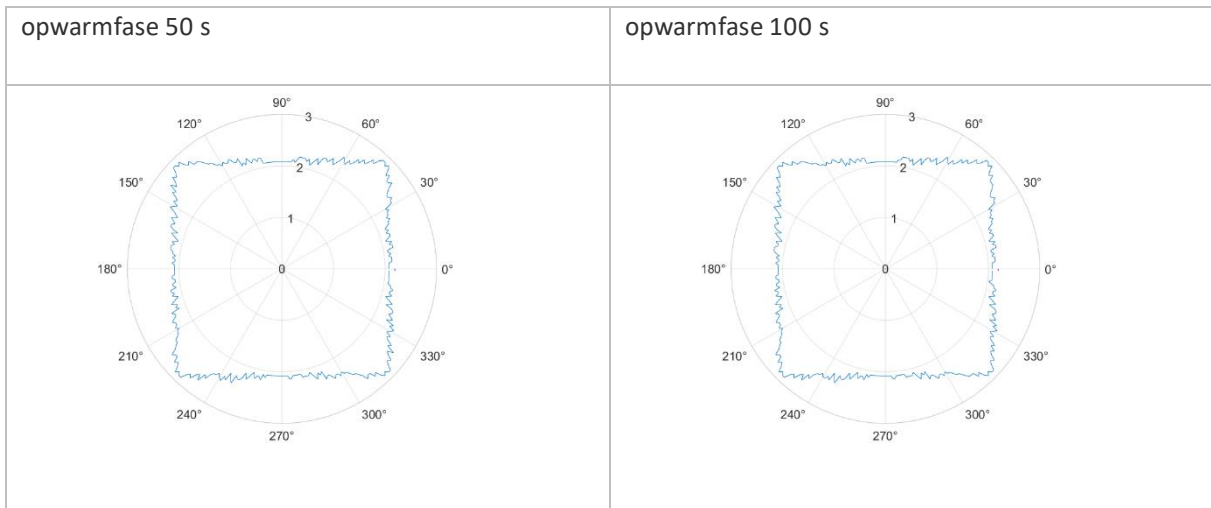
Diepte 0,15 mm



Appendix A: tabel 11

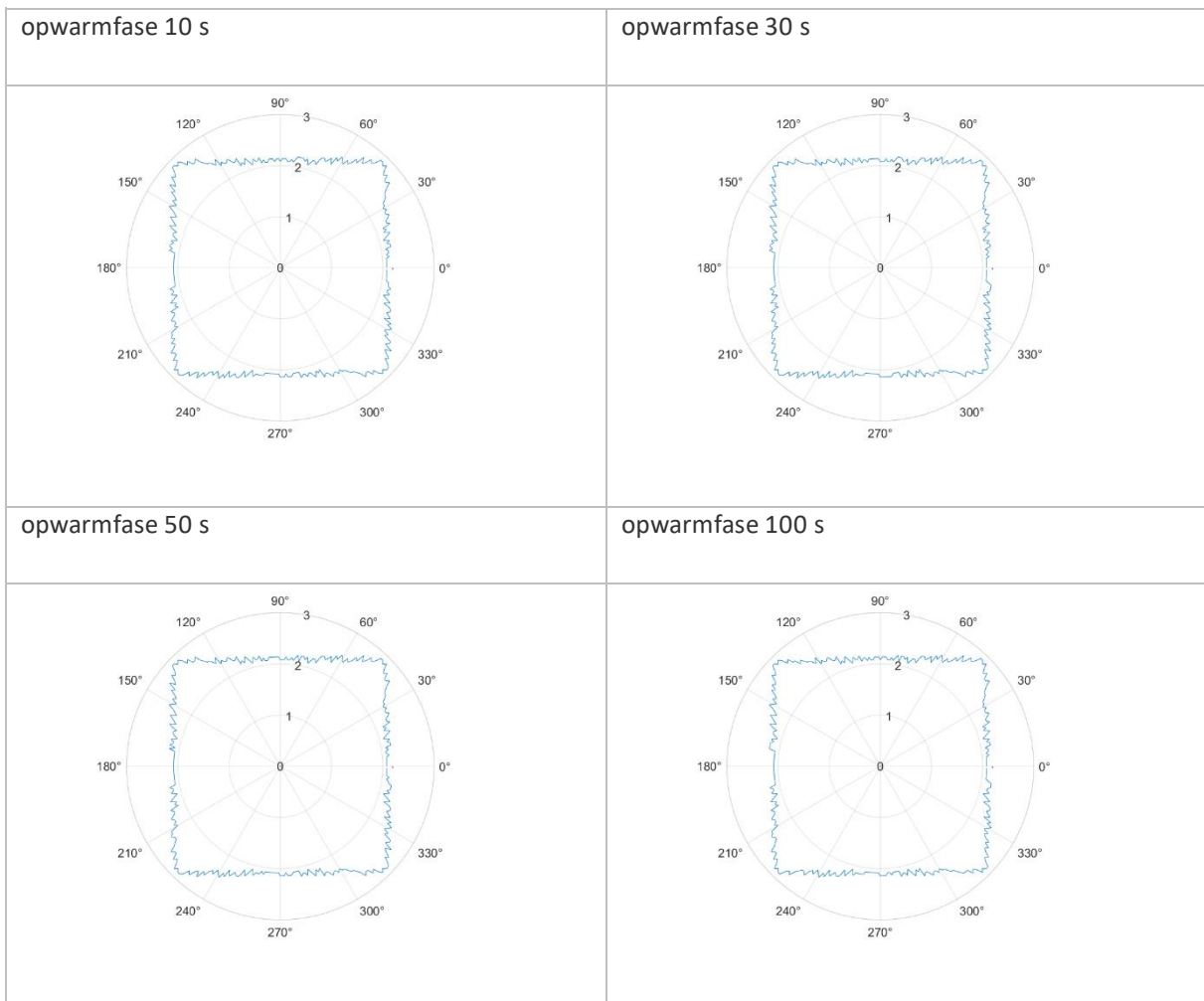
Diepte 0,75 mm





Appendix A: tabel 12

Diepte 1,55 mm

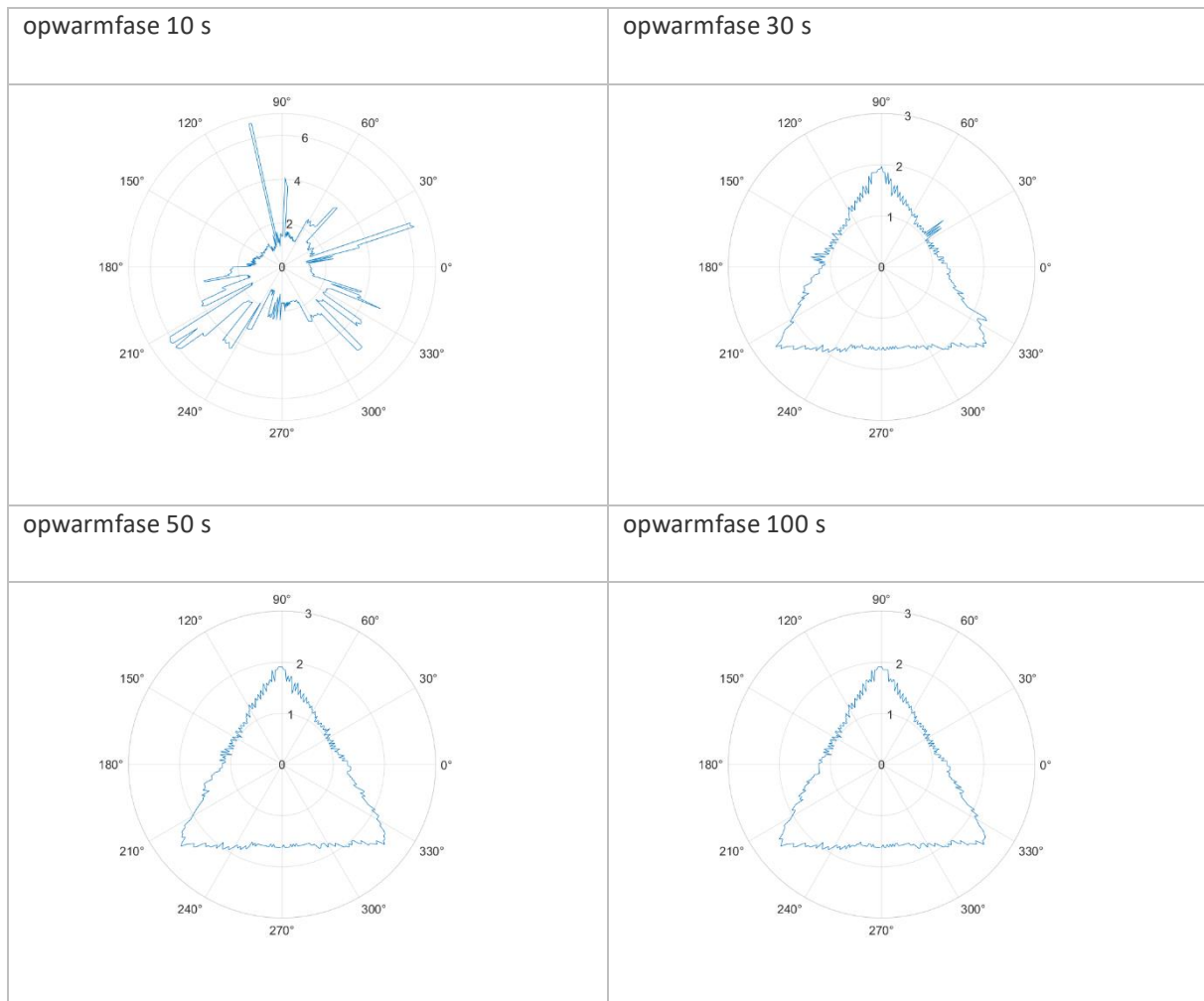


Appendix A: tabel 13



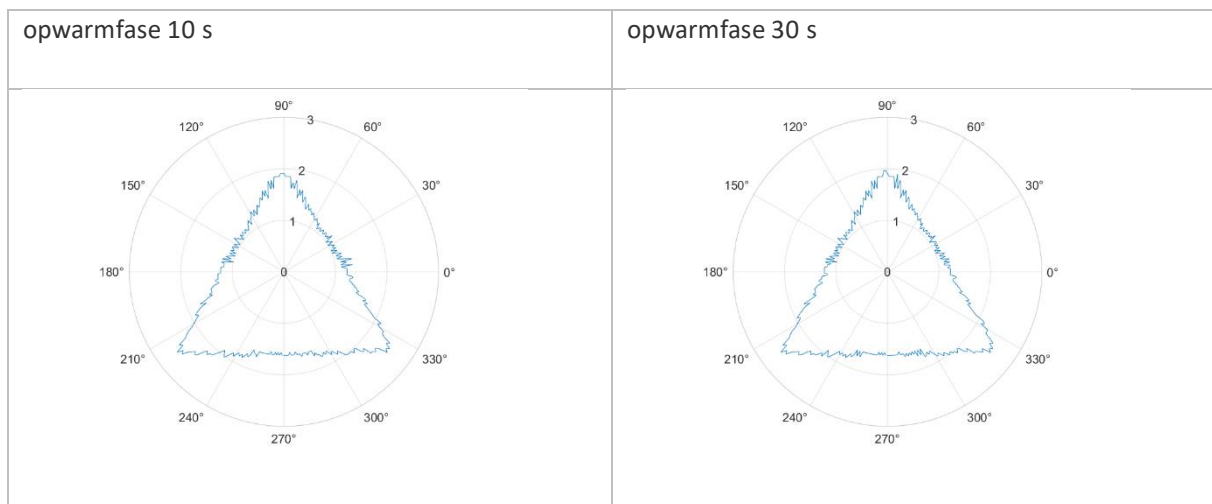
## Driehoek

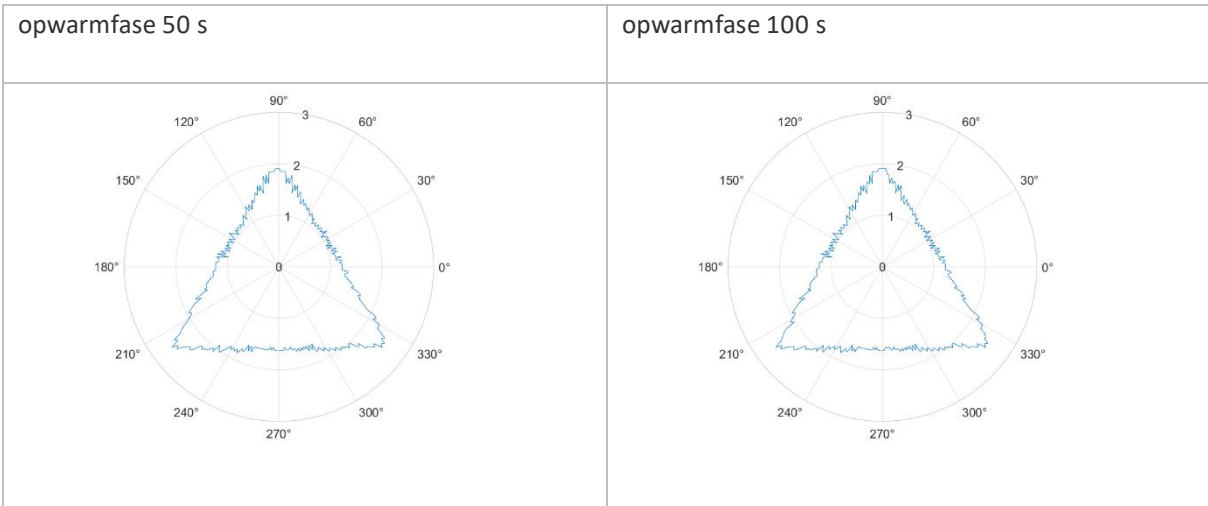
Diepte 0,15 mm



Appendix A: tabel 14

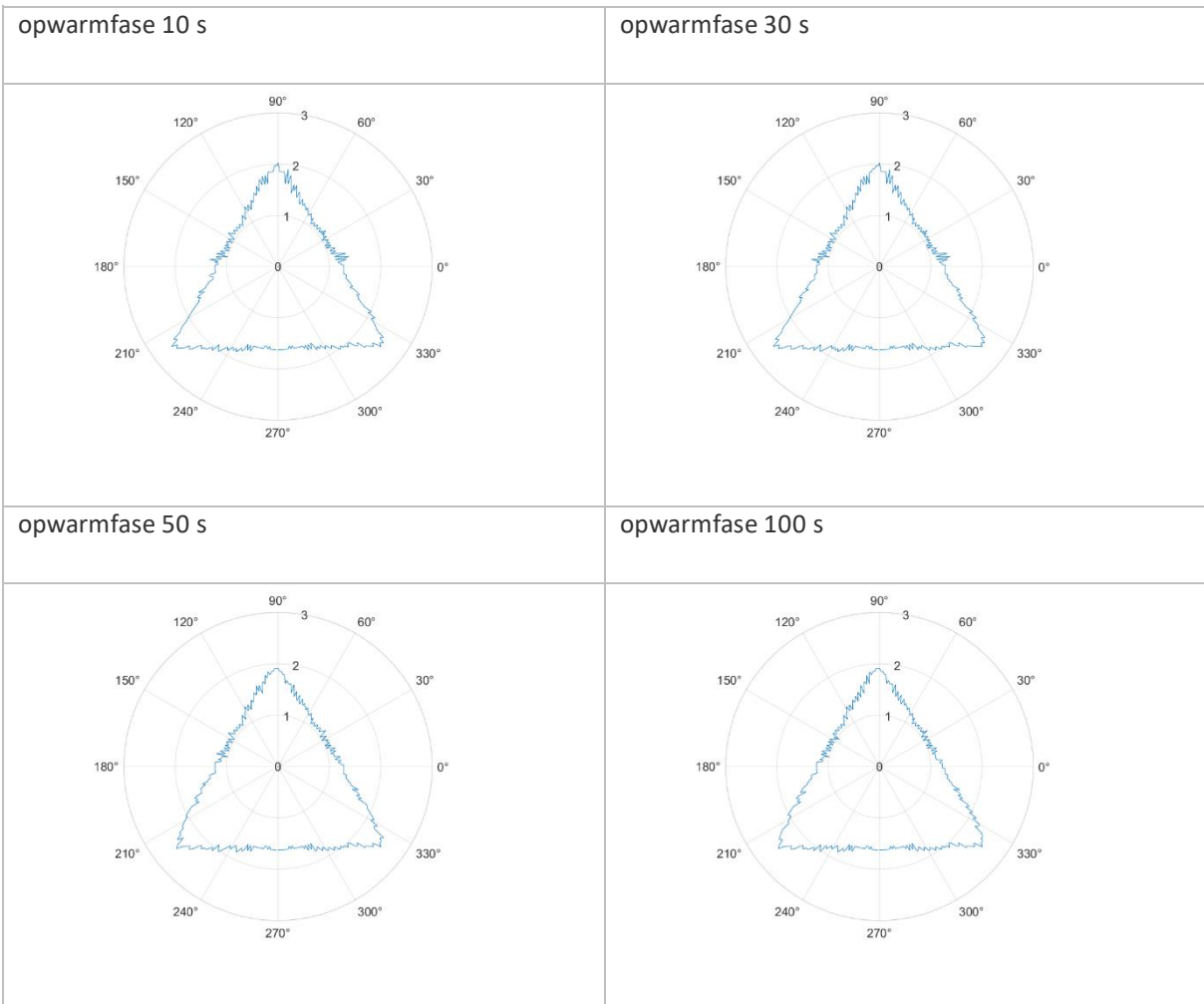
Diepte 0,75 mm





Appendix A: tabel 15

Diepte 1,55 mm



Appendix A: tabel 16

# Onderhuidse vorm van de tumor

## Onderhuidse vorm 1

Diepte 0,75 mm

	afkoelfase 30 s	opwarmfase 50 s
begin- diepte 0,15 mm		
begin- diepte 0,35 mm		
begin- diepte 0,55 mm		

Appendix A: tabel 17

**Diepte 1,55 mm**

	afkoelfase 30 s	opwarmfase 50 s
begin- diepte 0,15 mm		
begin- diepte 0,35 mm		
begin- diepte 0,55 mm		

**Appendix A: tabel 18**

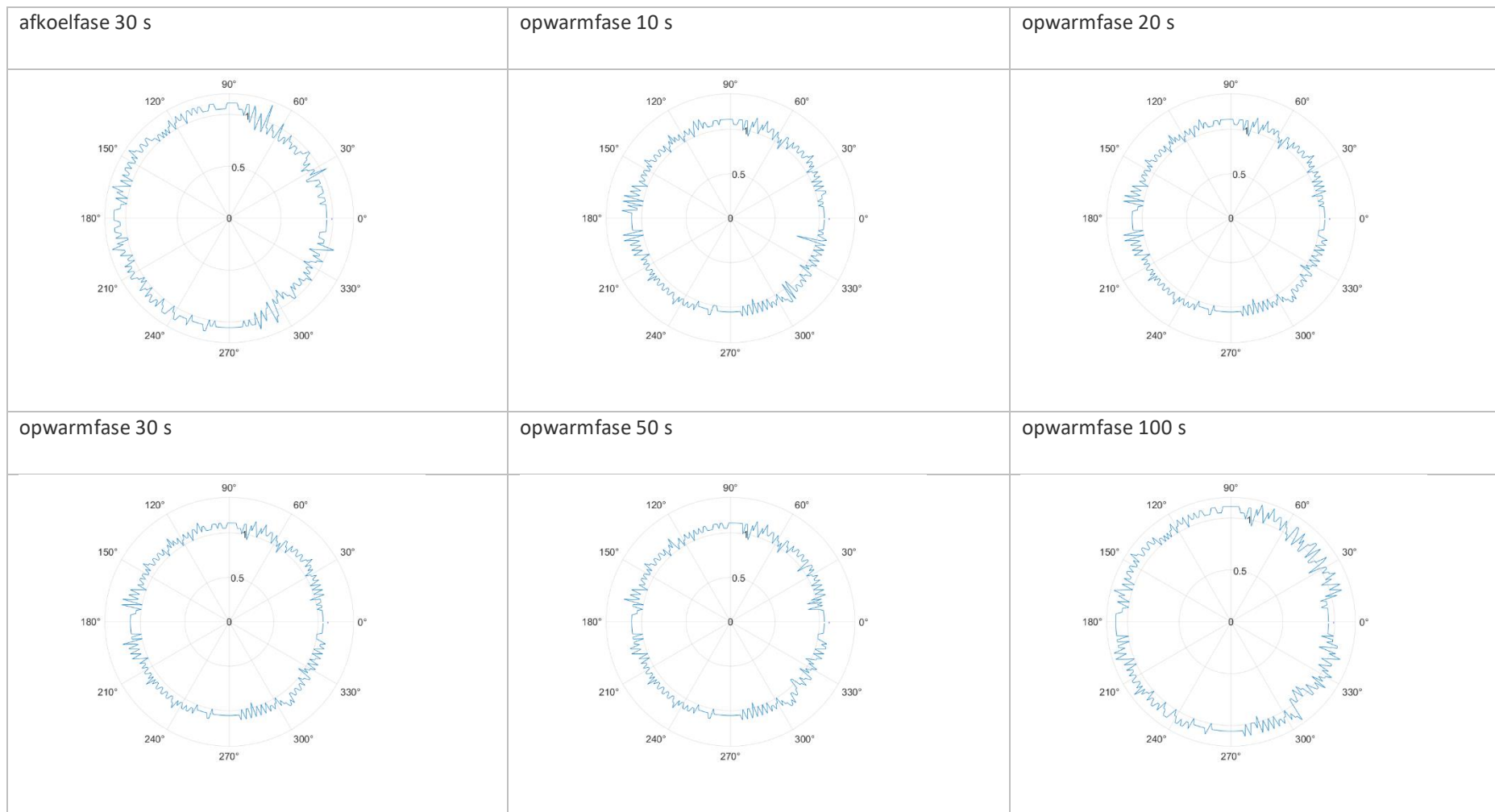
## Onderhuidse vorm 2

Diepte 0,15 mm



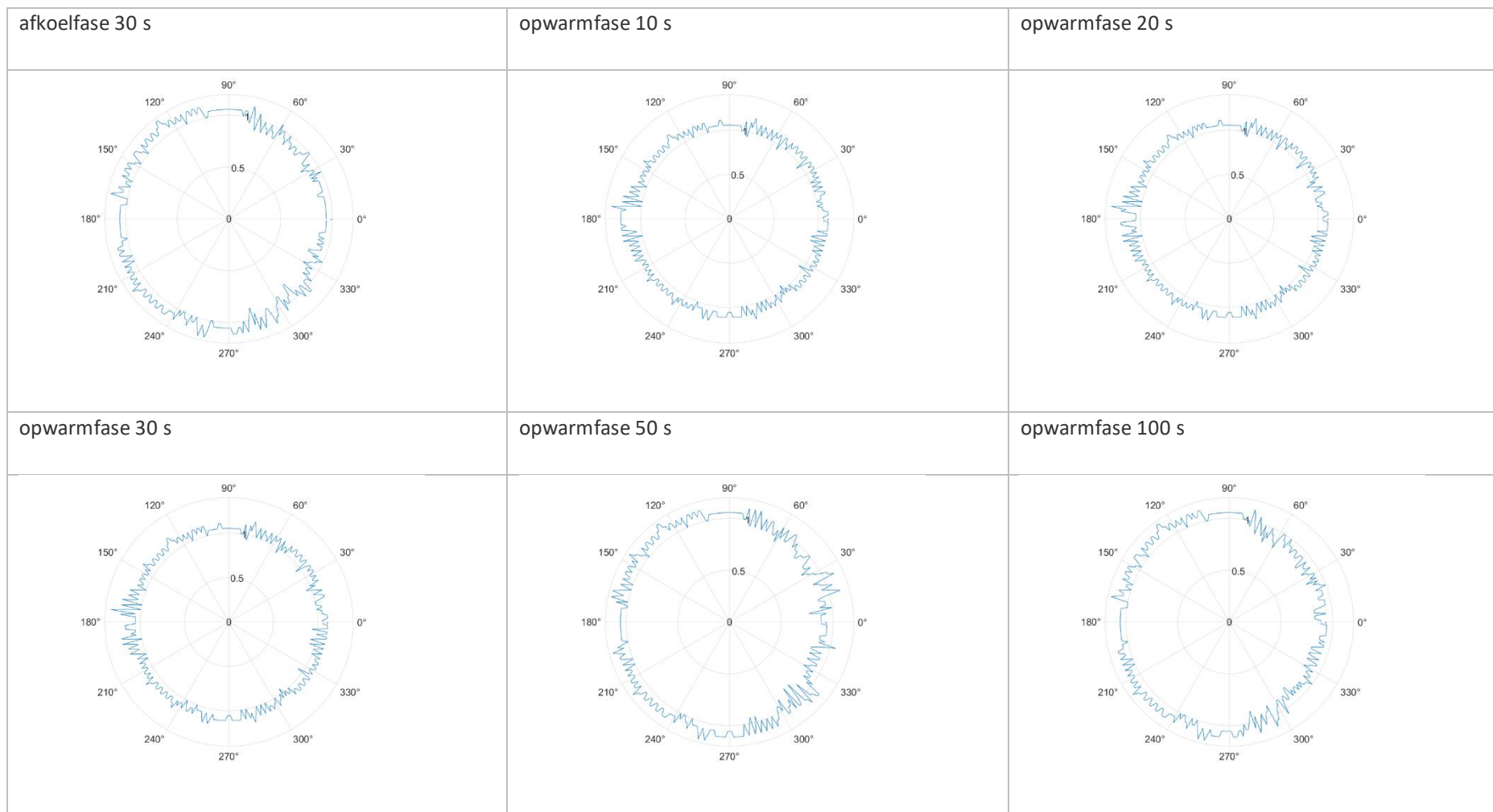
Appendix A: tabel 19

**Diepte 0,75 mm**



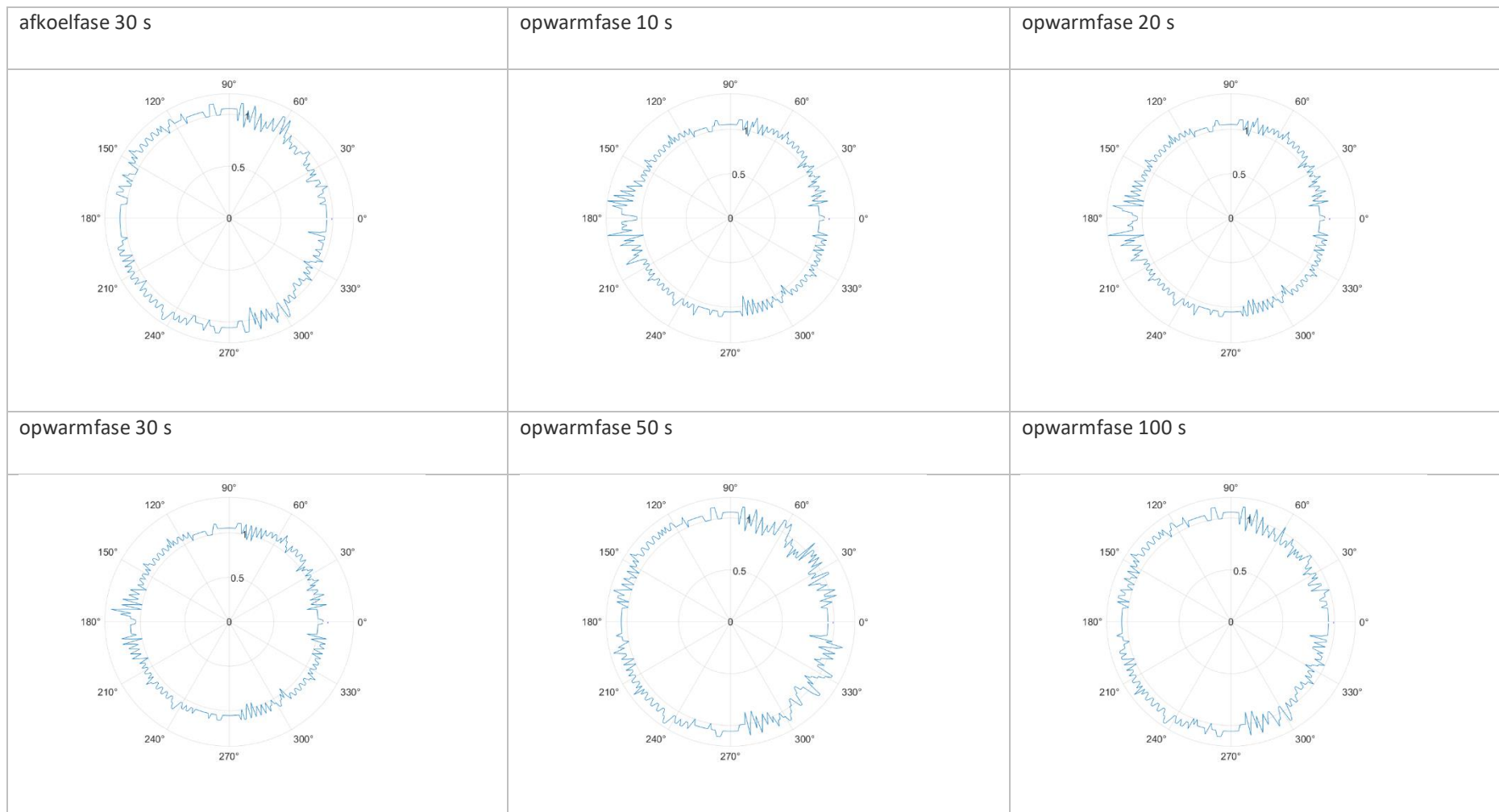
**Appendix A: tabel 20**

**Diepte 1,15 mm**



**Appendix A: tabel 21**

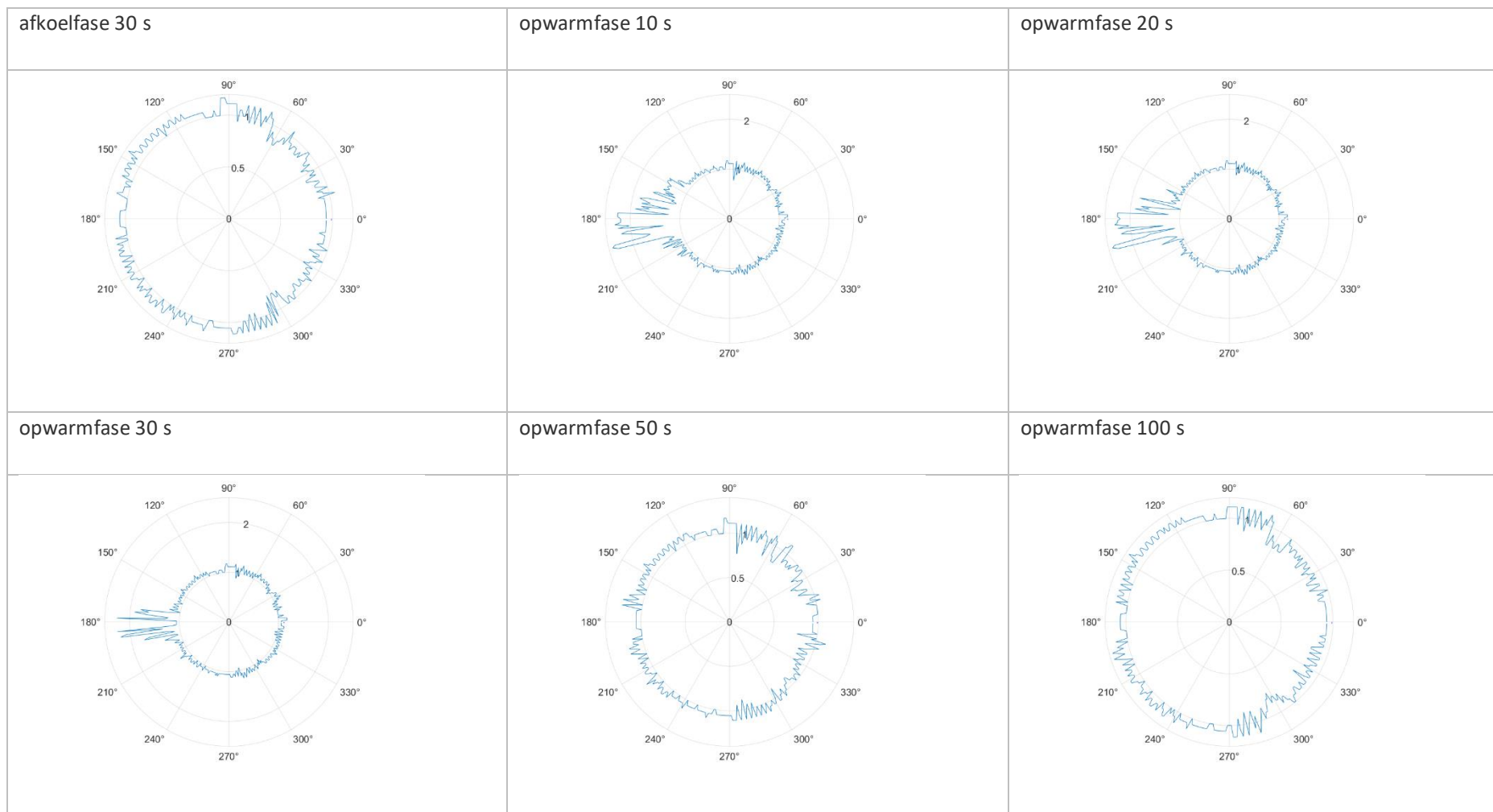
**Diepte 1,55 mm**



**Appendix A: tabel 22**

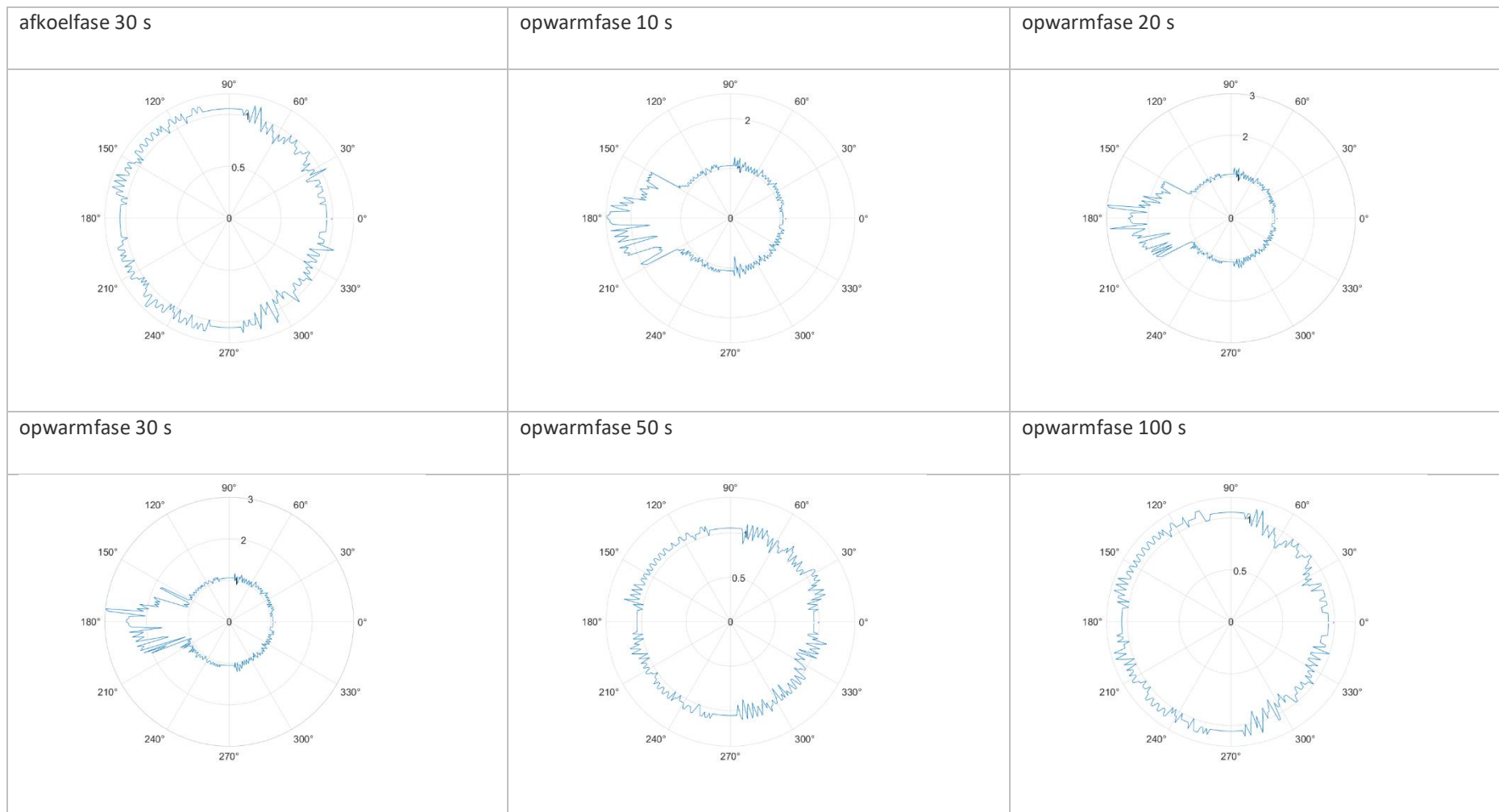


**Diepte 2,15 mm**



**Appendix A: tabel 23**

**Diepte 2,65 mm**



**Appendix A: tabel 24**