

Université du Québec en Outaouais

Département d'informatique et d'ingénierie.

Étude et développement d'un système de dosimétrie lors du traitement thermique des tissus biologiques cancérogènes

Par

M'hamed Nour

**Thèse présentée à l'UQO
Pour l'obtention du grade de**

PHILOSOPHIAE DOCTOR (Ph.D)

FORMAT Thèse par articles

En sciences et technologie de l'information

© Mhamed Nour, 2018

Sommaire

Le défi actuel dans le traitement thermique de cancer par laser est de trouver la bonne dose d'exposition dépendamment des propriétés du tissu, la puissance du laser et du temps d'exposition. Un autre défi est d'éviter le débordement de cette chaleur qui peut atteindre le tissu sain ce qui entraîne une dépendance aussi de la position du laser (point de tir). De plus, le défi est de trouver le temps optimal de tir pour garantir la mort des tissus cancérogènes ?

Afin de répondre à ce besoin, l'objectif de cette thèse est de proposer un cadre général de dosimétrie thermique sur une même Plateforme. Ce cadre comprend toutes les étapes du traitement des tissus cancérogènes avec l'effet thermique réalisé par l'interaction de laser, et ce depuis le diagnostic du patient jusqu' à la fermeture du dossier. Un algorithme de contrôle de la dosimétrie sera à la base d'un outil d'aide à la décision (planification de la dosimétrie thermique), celui-ci a comme objectif d'aider le médecin à planifier efficacement la dosimétrie thermique. Une nouvelle approche est proposée ainsi qu'une procédure automatique de dosimétrie thermique sans effets secondaires grâce à des senseurs thermiques virtuels (éliminer l'échauffement inutile de tissus sains à la frontière entre les tissus sains et cancérogènes) et un algorithme de prévision des dommages thermiques sur les tissus biologiques. Dans cette thèse, une application est proposée, elle reçoit les requêtes de traitement en termes de puissance du laser et le temps d'exposition. Après évaluation et analyse, cette application nous propose les prédictions de la diffusion thermique et aussi vérifier si on peut procéder sans affecter le tissu sain ou on doit faire des changements vis-à-vis des valeurs de la puissance du laser et de la durée de la thérapie.

Après la sélection des scénarios de dosimétrie (puissance laser et train d'impulsions) et l'obtention du meilleur plan de dosimétrie thermique, l'application donne comme résultat un meilleur plan de dosimétrie. Ce plan sera un outil d'aide à la planification de la dosimétrie thermique thérapeutique et aussi comme base d'une dosimétrie automatique.

Mots clés: Laser, modèle mathématique, dosimétrie thermique, tissus cancérogènes, effet thermique, l'outil d'aide à la décision, effets secondaires, dommages thermiques.

Summary

The current challenge in laser cancer heat treatment is to find the right dose of exposure depending on the properties of the tissue, the laser power and the exposure time. Another challenge is to avoid the overflow of this heat that can reach the healthy tissue which also causes dependence on the position of the laser (shooting point). In addition, the challenge is to find the optimal firing time to guarantee the death of carcinogenic tissues?

In order to meet this need, the aim of this thesis is to propose a general thermal dosimetry framework on the same platform. This framework includes all the stages of the treatment of carcinogenic tissues with the thermal effect realized by the laser interaction, and this since the diagnosis of the patient until the closure of the file. A dosimetry control algorithm will form the basis of a decision support tool (thermal dosimetry planning), which aims to help the physician plan effective thermal dosimetry. A new approach is proposed as well as an automatic thermal dosimetry procedure with no side effects thanks to virtual thermal sensors (eliminating the unnecessary heating of healthy tissue at the border between healthy and carcinogenic tissues) and a thermal damage prediction algorithm on biological tissues. In this thesis, an application is proposed, it receives the processing requests in terms of laser power and exposure time. After evaluation and analysis, this application proposes us the predictions of the thermal diffusion and also to verify if it is possible to proceed without affecting the healthy tissue or one must make changes with respect to the values of the power of the laser and the duration of the laser exposure.

After selecting the dosimetry scenarios (laser power and exposure time) and obtaining the best thermal dosimetry plan, the application results in a better dosimetry plan. This plan will be a tool for planning therapeutic thermal dosimetry and also as a basis for automatic dosimetry.

Key words: Laser, mathematical model, thermal dosimetry, carcinogenic tissues, thermal effect, decision support tool, side effects, thermal damage.

Dédicace

*À mon père Mohamed, à ma mère Khadouj qui a pu me transférer sa soif du savoir
À mon beau père et ami Ahmed, à ma belle-mère Habiba*

*À mes sœurs et leurs enfants : Fatiha, Hafida, Fatima et Samiha
À mes frères et leurs enfants : Abdelouahed et Hichame*

*À mes belles sœurs et leurs enfants : Cherif, Naima, Zakia, Karima, Najia, Laila et Majda
À ma belle-sœur Widad et ses enfants, ton courage et patience ont été une grande inspiration*

À mes beaux-frères et leurs enfants : Hamid, Boubker, Said et Mohamed

*À ma femme Assia d'avoir toujours donner priorité à son ménage, ta patience a donné fruit
À mes enfants Youssef, Maryam et Zineb, c'est votre tour maintenant*

À toute ma famille et toute ma belle famille

À tous mes ami(e)s à travers le monde

À titre de reconnaissance, d'amour et d'affection

Remerciements

Je remercie le Professeur **Ahmed Lakhssassi** directeur du Laboratoire LIMA (Laboratoire d'Ingénierie des Microsystèmes Avancés), pour son encadrement efficace, ses conseils, le soutien moral et assistance qui m'ont permis de délivrer cette thèse.

Je remercie aussi mes co-directeurs **Mohammed Bougataya** et **Emmanuel Kengne** pour leur aide, conseils, et support durant ces dernières années.

Je remercie le Directeur et Professeur **Michel Gendreau** pour les longues réunions à polytechnique.

Un grand merci à mon ancien manager au travail **Tayeb Mesbah** pour son aide durant toute la période de thèse. Un grand merci à mes amis étudiants du laboratoire LIMA et spécialement **Aziz Oukaira**. Un grand merci à mes amis **Noureddine Touimi** et **Youssef Hachouch** pour leur aide durant la rédaction de cette thèse.

Je remercie aussi tous les membres du jury d'avoir accepté cette noble mission d'arbitrer cette thèse.

Table de Matière

1. INTRODUCTION	12
1.1 Motivations de la thèse.	14
1.2. Traitement thermique au laser	15
1.3. Interaction lasers et milieu biologique	15
1.3.1 Propriétés des tissus	15
1.3.1.1 Propriétés thermiques	15
1.3.1.2 Propriétés optiques	16
1.3.1.3 Interaction laser-tissu	16
1.4. Les Étapes de la modélisation du transfert de chaleur	17
1.4.1 Étape optique : Création de la source de chaleur	17
1.4.2 Étape thermique : génération des gradients de température	17
1.4.3 Étape de création d'un dommage tissulaire: dénaturation thermique	18
1.5. Effet thermique réalisé par l'interaction laser/tissu biologique	18
1.6. Traitement thermique des tumeurs cérébrales	20
1.7. Mécanismes des échanges thermiques	23
1.7.1 Mécanismes des échanges thermiques tissulaires	23
1.7.2 Bilan énergétique tissulaire	24
1.7.3 Énergies aux limites du tissu	24
1.8. La modélisation du transport de la chaleur dans la littérature	25
1.8.1 Modèles continus	25
1.8.2 Le modèle Chen et Holmes.	27
1.8.3 Le modèle Weinbaum et Jiji.	27
1.8.4 Le modèle Weinbaum, Jiji et Lemons	28
1.8.5 Baish et al	29
1.8.6 Autres	29
1.8.7 Modèle de perfusion dirigée	30
1.8.8 Modèles de conductivité efficaces	30
1.8.9 Les modèles vasculaires	30
1.8.9.1 Les modèles vasculaires unidirectionnels	30
1.8.9.2 Les modèles vasculaires contre-courants	31
1.8.9.3 Les modèles vasculaires large-petit-large	31
1.9 Établissement de l'équation différentielle de la Conductivité	32
1.9.1 L'équation de conductivité	32
1.9.2 L'équation de bio-chaleur	33

1.10. La Perfusion sanguine	33
1.11. Le dommage thermique	34
1.12. La fonction Source ; répartition de la lumière dans les tissus	35
1.13 Approche.	36
1.14 Contribution théorique	38
1.15 Contribution matérielle	39
1.16 Originalité de la thèse	40
1.17 Objectifs et organisation de la thèse	41
1.18. Conclusions et futurs travaux	56
2 Cadre du transfert de bio-chaleur pour le traitement laser / cancer	57
3 Optimisation de la planification du traitement laser / cancer et du contrôle de dosimétrie thermique	73
4 Utilisation de contrôleurs Bang-Bang pour optimiser le traitement des tumeurs cérébrales	89
5 Modélisation de la thérapie thermique au laser dans le traitement des tumeurs cérébrales	103
6 Analyse de la modélisation des dommages thermiques et validation lors du traitement des tumeurs tissulaires	115
7 Thérapie thermique automatique interstitielle au laser pour la chirurgie assistée par robot	131
8 Automatic Laser Interstitial Thermal Therapy for Robot-Assisted Surgery: Implementation ...	142
Références.	158

Liste des Figures

Figure 1 : Frontière entre dommage réversible et irréversible en fonction de la température et du temps	18
Figure 2: Actions de la chaleur sur les constituants tissulaires en fonction de la température et du temps	19
Figure 3. Une capture d'écran initial montrant les trois zones de traitement qui sont affichées pour le traitement ainsi que l'effet du traitement cumulatif effet laser progresse [1].....	21
Figure 4. Bobines de tête IRM spécialement conçus pour permettre l'accès pour le traitement thérapie thermique Laser interstitiel [1].....	21
Figure 5. AXiis cadre stéréotaxique miniature avec boule réglable et central utilisé pour cibler le laser de stabilisation de NeuroBlate [1].	22
Figure 6. Sonde de distribution de laser. (A) La sonde laser. (B) Une vue rapprochée de la couverture de la sonde protective au sein de ses serveurs (C) Faisceau laser (D) montre le LED laser	22
Figure 7. Forme de tissu cylindrique utilisée dans les modèles vasculaires unidirectionnels	31
Figure 8. Forme de tissu cylindrique utilisée dans les modèles vasculaires large-petit-large	31
Figure 9. Différentes composants de l'outil logiciel de prévision du dommage thermique.	40
Figure 10 Modèle abstrait pour simuler des processus hémodynamiques à l'intérieur du cerveau humain. (Modèle étendu pour inclure les deux hémisphères).	43
Figure 11. Température pendant 15 secondes à la surface du tissu cérébral.	44
Figure 12. Volume : Fraction du tissu nécrotique, lissage.....	44
Figure 13. Etat du réchauffeur pendant la simulation.	45
Figure 14. <i>Température maximale (degC) du tissu aux points du capteur</i>	45
Figure 15. Graphe Volume pour Power = 10 W.	50
Figure 16. Graphe Volume pour Power = 20 W.	51
Figure 17. Graphe Volume pour Power = 28 W	51
Figure 18. Graphique de volume avec alimentation à 32 W.....	51
Figure 19. Afficher les résultats de la simulation du code VHDL.....	52
Figure 20. Ablation laser forme une sphère à partir du laser LED. (Système NeuroBlate).	53
Figure 21. Vue d'ensemble du système. Le planificateur s'appuie sur le simulateur FEM. A chaque point de tir du laser, le planificateur appellera la FEM.....	54
Figure 22. Vue générale du processus automatique.....	55

Liste des tableaux

Tableau 1. Effets thermiques en fonction de la température et du temps.	19
Tableau 2 Importance des modes de transport thermique dans les composantes typiques des systèmes bio thermiques.	25
Tableau 3 Étapes du l'approche général de dosimétrie.....	42
Tableau 4. Formulation de la fonction volume du dommage pour chaque valeur du Power.	50
Tableau 5. Rayon de la sphère pour un Power =20 W.....	51

Liste des abréviations et sigles

MRI	Imagerie par Résonance Magnétique
MEMS	Micro- Electro-Mechanicals System
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LITT	Laser Interstitial Thermal Therapy
YAG	Le laser Néodyme YAG est un exemple de laser solide
CO2	Le laser CO2 est un exemple de laser à gaz
TDT	Image thermique dommages-seuil
LDP	La sonde de livraison laser NeuroBlate
DLP	Sonde directionnelle laser

Liste des symboles

- (K) La conductivité thermique est exprimée en watt par mètre-kelvin,
($W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$)
- (α) La diffusivité thermique est exprimée en mètre carré par seconde
($m^2 \cdot s^{-1}$)
- (θ) La divergence d'un faisceau laser
- (λ) La longueur d'onde du faisceau laser exprimée en micromètre
- (d) Le diamètre du laser est exprimé en micro millimètre
- (R) Le facteur de proportionnalité égale à 1.22
- (θ) La divergence théorique est exprimé en milli-radium (mrad)

1. INTRODUCTION

Selon Statistique Canada (maladie cancéreuse au Canada), un canadien sur deux sera atteint d'un cancer durant sa vie avec un décès de 25%, si le tabac disparaît, la mortalité par le cancer sera réduite de 30%. Selon la Société canadienne du cancer, Il y'aura de plus en plus de cas, on estime que 206 200 nouveaux cas de cancer avec 80 800 décès surviendront au Canada en 2017. Il est donc important d'investir dans la recherche de traitements thérapeutiques.

Le traitement thérapeutique du cancer reste le grand défi de la médecine moderne. Plusieurs formes de cancer existent et aussi plusieurs stratégies de traitement existent. Le LITT (Laser Interstitial Thermal Therapy) est le traitement laser du cancer de cerveau le plus utilisé présentement mais cette technique présente des limites.

L'effet thermique souhaité (utilisé principalement en thérapeutique) consiste à l'absorption d'énergie par les tissus biologiques cancérogènes. Leur dégradation est dépendante de la durée et de l'intensité du laser lors du traitement, ce qui va entraîner une hyperthermie, coagulation ou volatilisation selon la température cible.

À cause du très faible nombre possible des sondes de mesure de températures qui peuvent être connectées aux patients, et vu que les patients ont une tolérance réduite, les mesures discrètes ainsi réalisées ne fournissent pas une connaissance complète de la distribution de la chaleur. Ceci provoque un mauvais contrôle de la distribution de chaleur lors du traitement des tissus cancéreux à l'aide du laser ou par autres moyens de chauffage, entraînant ainsi la mort ou la détérioration des cellules saines entourant le tissu cancéreux (il peut aussi arriver que la quantité de chaleur déposée soit insuffisante pour la destruction complète des cellules cancérogènes). Cependant, présentement la seule méthode qui peut donner une mesure globale non-invasive utilise des images comme l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) permet d'avoir une image chaque huit secondes seulement (la diffusion thermique converge rapidement ce qui rend le délai de 8 secondes injustifiable). Ceci est non suffisant pour ajuster la dose de chaleur puisque les tissus biologiques possèdent une importante inertie thermique. Cela se traduit par la continuité de la diffusion thermique malgré l'arrêt de la dose de puissance. Une attention particulière est nécessaire pour ne pas effectuer des dommages thermiques aux tissus sains avoisinant la tumeur cancérogène [34-36].

Le défi actuel dans le traitement thermique thérapeutique du cancer par le laser ou autres techniques est de trouver la bonne dose de chaleur après exposition au laser et cela dépendamment des propriétés du tissu, la puissance du laser et du temps d'exposition. Un autre défi est d'éviter le débordement de

cette chaleur qui peut atteindre le tissu sain ce qui entraîne une dépendance aussi de la position du laser (point de tir). De plus un point important, est lié temps de tir pour garantir la mort des tissus cancérogènes.

Dans cette thèse, nous allons se limiter à la technique de chauffage par Laser pour prédire les dommages causés aux tissus biologiques cancérogènes lors d'un traitement thérapeutique. Afin d'optimiser l'effet thérapeutique tout en minimisant les effets secondaires, il est souhaitable d'avoir un modèle mathématique qui définisse la distribution de la chaleur et le dommage causé aux tissus biologiques cancérogènes lors d'un traitement au laser. Les résultats d'un traitement peuvent alors être évalués grâce aux prévisions du modèle. Ils peuvent aussi être utilisés pour étudier les paramètres de la dosimétrie afin de caractériser la stabilité des paramètres du traitement. De nouvelles stratégies de traitement peuvent alors être évaluées.

La complexité de ce projet provient du fait que la géométrie du tissu utilisé durant les simulations est éloignée de la géométrie réelle, (celle-ci doit être prise à partir des images MRI). Les propriétés optiques et thermiques doivent aussi être utilisées à partir de données réelles, il faut aussi prendre en considération le changement de ses propriétés thermiques et optiques durant le traitement thermique. Le modèle mathématique doit prendre en compte un traitement de très courte durée de l'ordre de quelques secondes. La complexité de modélisation des fonctions d'absorption lors du contact avec le faisceau provenant des sources laser ainsi que les conditions aux limites et conditions initiales peuvent changer au cours du traitement.

Malheureusement, certains outils proposés dans la littérature ne prennent pas en considération tous ces aspects du traitement thermique, ce qui les rend irréalistes ou inappropriés. Il manque aussi l'aspect validation de ces outils avec des traitements thermiques réels.

Cependant, un outil logiciel d'aide à la décision est nécessaire pour aider le médecin à prédire la distribution de la chaleur et le dommage thermique causé par le traitement afin de délimiter la zone de traitement et à planifier la dosimétrie. De plus, cet outil sera très utile afin d'améliorer la qualité de soin thérapeutique en oncologie.

Dans cette thèse, une approche de planification de la dosimétrie est proposée après une validation des résultats avec des données réelles extraites de traitement thérapeutique réelles dans la littérature (article analyse de la modélisation des dommages thermiques et validation lors du traitement des tumeurs tissulaires). Cette approche intègre un ensemble de 'points thermiques virtuels' pour la

mesure thermique au bord du tissu cancérogène afin de prévenir l'effet de bord. Cette approche contient une procédure automatique de la planification de la dosimétrie.

Cette introduction passe en revue la littérature en ce qui concerne l'état de l'art sur la diffusion thermique dans les tissus biologiques, le laser et son interaction avec le milieu biologique. Par la suite, nous allons présenter les étapes de modélisation, la modélisation thermique dans la littérature, et finalement présenter notre approche utilisée, notre algorithme de contrôle de la dosimétrie et finalement nos contributions scientifiques.

1.1 Motivations de la thèse.

1.1.1 Problématique :

Dans le domaine biomédical, l'enregistrement simultané des potentiels d'action (PA) provenant des neurones dans le système nerveux central permettra aux neurophysiologistes de mieux comprendre la complexité des circuits du système nerveux et fournira les signaux de contrôle nécessaire pour des implants neuronaux complexes.

Les progrès récents dans le domaine des MEMS (Micro- Electro-Mechanicals System) ont contribué à la fabrication de microélectrodes pour capter in-situ l'activité électrique de plusieurs cellules des régions intra-corticales. Cependant ces microélectrodes implantées pour capter les PA produisent de la chaleur localement et par conséquent contribuent à augmenter la température de quelques degrés. La réaction du corps humain à une augmentation de température sur quelques jours se traduit par le développement de nécroses pour justement évacuer cette chaleur.

1.1.2 Motivation :

Au départ le but du projet de cette thèse de doctorat est d'étudier, de modéliser et le transport de chaleur dans les tissus biologiques.

En partant de l'équation de bio-chaleur de Pennes modifiée, on s'est consacré à l'étude de ses paramètres, de modéliser le transport de chaleur avec un outil multi physiques approprié basé sur la méthode des éléments finis. Des études sont effectuées pour prédire la distribution de la température et le dommage causé aux tissus biologiques pour différents flux de chaleur et pour des différentes durées. Une validation du modèle mathématique est ainsi effectuée avec un modèle de prévision du dommage thermique.

Comme prévu au départ, les résultats de ce travail seront appliqués à la dosimétrie pour différentes applications en biomédical notamment pour la destruction des cellules cancéreuses.

1.2. Traitement thermique au laser

Albert Einstein a exploré l'interaction lumière/matière en 1917, en décrivant le phénomène d'émission simultanée, Le LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) médical a été introduit pour la première fois en 1967 par L. Goldman dans le traitement des pathologies cutanées.

Le traitement des tumeurs cérébrales reste très difficile. La chirurgie de réduction [1] tumorale est utilisée comme première 'ligne' pour le traitement dans la plupart des tumeurs cérébrales. Cependant, la résection complète, curative, n'est pas réalisable pour de nombreuses tumeurs qui nécessitent une chimiothérapie et une radiothérapie. Le laser comme traitement thermique interstitielle (LITT) est un traitement de réduction tumorale minimalement invasive. Un faible laser est utilisé pour induire une hyperthermie pour tuer les cellules tumorales.

En fait, l'hyperthermie correspond à une élévation modérée de la température, de quelques degrés centigrades, correspondant à des températures de 41°C à 43°C ou à 45°C, maintenues pendant plusieurs dizaines de minutes. Elle entraîne une mort cellulaire retardée par atteinte des processus enzymatiques. Contrairement aux techniques d'ablation (100-300°C) ou coagulation (50°C à 99°C) qui s'accompagnent d'effets visuels, pour l'hyperthermie, il s'agit d'un processus difficile à contrôler et à doser car ne s'accompagnant d'aucun effet visuel, il est donc peu utilisé en pratique.

L'étendue du dommage thermique est contrôlée par l'utilisation des mesures ou images en temps réel MR-thermographie. Les premiers résultats ont montré la faisabilité de l'LITT pour une variété de pathologies cérébrales. Le LITT peut être considéré comme un autre type de chirurgie difficile d'accès pour des tumeurs cérébrales et également pour les tumeurs chez les patients qui sont considérés comme à haut risque pour la chirurgie traditionnelle plus invasive.

1.3. Interaction lasers et milieu biologique

1.3.1 Propriétés des tissus

1.3.1.1 Propriétés thermiques

Le transfert de chaleur dans les tissus biologiques dépend des caractéristiques suivantes :

- La conductivité thermique : La conductivité thermique est le flux de chaleur, par mètre carré, traversant un matériau d'un mètre d'épaisseur pour une différence de température d'un degré

entre les deux faces. Elle s'exprime en $W/m^{\circ}C$.

- La capacité thermique : La capacité thermique d'un matériau est le produit de sa masse volumique par sa chaleur spécifique. La capacité thermique est exprimée en $J/m^3^{\circ}C$
- La diffusivité thermique : La diffusivité thermique caractérise la vitesse à laquelle la chaleur se propage par conduction dans un corps.

1.3.1.2 Propriétés optiques

Le transfert de chaleur dans les tissus biologiques dépend aussi des caractéristiques optiques suivantes :

- Le coefficient d'absorption : En optique, le coefficient d'absorption est une quantité locale définie à partir de la dérivée de l'absorbance A par rapport au chemin optique L parcouru par un rayonnement électromagnétique dans un milieu donné (exprimé en m^{-1} ou en cm^{-1}).
- Le coefficient de diffusion thermique: Un coefficient de diffusion est une grandeur caractéristique de la capacité d'un matériau à transmettre un signal de température d'un point à un autre. Elle dépend de la capacité du matériau à conduire la chaleur et sa capacité à accumuler la chaleur.
- Le coefficient d'atténuation : Les ondes, en champ libre, c'est-à-dire en l'absence d'obstacle, subissent une atténuation géométrique, du fait que la puissance propagée par le front d'onde. Il se répartit sur une aire qui quadruple chaque fois que la distance à la source double ; elles suivent une loi 'au carré inverse'.
- L'atténuation comprend en plus les effets de l'absorption, de la diffusion de l'énergie rayonnée par le milieu, et globalement tous les effets qui contribuent à des pertes.

1.3.1.3 Interaction laser-tissu

- La réflexion : La réflexion en optique désigne un des phénomènes qui intervient lors de l'incidence de la lumière sur un matériau. La part de la lumière qui n'est ni absorbée, ni transmise est dite réfléchi.
- La diffusion: La diffusion est le phénomène par lequel un rayonnement, comme la lumière, le son ou un faisceau de particules, est dévié dans diverses directions par une interaction avec d'autres objets.
- L'absorption: L'absorption en optique, ou en électromagnétisme, désigne un processus physique par lequel l'énergie électromagnétique est transformée en une autre forme d'énergie.

1.4. Les Étapes de la modélisation du transfert de chaleur

Brunetaud [3] a défini les trois étapes suivantes de la modélisation du transfert de chaleur dans les tissus biologiques:

1.4.1 Étape optique : Création de la source de chaleur

A la surface du tissu, une partie du rayonnement du laser va être réfléchi, la reste sera absorbé et se propage dans le tissu. Celle-ci peut être absorbée et /ou diffusée. Finalement une partie va parvenir à traverser le volume du tissu. Pour un tissu donné, la part de ces phénomènes dépend de la longueur d'onde du rayonnement:

- La réflexion optique va limiter l'efficacité du laser.
- La diffusion modifie la direction du rayonnement incident.
- L'absorption transforme l'énergie des photons en chaleur.

1.4.2 Étape thermique : génération des gradients de température

Dans le but de calculer les gradients de température, la définition des conditions initiales nécessite de connaître le mécanisme de transfert de chaleur dominant dans les tissus vivant.

Dans cette thèse, voici quelques hypothèses de travail pour fixer les conditions aux limites:

- Même s'il y'a un volume de liquide important dans les tissus, aucune convection macroscopique n'apparaît (H1).
- Pour un temps inférieur à une minute, l'influence du transfert par convection du système circulatoire est négligeable (H2).
- La conduction demeure le mécanisme le plus important dans les tissus vivants (H3).

Afin de déterminer les champs de température, il faut connaître les paramètres thermiques suivants des tissus biologiques :

- La conductivité thermique K ($Wm^{-1}K^{-1}$) qui caractérise la capacité du tissu à transférer l'énergie par conduction.
- La diffusivité thermique : $\alpha = \frac{K}{\rho \cdot c}$ ($m^2 \cdot s^{-1}$), ρ représente la densité en $g \cdot cm^{-3}$ et c la chaleur spécifique; est le rapport de l'enthalpie sur la température. La diffusivité thermique est le rapport entre la conductivité thermique et la capacité thermique. Une diffusivité thermique importante signifie que le milieu est plus apte à transférer la chaleur qu'à la stocker.

- Le temps de relaxation est défini comme le temps nécessaire à la source de chaleur pour réduire sa température de 50% de la température maximale.

1.4.3 Étape de création d'un dommage tissulaire: dénaturation thermique

La dénaturation du tissu est déterminée par l'échauffement induit par l'absorption du faisceau laser dans le tissu. Henriques [4] a proposé de caractériser les dommages causés par un nombre sans dimension. La figure 1 montre la frontière entre un dommage réversible ($\Omega < 1$) et irréversible ($\Omega > 1$) en fonction de la température et du temps.

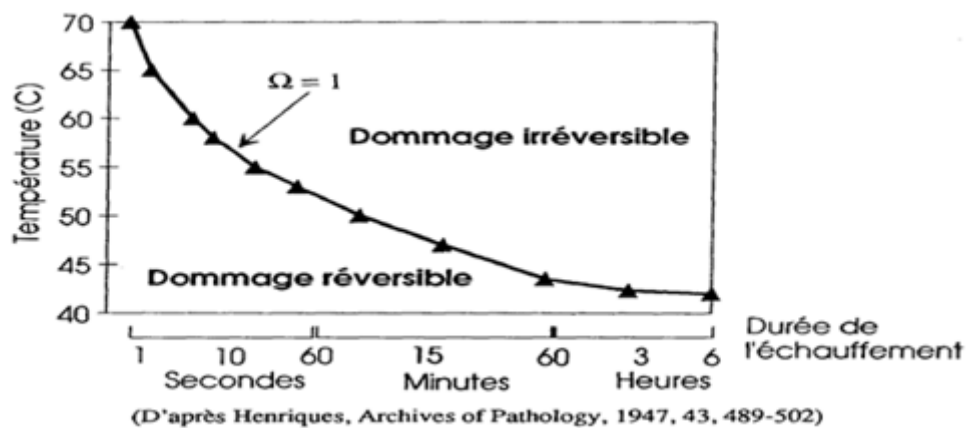


Figure 1 : Frontière entre les dommages réversibles et irréversibles en fonction de la température et du temps [4].

Les étapes suivantes sont incluses dans le cadre général de simulation en modélisant le laser comme fonction source pour l'étape optique afin de créer la source de chaleur. Ainsi, nous avons utilisé les modélisations de conduction thermique basée sur la loi de Fourier et de la loi de Fourier modifiée durant l'étape thermique afin de générer des gradients de température. Par la suite nous avons utilisé les formulations de dommage thermique durant l'étape de dénaturation thermique pour calculer le dommage tissulaire.

1.5. Effet thermique réalisé par l'interaction laser/tissu biologique

Brunetaud [5] décrit l'action thermique qui comprend trois niveaux suivants selon la température et le temps :

- L'hyperthermie : L'hyperthermie est l'élévation locale ou générale de la température du corps au-dessus de la valeur normale (37 à 37,5 °C chez l'humain), en raison de l'accumulation de chaleur exogène.

- La coagulation : La coagulation est le phénomène par lequel certains constituants d'une masse liquide organique s'assemblent pour former une masse plus compacte.
- La volatilisation : le fait de passer à l'état de gaz, de vapeur.

La figure 2, montre les actions de la chaleur sur les constituants tissulaires en fonction de la température et du temps.

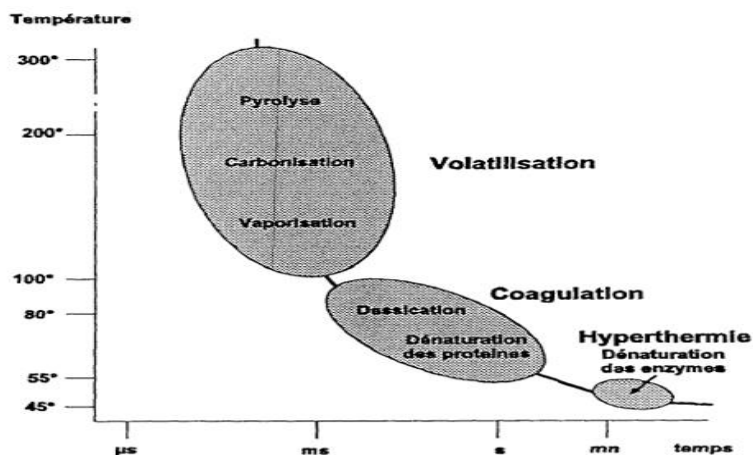


Figure 2: Actions de la chaleur sur les constituants tissulaires en fonction de la température et du temps [5].

Le tableau 1, décrit les trois états de l'effet thermique en fonction de la température. Dans notre cas on va se concentrer sur l'effet thermique en mode coagulation, car les températures des lasers vont être situées entre 50 °C et 99 °C et le temps de l'ordre de la seconde.

Effet Thermique	Température	Temps du chauffage	Résultats	Commentaires
Hyperthermie	41 à 45 °C	plusieurs dizaines de minutes.	Mort cellulaire retardée par atteinte des processus enzymatiques.	Peu utilisée en pratique.
Coagulation	50 à 99 °C	de l'ordre la seconde.	Dessiccation et rétraction des tissus.	Destruction des tissus tumoraux.
Volatilisation	>100 °C	de l'ordre du dixième de seconde.	Perte de substance immédiate.	

Tableau 1. Effets thermiques en fonction de la température et du temps du chauffage.

1.6. Traitement thermique des tumeurs cérébrales

Alireza [1] définit le LITT (Laser Interstitial Thermal Therapy) pour le traitement thermique par laser du cancer de cerveau, la technique utilisée a ses limitations. Nous avons pris ces travaux comme base de notre recherche en proposant de répondre à ces certaines limitations par des solutions implantées dans un algorithme pour l'établissement de la dosimétrie.

Les limitations sont l'utilisation du MRI pour contrôler le déroulement de l'échauffement thermique, avec le délai de 8 secondes. Présentement, les oncologues sont obligés de faire attention pour ne pas faire subir des dommages thermiques au tissu sains, ce qui entraîne une mauvaise gestion de processus thérapeutique par la chaleur. D'ailleurs, même avec cette précaution, il y a dommage effectuée, ce qui a été confirmé par des études de cas.

D'un autre côté, le Traitement des tumeurs cérébrales reste difficile. La chirurgie de réduction tumorale est utilisée comme première ligne de traitement dans la plupart des tumeurs cérébrales. Cependant complète, curative, la résection n'est pas réalisable dans de nombreuses tumeurs conduit à la nécessité d'une chimiothérapie adjuvante et une radiothérapie.

Le LITT peut être considéré comme nouvelle solution aux autres types de chirurgie difficile d'accès pour des tumeurs cérébrales et également pour les tumeurs chez les patients qui sont considérés comme à haut risque pour la chirurgie traditionnelle.

La technique actuellement utilisée pour le traitement thermique des cancers du cerveau utilise le Système NeuroBlate LITT guidée par IRM utilise un LED refroidi au gaz (directionnelle) laser et une variété d'outils spécifiques aux procédures pour faire une ablation du tissu cible. M-Vision est le logiciel Monteris Inc. utilisé pour la planification et l'exécution contrôlée du traitement LITT avec le système NeuroBlate. M-Vision a des outils pour définir une région d'ablation d'intérêt, l'alignement de la trajectoire de traitement prévu réelles, l'alignement du laser, la surveillance et la cartographie des changements de température dans le tissu cérébral au cours du traitement. L'étendue de l'ablation thermique est montrée par le logiciel M-Vision, image thermique dommages-seuil (TDT : Thermal Damage Threshold) en lignes iso-contour. Les lignes TDT sont calculées par un logiciel basé sur la théorie d'Arrhenius du temps et de la température (variation de la vitesse d'une réaction chimique en fonction de la température).

Ils définissent trois zones afin de rester loin du tissu sain :

- La ligne autour de la zone (en volume) de tissu jaune a été chauffée à 43 ° C pendant au moins 2 minutes.

- La ligne bleue qui entoure le tissu a été chauffée à au moins 43 ° C pendant 10 min.
- Et la ligne blanche qui entoure le tissu qui a été chauffé à au moins 43 ° C pendant 60 min.

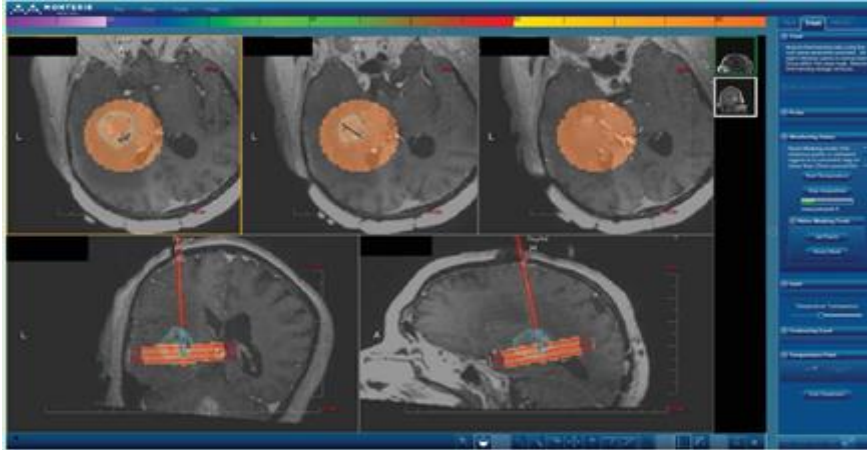


Figure 3. Une capture d'écran initial montrant les trois zones de traitement qui sont affichées pour le traitement ainsi que l'effet du traitement cumulatif et l'effet du laser [1].

Basé sur la théorie d'Arrhenius, lorsque des températures plus élevées sont atteints le seuil pour cartographier ces mêmes lignes de DTT est atteint dans un court laps de temps. Le tissu en dehors de la ligne de TDT jaune est considéré comme n'ayant aucun dommage permanent, le tissu à l'intérieur de la ligne bleue a subi de graves dommages et le tissu à l'intérieur de la ligne blanche a subi une coagulation suite à une nécrose. L'outil AtamA Coil et système de stabilisation se compose d'une planche de transfert des patients avec un haut-berceau, un anneau de fixation de la tête qui se fixe au berceau sur le dossier de transfert (figure 5) et une tête IRM spécialement conçu qui permet l'accès pour le traitement (figure 6).

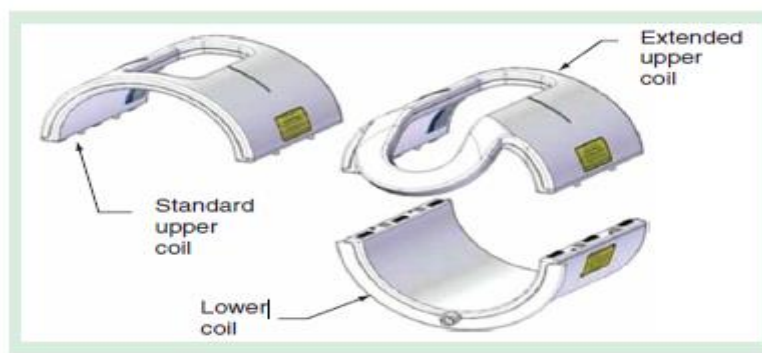


Figure 4. Bobines de tête IRM spécialement conçus pour permettre l'accès pour le traitement par thérapie thermique au laser interstitiel [1].



Figure 5. AXiiiis cadre stéréotaxique miniature avec boule réglable et central utilisé pour cibler le laser de stabilisation de NeuroBlate [1].

La figure 8 montre la sonde de livraison laser NeuroBlate (LDP) qui est au CO2 refroidi au gaz, sonde directionnelle laser (DLP) et thermocouple, qui fournit l'énergie contrôlée à la cible visée et fournit les informations de rétroaction de température pour la M-Vision logiciel, respectivement. Le diamètre de la LDP est de 3,2 mm et il est disponible en cinq longueurs différentes : 49, 70, 91, 112 et 132 mm. Le DLP comprend également la diffusion des sondes de pointe (DTP).

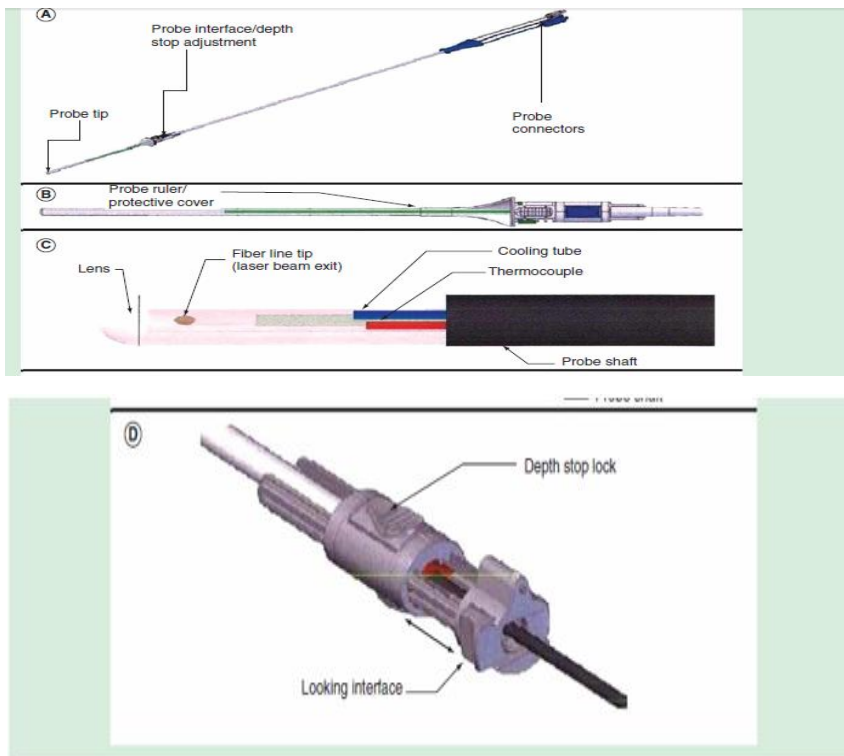


Figure 6. Sonde de distribution de laser. (A) La sonde laser. (B) Une vue rapprochée de la couverture de la sonde protectrice au sein de ses serveurs (C) Faisceau laser (D) montre le LED laser [1].

Nous allons proposer un cadre de prédiction de la dosimétrie permettant de traiter la tumeur tout en évitant les effets de bord, ce qui va optimiser l'utilisation des ressources et aussi réduire les attentes en chirurgie.

1.7. Mécanismes des échanges thermiques

1.7.1 Mécanismes des échanges thermiques tissulaires

Les échanges thermiques tissulaires sont le résultat de quatre mécanismes :

- **la génération d'énergie thermique par le métabolisme cellulaire** : La puissance thermique métabolique totale (Q_m en mW) est déterminée par sommation sur le volume témoin (V en cm^3) de la chaleur volumique unitaire produite (q_m en mW/cm^3), généralement dépendante à la fois de la température et du débit sanguin:

$$Q_m = \int_V q_m dV \quad (1)$$

- **le stockage d'énergie thermique par le tissu lors des régimes thermiques transitoires** : L'énergie thermique stockée est déterminée par la sommation sur le volume témoin de la capacité thermique intrinsèque en J/K (densité ρ_m en g/cm^3), par la chaleur spécifique à pression constante c_m en ($\text{mJ}/\text{g}\cdot^\circ\text{C}$) par la variation de la température (T_m en $^\circ\text{C}$). Ramenée à une unité de temps, cette énergie est relative à une puissance Q_s donnée par la relation suivante :

$$Q_s = \int_V \rho_m c_m \frac{\partial T_m}{\partial t} dV \quad (2)$$

- **le transfert d'énergie thermique par conduction sans mouvement de matière** : La conduction thermique est le phénomène de transfert de la chaleur à l'intérieur d'un milieu sans mouvement de matière. La loi de conduction de la chaleur de Fourier stipule que le vecteur de densité de flux de la chaleur en (mW/cm^2) :

$$\vec{q}_c = K_m \nabla T_m \quad (3)$$

est proportionnelle au gradient de température et à la conductivité thermique intrinsèque du milieu (K_m en $\text{mW}/\text{cm}\cdot^\circ\text{C}$). La puissance thermique transférée par conduction est égale à la sommation du produit de la conductivité thermique par la dérivée seconde spatiale de la température sur le volume témoin :

$$Q_c = \int_V k_m \nabla^2 T_m \cdot dV \quad (4)$$

- **le transfert d'énergie thermique par convection, réalisé par la perfusion tissulaire** : Pennes en 1948 a annoncé que la quantité de chaleur volumique qui quitte le volume témoin par unité de temps est égale à la chaleur du contenu artériel moins la chaleur du contenu veineux évacuée par le débit sanguin local :

$$q_b = \rho_b C_b \omega_b (T_a - T_v) \quad (5)$$

où $(\rho_b C_b)$ est la capacité thermique du sang en mJ/cm^3 et ω_b est le débit de perfusion volumique moyen par unité de volume du tissu, T_a et T_v sont respectivement la température du sang artériel et veineux en $^\circ\text{C}$.

La puissance thermique évacuée par l'ensemble de la vascularisation est la somme des chaleurs volumiques transportées sur l'ensemble du volume témoin.

$$Q_b = \int_V \rho_b C_b \omega_b (T_a - T_v) dV \quad (6)$$

1.7.2 Bilan énergétique tissulaire

En application du principe de la conservation de l'énergie à l'ensemble du volume témoin, la puissance thermique générée est égale à la somme de la puissance thermique stockée et de la puissance thermique transférée ou perdue. Soit :

$$Q_m = Q_s - Q_c - Q_b \quad (7)$$

$$\int_V q_m dV = \int_V \rho_m C_m \frac{\partial T_m}{\partial t} dV - \int_V k_m \Delta T_m \cdot dV - \int_V \rho_b C_b \omega_b (T_a - T_v) dV \quad (8)$$

La forme différentielle de l'équation précédente, connue sous le nom **d'équation de transfert bioénergétique** est la suivante :

$$\rho_m C_m \frac{\partial T_m}{\partial t} = k_m \nabla^2 T_m + \rho_b C_b \omega_b (T_a - T_v) + q_m \quad (9)$$

1.7.3 Énergies aux limites du tissu

Aux limites du tissu, d'autres pertes d'énergies thermiques existent :

- **La radiation** qui est le transfert d'énergie à travers l'action des ondes électromagnétiques (en nécessaire) ;

- **La convection** qui est le transfert d'énergie thermique à travers un fluide par le mouvement ;
- **L'évaporation** qui nécessite de l'énergie pour la phase de transition.

Le tableau 2 montre l'importance des modes de transport thermique dans les composants des systèmes bio-thermiques.

	Conduction	Convection	Radiation
Tissus	Important	Moins significatif	Insignifiant
Les Os	Important	Insignifiant	Insignifiant
Vaisseaux sanguins	Moins significatif	Important	Insignifiant
Peau	Insignifiant	Important	Important

Tableau 2 Importance des modes de transport thermique dans les composantes typiques des systèmes bio thermiques.

Comme notre étude se fait principalement sur les tissus humains, on va donner plus d'importance au mode de transfert par la conduction.

1.8. La modélisation du transport de la chaleur dans la littérature

La référence [18] fait une revue des méthodes de modélisation du transport de chaleur suivantes :

1.8.1 Modèles continus

- L'Équation de Pennes (ci-dessous), introduite en 1948 afin d'analyser le Transfer de chaleur dans l'avant-bras d'un sujet humain. L'idée derrière l'équation de Pennes est que le sang parcourt le tissu à la température artérielle T_a , réalise une perfusion du tissu au taux W_{bl} , arrivant à l'équilibre thermique puis collecté dans les veines :

$$(\rho c_p)_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = \nabla \cdot (k_t \nabla T_t) + q_p + q_m \quad (10)$$

Où ρ , c_p , T_t , k_t et q_m sont respectivement la densité du tissu, chaleur spécifique, température du tissu, conductivité et chaleur métabolique.

Le transfert de chaleur du sang au tissu, q_p est supposé proportionnel à la différence de température entre le sang artériel entrant dans le tissu et le sang veineux quittant le tissu:

$$q_p = \omega \rho_b c_b (T_{a,in} - T_{v,out}) \quad (11)$$

Où $T_{a,in}$ et $T_{v,out}$ sont la température du sang lors de l'entrée et de la sortie du tissu via le réseau artério-veineux respectivement, ρ_b est la densité du sang, c_b est la chaleur spécifique du sang, et ω est le taux volumétrique de perfusion sanguine dans le tissu par unité de volume.

Le modèle de Pennes suppose un équilibre thermique entre le sang veineux et la température tissulaire ($T_{v,out} = T_t$) ; donnant ainsi l'équation de source de perfusion de Pennes :

$$q_p = \omega \rho_b c_b (T_{a,in} - T_t) \quad (12)$$

De nombreux facteurs affectent la distribution de température dans l'avant-bras. Par exemple, l'avant-bras n'est pas un cylindre circulaire composé d'homogènes tissus perfusés uniforme.

Pennes a démontré que le domaine de température est affecté par le transfert de chaleur entre le sang et les gros vaisseaux du tissu environnant.

Il est également désormais reconnu que le transfert de chaleur entre les petits vaisseaux qui alimentent les lits capillaires affecte la température du sang entrant dans ces lits, et aussi que la valeur de T_a dans l'équation Pennes n'est pas constant. D'où plusieurs facteurs significatifs ont été ignorés par l'article de Pennes [7], telle que la géométrie et la structure non homogène de l'avant-bras, qui sont faciles à corriger à cause de la disponibilité actuellement de méthodes numériques pour résoudre l'équation de conduction de chaleur. Mais, le transfert de chaleur entre les vaisseaux thermiquement importants et les tissus est un problème complexe à résoudre.

Il est à noter que dans le traitement hyperthermique des tumeurs, la non uniformité significative de la perfusion à travers le tissu cancérogène doit être prise en compte afin d'avoir un accord avec les données expérimentales.

Cependant, à cause du fait que l'équation de Pennes est une équation d'approximation et qu'elle n'a pas de base théorique cohérente, il est surprenant que cette formulation mathématique simple soit encore largement utilisée dans de nombreuses applications. Les raisons pour lesquelles elle a été largement utilisée dans le domaine de la modélisation de l'hyperthermie sont:

- (1) sa simplicité mathématique;
- (2) sa capacité à prédire le champ de température raisonnablement bien dans la pratique.

Néanmoins, l'équation présente certaines limites. Elle n'a pas été destinée à gérer plusieurs effets physiques. Le problème le plus important est qu'il ne tient pas compte de l'effet de la direction du flux sanguin, et donc ne décrit pas la partie de transfert de chaleur convectif.

1.8.2 Le modèle Chen et Holmes.

Plusieurs chercheurs ont élaboré des formulations alternatives pour prédire la diffusion dans les tissus vivants. En 1980, Chen et Holmes (CH) [8] en ont tiré un avantage de l'équation de Pennes avec une très forte modélisation physiologique. Alors, l'équation modifiée peut s'écrire :

$$\nabla \cdot (k + k_p) \nabla T + q_p + q_m - Wc_b(T - T_a) - \rho_b c_b u \cdot \nabla T = \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t}.$$

En comparant cette équation avec l'équation de Pennes, deux termes supplémentaires ont été ajoutés.

Le terme $-\rho_b c_b u \cdot \nabla T$ est le terme de transfert de chaleur par convection, qui rend compte des

interactions thermiques entre les vaisseaux sanguins et les tissus. Le terme $\nabla \cdot k_p \nabla T$ représente le tissu amélioré le transfert de chaleur conducteur par le terme de perfusion sanguine dans les tissus, où k_p est appelé la perfusion Conductivité, et est une fonction de la vitesse de perfusion sanguine. Le

terme de perfusion sanguine $-Wc_b(T - T_a)$ représenté dans le modèle CH, tient compte des effets du grand nombre de capillaires qui sont des structures dont les dimensions individuelles sont petites par rapport au phénomène macroscopique sous leur étude. Relativement, le modèle CH a une base physique plus solide que Pennes. Cependant, il exige la connaissance des détails de l'anatomie vasculaire et du flux pour le résoudre, et si cela augmente la précision, il ajoute beaucoup de complications à la solution.

1.8.3 Le modèle Weinbaum et Jiji.

En 1985, Weinbaum et Jiji (WJ) [9] ont proposé une formulation mathématique du BHTE (Bio-Heat Transfer Equation). Leur formulation est basée sur leurs observations à partir du réseau vasculaire des cuisses de lapin que les vaisseaux sanguins qui sont significatifs pour le transfert de chaleur dans les tissus se produisent toujours à contre-courant paires. Par conséquent, le principal mécanisme de transfert de chaleur entre le sang et les tissus est échangeur de chaleur à contre-courant "entre des artères et des veines thermiquement importantes (avec des diamètres environ 50-500 μm). Leur formulation utilise la notation de tenseur et elle peut être écrite comme :

$$\rho c \frac{\partial \theta}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x_i} \left[(k_{ij})_{\text{eff}} \frac{\partial \theta}{\partial x_j} \right] = - \frac{\pi^2 n a^2 k_b^2}{4 \sigma k} P e^2 l_j \frac{\partial l_i}{\partial k_j} \frac{\partial \theta}{\partial x_j} + Q_m,$$

Où θ est la température locale, ρc est la densité tissulaire moyenne en volume et la chaleur spécifique, a est le rayon local des vaisseaux sanguins, σ est un facteur de forme pour la résistance de conduction thermique entre des artères adjacents à contre-courant, n est la densité de nombre de vaisseaux sanguins de taille a , k_b est la conductivité thermique du sang, P_e est le nombre local de Peclet, u est la moyenne la vitesse d'écoulement du sang dans les vaisseaux, et l_i est le cosinus de direction de la $i^{\text{ème}}$ paire de contre-courant (C'est-à-dire, φ est l'angle de la $i^{\text{ème}}$ paire d'axes des conduites à contre-courant par rapport à Gradient de température et l_i est exprimé en $\cos \varphi$). L'élément tenseur de conductivité efficace, $(K_{ij})_{\text{eff}}$, est donné par:

$$(k_{ij})_{\text{eff}} = k \left(\delta_{ij} + \frac{\pi^2 n a^2 k_b^2}{4 \sigma k^2} P e^2 l_i l_j \right),$$

Où δ_{ij} est la fonction delta kronecker, et k est la conductivité thermique du tissu. De toute évidence, Équation représente l'une des contributions les plus significatives à la formulation de transfert de biochimie. Cependant, dans des situations pratiques, cette équation nécessite une connaissance détaillée des tailles, orientations et les vitesses du flux sanguin dans les vaisseaux à contre-courant pour le résoudre et qui présente une tâche ardue. En outre, il existe plusieurs questions liées au modèle WJ. Dans un premier temps, des comparaisons approfondies pour les températures prédites et les expériences macroscopiques des champs obligatoires. Deuxièmement, la formulation a été développée pour les tissus superficiels normaux dans lesquels Il se produit un transfert de chaleur à contre-courant. Dans les tumeurs, l'anatomie vasculaire est différente Superficiels, et donc un nouveau modèle devrait être dérivé pour les tumeurs. Wissler a mis en doute les deux hypothèses de base du modèle WJ: premièrement, que la moyenne arithmétique de la température artérielle et veinule du sang peut être approximée par la température moyenne des tissus; et deuxièmement, qu'il y a un transfert de chaleur négligeable entre les particules thermiquement significatives (les paires artériole-veinule) et les tissus environnants.

1.8.4 Le modèle Weinbaum, Jiji et Lemons

Le modèle de Weinbaum, Jiji et Lemons (WJL) [10] a tenté de décrire l'effet du flux sanguin dans le processus de transfert de chaleur lorsqu'il est limité aux petits vaisseaux sanguins.

Keller et Seiler [11] ont utilisé la conductivité efficace de la région non isotherme, qui est déterminée dans le cas limité aux petits vaisseaux. L'approche du modèle WJL ressemble à celle de Keller et Seiler [11] mathématiquement dans son utilisation de trois équations, mais le modèle WJL est basé sur des générations vasculaires - les équations de WJL s'appliquent aux petits vaisseaux thermiquement et aux principaux vaisseaux sanguins d'approvisionnement.

1.8.5 Baish et al

Selon Baish et al. [12-13], l'une des hypothèses sous-jacentes dans la dérivation de la WJ Modèle était que, en raison de la proximité des vaisseaux dans une paire à contre-courant, presque la chaleur traversée par la paroi artérielle atteint la paroi veineuse; processus dans lequel la température du tissu entre les vaisseaux demeure inchangée. Baish et al. [12-13] ont critiqué cette hypothèse, postulant qu'une partie de la chaleur sortant de la paroi d'une petite artériole restent dans le tissu. Ils ont suggéré que le transfert de chaleur entre les artères à contre-courant dépend non seulement de $T_a - T_v$, mais aussi sur la différence entre la température du tissu, T , et la température moyenne du sang, $(T_a + T_v) / 2$. T_a est la température artérielle et T_v est la température veineuse.

1.8.6 Autres

Les efforts ont été dirigés, pour la plupart, vers les modèles WJL et WJ suivant la publication des modèles CH, WJL et WJ, plusieurs études ont été réalisées pour évaluer la validité de ces nouvelles approches.

Voici quelques arguments et approximations à examiner pour l'impact du débit sanguin sur la modélisation bio thermique. En 1987, Wissler [14-15] a fortement critiqué le modèle WJ en raison de l'hypothèse faite sur la température du sang aux vaisseaux artériels et veineux ainsi que la température tissulaire à proximité. Wissler a proposé un nouveau modèle qui décrit l'échange de chaleur des tissus-vasseaux sanguins qui diffère à partir des équations respectives dans WJL en vertu d'un terme de perfusion sanguine supplémentaire. Il a rejeté l'hypothèse selon laquelle les températures du sang et des tissus sont étroitement fondamentalement utilisé pour la dérivation du tenseur de conductivité thermique défini dans l'équation de WJL. Pendant 1989-1990, Charny et al. [16] ont introduit un modèle « modifié » de WJL pour le sang en modifiant l'équation gouvernante par une équation de conservation d'énergie tissulaire. Sur la base de leur analyse des champs de température statique et transitoire dans le membre sous Hyperthermique et normo thermique, les

profils de température tissulaire prédits par le modèle étaient très semblables à ceux prédits par le modèle de Pennes dans les régions de tissu Vaisseaux ($d > 0,4$ mm).

1.8.7 Modèle de perfusion dirigée

Ce modèle proposé par WULFF [17], en 1974, son calcul repose sur l'hypothèse que le sang est complètement équilibré avec le tissu tout le temps. Dans le modèle de dissipateur thermique, il est supposé conserver la température artérielle jusqu'à ce qu'il atteigne les capillaires et s'équilibrer momentanément avec le tissu. Selon WULFF, le transport de l'énergie est supposé être non seulement en fonction de la conduction, mais également en fonction de la convection par le sang en mouvement. Ce modèle s'applique au cas où le sang est en équilibre avec le tissu pendant le traitement hyperthermique. Cependant, il n'est souvent pas le cas.

1.8.8 Modèles de conductivité efficaces

Ces modèles traitent le transport d'énergie dans le tissu en termes de conduction de chaleur uniquement. L'effet de la vascularité est contenu dans le terme de conductivité thermique et dépend de la perfusion du sang W_b . C'est ce que nous allons prendre en considération dans cette thèse.

Le modèle de WEINBAUM repose sur les suppositions suivantes :

- L'équation de l'énergie est formulée en termes de température locale unique sang-tissu moyenne.
- La température sanguine moyenne locale peut être approximée par la température tissulaire.
- Le mécanisme de transfert de chaleur primaire est égal à l'échange incomplet à contre-courant dans des vaisseaux thermiquement significatifs, ce qui signifie que la perte de chaleur dans l'artère est presque mais pas tout à fait égale à la chaleur acquise par la veine.

1.8.9 Les modèles vasculaires

L'idée est d'utiliser les données de l'emplacement des vaisseaux sanguins à l'intérieur des tissus pour prédire le flux de chaleur. L'effet de refroidissement de grands vaisseaux présents sur le site d'évasions de tissus cible échappe entièrement aux modèles continus. Il y'a trois modèles :

1.8.9.1 Les modèles vasculaires unidirectionnels

Ce modèle suppose que le sang arrive dans le tissu à la température des artères et échange sa chaleur avec le tissu au long des vaisseaux.

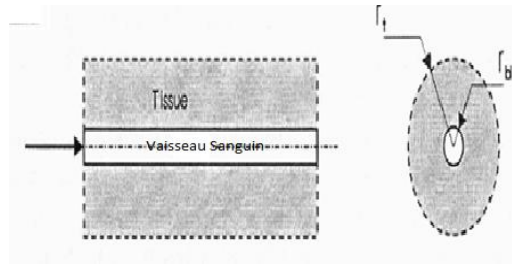


Figure 7. Forme de tissu cylindrique utilisée dans les modèles vasculaires unidirectionnels

1.8.9.2 Les modèles vasculaires contre-courants

Dans cette formulation, les vaisseaux sont supposés exister uniquement sous forme de paires distribuées artères-vaisseaux contre-courant de densité n . Dans ce modèle, les mécanismes de base de transfert de chaleur sont les échanges de chaleur contre-courant entre les artères et vaisseaux et transfert de chaleur vaisseau-tissu. Les deux vaisseaux localisés symétriquement dans le cylindre tissu, près l'un de l'autre, la différence de température entre les vaisseaux n'influence pas le transfert de chaleur net vers le tissu. (Voir Figure 9-a.). Figure 9-b montre le modèle large-petit-large.

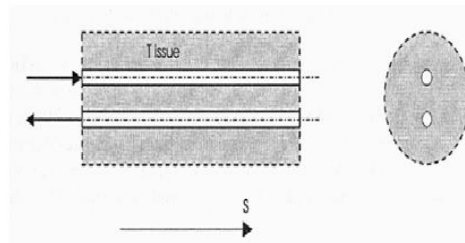


Figure 8. Forme de tissu cylindrique utilisée dans les modèles vasculaires contre-courants.

1.8.9.3 Les modèles vasculaires large-petit-large

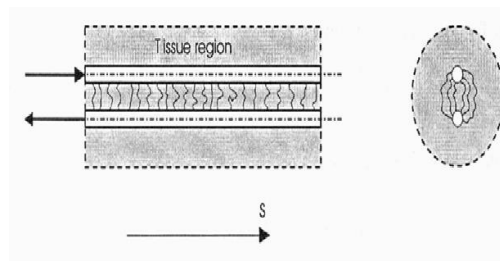


Figure 1. Forme de tissu cylindrique utilisée dans les modèles vasculaires large-petit-large

Limitations et problématique de ces méthodes : ces méthodes sont complexes et difficile à implanter, de même ils prennent en compte une grande géométrie de tissu en tentant avoir un équilibre de

chaleur de manière globale. L'équation de Pennes basée sur la perfusion alors que celle-ci est négligeable dans un tissu chauffé à très haute température et pour une durée très courte.

1.9 Établissement de l'équation différentielle de la Conductivité

1.9.1 L'équation de conductivité

Tung [18] décrit les deux formes de conductivités les plus utilisés dans la littérature.

Parmi les trois modes de transmission de chaleur ; conduction, convection et la perfusion sanguine, seul la conduction sera retenue. Car durant la coagulation, les effets des autres modes sont négligeables.

Le rapport le plus fondamental pour modéliser le transfert de chaleur est généralement valable,

C'est à dire indépendante du modèle, l'équation de conservation du courant thermique avec une donnée source de chaleur interne $S(x, t)$:

$$\nabla \cdot q(x, t) + \frac{k}{\alpha} \frac{\partial T}{\partial t}(x, t) = S(x, t) \quad (13)$$

Où $q(x, t)$ représente le flux thermique, et $T(x, t)$ est la température au point $x \in D$ dans le domaine DCR^3 au temps $t \in R_+$. La conductivité thermique sera considérée constante et est désignée par $k > 0$ et conductivité par $\alpha = k/\rho c$ où ρc est la capacité calorifique volumique, ρ étant la masse volumique et c est la chaleur spécifique du tissu en cours de traitement.

La loi de Fourier de conduction de chaleur constitue la fondation de tous les modèles classiques de chaleur dans la matière solide. Elle propose que le flux de chaleur $q(x, t)$ est proportionnelle à la négative du gradient de température :

$$q(x, t) = -k \nabla T(x, t) \quad (14)$$

Les deux dernières équations donnent l'équation parabolique de transfert de chaleur (PHTE) avec des sources de chaleur :

$$-\Delta T(x, t) + \frac{1}{\alpha} \frac{\partial T}{\partial t}(x, t) = \frac{1}{k} S(x, t) \quad (15)$$

Avec

$$S(x, t) = S_s(x, t) + S_p(x, t) + S_m(x, t) \quad (16)$$

Les contributeurs sont S pour source de chaleur chirurgicale (exemple: Laser ou traitement avec radio fréquence), p pour la perfusion sanguine et m est relié à l'activité métabolique. Dans le cas de la coagulation, $S_p(x, t) = Cte$; et $S_m(x, t) = 0$.

Avec l'avancement de la chirurgie moderne, les traitements médicaux impliquent progressivement des échelles de temps plus petits et les flux d'énergie plus élevés. Les modèles PHTE ne sont pas appropriés. À cause de l'échelle de temps très petite $t \in [0, \tau]$, avec une valeur suffisamment petite pour $t > 0$ l'équilibre thermique d'un système physique prolongé tout simplement ne peut pas être atteint.

Cattaneo et Vernotte [19-20] proposent une version modifiée de la loi de Fourier qui utilise un temps de relaxation non nul $t > 0$ dans le processus de dissipation. Ce paramètre peut être interprété comme le temps fini nécessaire à l'écoulement de dissipation pour atteindre sa valeur thermodynamique stable. La formulation est la suivante :

$$q(x, t + \tau) = -k \nabla T(x, t) \quad (17)$$

D'où

$$q(x, t) + \tau \frac{\partial q}{\partial t}(x, t) = -k \nabla T(x, t) \quad (18)$$

1.9.2 L'équation de bio-chaleur.

Tung [21] a combiné les équations (18) et (13) et obtiendra ce qui est appelé dans la littérature par (HHTE : Hyperbolic heat transfer equation), Équation de transfert de chaleur hyperbolique avec sources de chaleur :

$$-\Delta T(x, t) + \frac{1}{\alpha} \left(\frac{\partial T}{\partial t}(x, t) + \tau \frac{\partial^2 T}{\partial t^2}(x, t) \right) = \frac{1}{k} \left(S(x, t) + \tau \frac{\partial S}{\partial t}(x, t) \right) \quad (19)$$

Conclusion et décision quant à l'utilisation de ces méthodes dans la suite de nos travaux. Ces méthodes se basent sur la loi de conduction de Fourier ou la loi de Fourier modifiée. Nous allons aussi utiliser ces deux lois comme base dans cette thèse.

1.10. La Perfusion sanguine

Nous allons définir la perfusion comme constante dans ce travail [22] ; en utilisant la formulation suivante :

$$S_p(x, t) = w_b \rho_b C_b (T_a - T) \quad (20)$$

Où ρ , c , k sont respectivement la densité, la chaleur spécifique et la conduction thermique du tissu, ρ_b , c_b sont la densité et la chaleur spécifique du sang ; w_b est la perfusion sanguine; T_a est la température artérielle qui est définie comme une constante, et T est la température du tissu.

En général w_b est une fonction de la température.

1.11. Le dommage thermique

Arrhenius [36] définit le calcul mathématique du dommage causé au tissu biologique durant le processus de chauffage thermique. Ces formules sont utilisées présentement dans la majorité des articles de la littérature consultée. Nous allons utiliser ces formules dans la suite de nos travaux.

Le dommage thermique est évalué en utilisant la fonction utilisée dans l'article de Mordon [23]. Les dommages thermiques dans les cellules et les tissus peut être décrite mathématiquement par une équation de vitesse thermique-chimique de premier ordre, dont l'histoire de la température détermine les dommages. Le Dommage est considéré comme un processus unimoléculaire, où les molécules d'origine se transforment en un état dénaturé / coagulé par un état activé conduisant à la mort cellulaire. Le dommage est quantifié en utilisant un seul paramètre de Ω , qui s'étend sur la totalité de l'axe réel positif et qui est calculée à partir de la loi d'Arrhenius. Le Dommage Ω est sans dimension, de façon exponentielle dépendant de la température, et linéairement dépendante du temps d'exposition.

$$\log(\Omega) = \log(A) + \log\left(\int_0^\infty \exp\left(\frac{-E_a}{RT(r,t)}\right) dt\right) \quad (21)$$

où A (s^{-1}) est le facteur de fréquence,

E_a ($J \cdot mole^{-1}$) est l'énergie d'activation, et R ($J \cdot mole^{-1} \cdot ^\circ K^{-1}$) est la constante universelle des gaz,

L'énergie d'activation E_a et le facteur de fréquence A sont dérivées à partir de grandeurs thermodynamiques. Ils décrivent le processus de dénaturation des protéines et d'autres constituants cellulaires. A varie de $10^{40}s^{-1}$ à $10^{105}s$, et E_a de $10^5 J/mole$ à $10^6 J/mole$.

T ($^\circ K$) est la température.

Ω peut être déterminée par l'équation suivante :

$$\Omega = -\ln \frac{C(t)}{C_0} \quad (22)$$

où: C_0 est la concentration des molécules intactes au début

$C(t)$ est la concentration des molécules intactes au temps τ .

L'équation indique que la mesure du dommage décrit la probabilité de tissu détruit. Il est le logarithme du rapport de la concentration initiale du tissu intact de la concentration des dommages a accumulé une fois et cela pendant l'intervalle de temps $t = 0$ à $t = \tau$. Par conséquent, $\Omega = 1$ correspond à un endommagement irréversible de 100% des cellules affectées.

Nous allons utiliser la fonction dommage pour déterminer le volume de tissus détruit lors de la dosimétrie et prédire ainsi la suite du plan de dosimétrie.

1.12. La fonction Source ; répartition de la lumière dans les tissus

Lizuka et Azhong-shan [24-25] définissent la fonction source de laser. Nous allons utiliser ces définitions dans de cette thèse.

La lumière émise par la fibre insérée dans la veine a été modélisée comme une source ponctuelle de rayonnement isotrope. Comme proposé précédemment par Lizuka et al, distribution spatiale a été considérée comme dominée par des processus de diffusion [25]. Le taux d'irradiation de lumière ($W.mm^{-2}$) d'une source ponctuelle isotrope émettant P_{laser} (W) au sein d'un milieu homogène infini peut être exprimé comme

$$\phi(r) = \frac{P_{Laser} \exp(-\mu_{eff} r)}{4\pi D r} \quad (23)$$

où: P_{Laser} (W) : la puissance de la source lumineuse

μ_{eff} (mm^{-1}) : coefficient d'atténuation effectif

r (mm) : la distance radiale à partir de la source,

D (mm): distance de diffusion optique.

μ_{eff} est déterminée par l'équation suivante :

$$\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu'_s)} \quad (24)$$

où μ_a (mm^{-1}) : coefficient d'absorption dans le tissu

μ'_s (mm⁻¹) : coefficient de diffusion réduit: $\mu'_s = \mu_s (1 - g)$

μ_s (mm⁻¹): coefficient de dispersion

g : facteur d'anisotropie intégrant les effets de la diffusion directionnelle dépend.

D (mm) est déterminé par l'équation suivante:

$$D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)} = \frac{\mu_a}{\mu_{eff}^2} \quad (25)$$

r est définie par l'équation suivante :

$$r = \sqrt{x^2 + z^2} \quad (26)$$

où : x (mm): dimension transversale et z (mm): dimension longitudinale

La densité de puissance absorbée (W.mm⁻³) est exprimée de la manière suivante (Welch 1984):

$$P_{abs} = \mu_a \phi(r) \quad (27)$$

La première impulsion laser est toujours appliquée au point de coordonnées (0,0). Lors de l'utilisation de plusieurs impulsions, la position relative de la fibre à l'intérieur de la veine est donnée par:

$$z' = z - z_{inc} \quad (28)$$

Où : z_{inc} (mm) est la position absolue de la fibre à l'intérieur de la veine. Cette position est calculée pour chaque impulsion en prenant en compte la distance de refoulement.

Lors de la simulation d'une irradiation en continu effectuée avec un pull-back progressive de la fibre, la position relative de chaque irradiation est obtenue en prenant en compte la vitesse de refoulement :

$$z_{inc} = t \times v \quad (29)$$

Où : v (mm.s⁻¹) est la vitesse de retour (pull back speed).

On va introduire le temps dans la fonction P_{laser} : $P_{laser}(x,t)$. Si on veut l'utiliser comme en fonction de x , la source sera prise à son état stationnaire (ou pour une raison de simplification).

1.13 Approche.

La majorité des études effectuées actuellement ne prennent pas en considération tous les aspects influençant la distribution de chaleur lors d'un traitement du cancer par laser. Ces études [26-32] généralement ne prennent pas des tissus réelles, ignorent la variation des propriétés thermique et optiques durant le traitement etc...

Cette thèse propose une étude générale qui prend en compte la totalité des paramètres influençant la distribution et le dommage thermique, de même que les prévenir et finalement pour offrir un outil d'aide à la dosimétrie.

De même, cet outil d'aide doit être à la portée du médecin, accessible via l'utilisation de la technique client-serveur.

Pour réussir la conception de cet outil, nous nous proposons d'étudier les paramètres influençant la diffusion thermique dans les tissus biologiques pour les intégrer dans cet outil logiciel qui prend en considération tous les aspects suivants :

- La géométrie du tissu cancérogène doit être extraite à partir des MRI réelles du tissu cancéreux;
- Les paramètres thermiques et optiques du tissu doivent être extraits de la base de données des tissus humains;
- La modélisation de la fonction source laser et absorption lors du contact avec le faisceau Laser;
- Un modèle mathématique qui définit la distribution thermique;
- Un modèle mathématique qui définit le dommage causé aux tissus lors du traitement;
- Prendre en considération la variabilité des paramètres thermiques et optiques durant le traitement;
- La prévision de la distribution thermique et du dommage thermique;
- Éviter le débordement de la chaleur aux cellules saines;
- Proposition d'un plan de dosimétrie (protocole de séances de traitements thermiques avec la répartition spatiotemporelle des doses de chaleur);
- Procédure qui peut être utilisée par une dosimétrie automatique;
- Portabilité et simplicité d'utilisation de l'outil.

- Un algorithme de contrôle de la dosimétrie sera à la base de l'outil pour les prédictions de la diffusion thermique dans les tissus biologiques.

1.14 Contribution théorique

La contribution théorique consiste à prendre en considération tous les paramètres influençant la distribution thermique et le dommage thermique ; ce qui dépend d'un nombre considérable de facteurs détaillés cité plus haut. L'objectif de travail de recherche est de faire une étude détaillée pour comprendre ce qui a été proposé dans la littérature et de détecter ce qui manque afin de proposer un modèle qui améliore ce qui existe et pratiqué actuellement dans la littérature.

L'approche adoptée est l'implémentation de notre modèle de diffusion à partir de notre outil logiciel qui sera à la porte du médecin. Cet outil comprend toutes les étapes du traitement ainsi que la proposition d'un plan de dosimétrie. Durant la revue de la littérature tous les modèles étudiés de simulation ne comprennent pas toutes les étapes du traitement, ce qui les rendent incomplets et loin de la réalité en faisant des prédictions non réalistes.

Un modèle réaliste doit utiliser les données réelles (extraite de base de données humaines) et ainsi fournir des sorties valides et représentant le comportement thermique réel du tissu biologique.

La configuration qu'on a développée se veut d'être la plus générique possible pour pouvoir supporter d'autres utilisations futures. Voici exactement ce qui a été réalisé:

- Modélisation de la conduction thermique (loi de Fourier) et de la fonction source de laser (source électromagnétique);
- Faire varier les propriétés thermiques afin de prendre en considération leur variabilité en fonction de la température,
- Comparer notre résultat avec les résultats de plusieurs traitements réalisés (à partir de la revue de la littérature) sur des patients afin de proposer une procédure d'estimation du dommage thermique et aussi de valider notre modèle mathématique. Cette procédure peut être utilisée pour planifier la dosimétrie,
- Implantation de contrôleurs de chaleur à la frontière entre tissus sains et cancérogènes. Aussi on les a utilisés pour délimiter le tissu,
- Finalement une procédure de dosimétrie a été proposée afin d'optimiser les ressources de chirurgie.

1.15 Contribution matérielle

La partie physique de l'outil logiciel comportera la définition du tissu et de ses propriétés thermiques et optiques, la modélisation de la fonction source et son absorption par le tissu et la distribution de chaleur et le dommage thermique. Elle comportera aussi la définition des conditions initiales et aux limites, ainsi que l'aspect portabilité et accès au logiciel.

Les facteurs à considérer pour comprendre le transfert de chaleur dans le tissu biologique sont :

- Les propriétés thermo-physiques du tissu;
- La production de chaleur due à l'absorption du faisceau laser;
- La production de chaleur due aux processus métaboliques;
- Le flux de chaleur due à la perfusion sanguine;
- Minimiser le débordement de la chaleur aux cellules saines;
- Les mécanismes thermorégulateurs.

La figure 10 décrit les différentes composantes de l'outil logiciel de prédiction du dommage thermique. Cet outil comprend les composantes suivantes :

- Entrées des propriétés thermiques et optiques avec les fonctions de variation de ces propriétés,
- Entrées des températures calculées en temps réel par les senseurs thermiques implémentées entre le tissu sain et le tissu cancérogène avec la fonction de réaction qui agit sur la source de laser,
- Modélisation de la fonction source de chaleur laser,
- Modélisation de la distribution de chaleur en utilisant l'équation de transfert de chaleur modifiée,
- Sortie de la température du tissu et dommage thermique,
- Sortie des prévisions du dommage thermique.

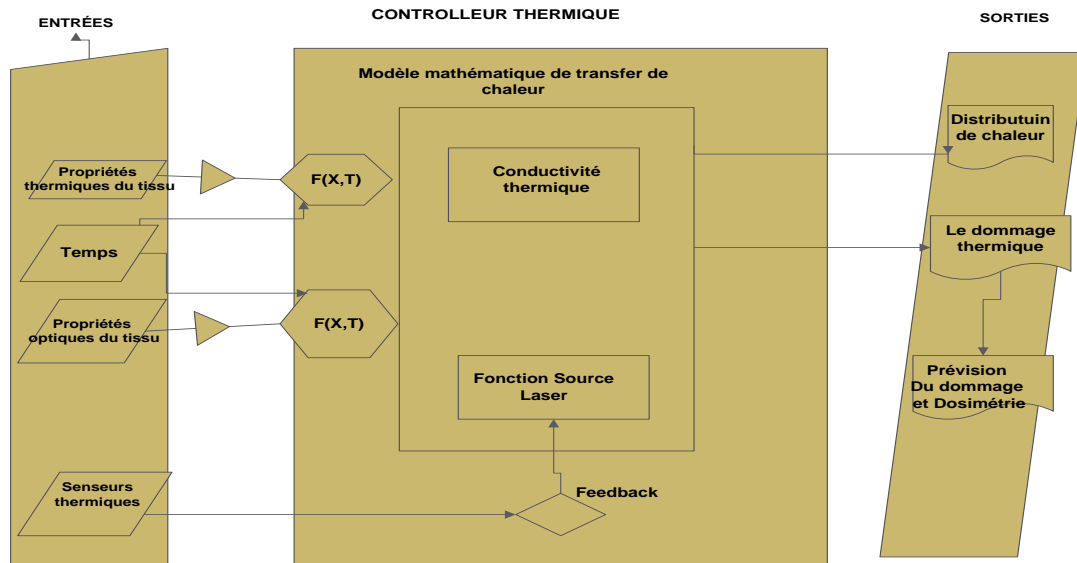


Figure 2. Différents composants de l’outil logiciel de prévision du dommage thermique.

La figure 11 décrit le processus de contrôle de la dosimétrie : L’algorithme de contrôle analyse la diffusion spatio-temporelle selon la dose de chaleur et compare avec la frontière de la tumeur ainsi que les dommages au tissu. De cette façon l’algorithme de contrôle s’assure de l’efficacité du traitement.

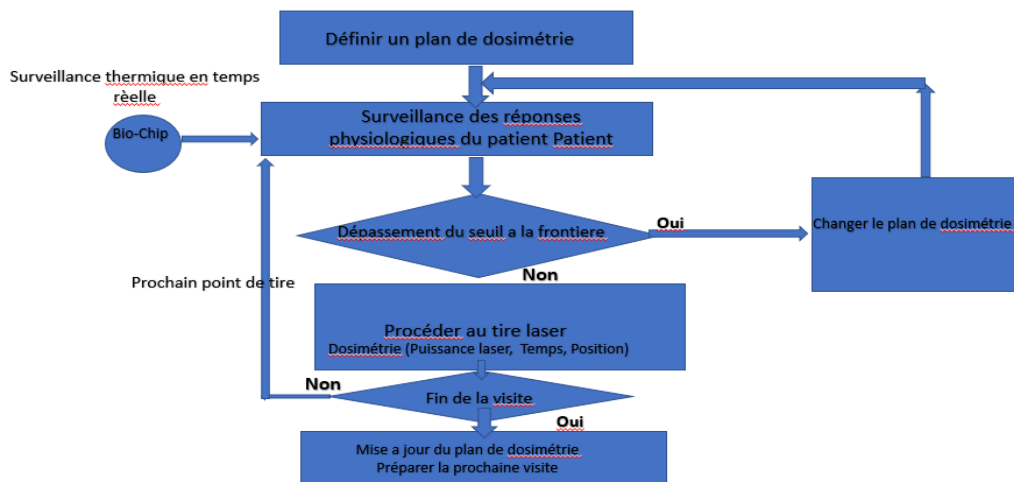


Figure 11. Processus de contrôle de la dosimétrie

1.16 Originalité de la thèse

L’originalité de cette thèse est de proposer un cadre général de dosimétrie sur la même plateforme, qui comprend toutes les étapes du traitement des tissus cancérogènes avec l’effet thermique réalisé par l’interaction de laser, et ce depuis le diagnostic du patient jusqu’ à la fermeture du dossier du patient. L’outil d’aide à la décision est réalisé afin d’aider le médecin à planifier efficacement la dosimétrie. Cet outil propose une procédure automatique de dosimétrie sans effets secondaires grâce

à des senseurs thermique virtuels (éliminer l'échauffement inutile de tissus sains à la frontière) et à un algorithme de prévision des dommages thermiques. L'application proposée reçoit les requêtes de traitement en termes de puissance du laser et temps d'exposition. En retour de l'information, cet outil nous informe si on peut procéder sans affecter le tissu sain ou si l'on doit affecter des changements vis-à-vis des valeurs de puissance du laser et temps.

Après sélection de scénarios de dosimétrie et obtention du meilleur plan de dosimétrie, l'application donne comme résultat un plan optimal. Celui-ci doit être un outil d'aide à la planification de la dosimétrie et aussi comme base d'une dosimétrie automatique du futur.

1.17 Objectifs et organisation de la thèse

L'objectif principal de la thèse est de modéliser la diffusion thermique dans les tissus biologiques. Ainsi, par cet effet un outil d'aide à la planification de la dosimétrie sera développé tout en fournissant dans une même Plateforme un cadre général de la dosimétrie. Finalement, un outil de prédiction du dommage thermique en évitant les effets secondaires et une procédure automatique de dosimétrie seront développés.

Le format de cette thèse est celle par article.

Pour accomplir les objectifs de la thèse mentionnés ci-haut, nous proposons de subdiviser le manuscrit de la manière suivante :

Le chapitre 2 décrit le cadre général de dosimétrie qui comprend toute les phases de la dosimétrie depuis la réception du patient, création du dossier, étude de faisabilité du traitement, établissement d'un plan de dosimétrie, validation de ce plan à l'aide de notre outil jusqu' à la fermeture du dossier. Un logiciel aiderait les médecins à prévoir, à organiser le traitement et à maximiser les effets thérapeutiques tout en minimisant les effets secondaires. Cela donnerait une idée précise de la réaction prédite en fonction des doses choisies, de la géométrie tissulaire et de la source laser avant le traitement. De nouvelles stratégies de traitement peuvent donc être proposées et évaluées.

Une nouvelle approche pour la chirurgie au laser / traitement du cancer avec interaction médecin a été proposée. Le médecin entrerait dans un scénario en sélectionnant le tissu et en spécifiant la taille de la tumeur tissulaire, le type de laser, la taille de la sonde, la puissance du laser et la plage de temps. Le modèle générera les caractéristiques suivantes: de dépôt de puissance; sélectionner les propriétés thermiques et optiques du tissu; démarrer la simulation; mettre à jour dynamiquement les propriétés thermiques et optiques; et montre les réponses physiologiques. Ce modèle montre l'impact de la

répartition de la chaleur et des dommages thermiques sur le tissu pendant la simulation, puis permet au médecin d'ajuster le scénario en fonction de l'objectif du traitement. Une étude de cas de la thérapie thermique interstitielle au laser (LITT) démontrera la faisabilité du cadre.

Dans ce chapitre, Nous décrivons un cadre de dosimétrie avec des étapes impliquées (Tableau 3) qui vont être utilisé dans la simulation du traitement chirurgical / laser et un processus de planification dosimétrique.

Étape 1.	Analyse des possibilités,
Étape 2.	Identifier le but,
Étape 3.	Explorez les options,
Étape 4.	Sélection de la meilleure option,
Étape 5.	Planification détaillée,
Étape 6.	Planifier la mise en œuvre et l'évaluation,
Étape 7.	Clôture du plan
Étape 8.	Évaluation du plan de la dosimétrie.

Tableau 3 Étapes du l’approche général de dosimétrie.

Le chapitre 3 décrit la modélisation thermique du traitement des tumeurs cérébrales avec un modèle mathématique du cerveau en fournissant des résultats aux médecins. Celle-ci peut aider à la planification de la dosimétrie. Au cours du processus d'ablation thermique au laser, il est difficile de contrôler les effets secondaires et d'optimiser la planification du processus de dosimétrie pour tous les patients. Un logiciel aiderait les médecins à planifier et à gérer le processus de dosimétrie tout en prédisant et en organisant le traitement. Cela permettrait de maximiser l'effet thérapeutique et de minimiser les effets secondaires, de sorte que de nouvelles stratégies peuvent être proposées et évaluées. Une nouvelle approche de planification dosimétrique pour la chirurgie au laser / traitement du cancer avec interaction médecin qui prend en compte toutes les étapes de la gestion du processus de dosimétrie a été proposée. En fonction de l'impact des dommages thermiques sur le tissu pendant la simulation, l'outil logiciel produira un programme de dosimétrie pour chaque simulation et gardera tous les choix pour une décision finale. En utilisant la technologie Client Server, l'outil logiciel comprendra également une base de données de connaissances publiques et partagées pour suivre toutes les simulations et les processus d'apprentissage. Cela optimisera le processus en supprimant toute simulation indésirable en délimitant la taille de la tumeur tissulaire, la taille de la sonde, la puissance du laser et la plage de temps. Une étude de cas de la thérapie thermique interstitielle au laser (LITT) démontrera la faisabilité du cadre de dosimétrie. LITT peut être un traitement très complexe, avec de nombreux paramètres influençant l'efficacité du traitement.

A partir d'une modélisation du cerveau humain (figure 12) [45], on a réalisé les principales analyses suivantes :

- Analyse dynamique des fluides [46] Les équations de Navier-Stokes sont résolues dans le domaine du sang. A chaque surface où le modèle apporte un récipient à une extrémité abrupte, il représente la charge avec une distribution de pression connue.
- Analyse mécanique [46] seulement les domaines liés aux tissus biologiques sont actifs dans cette analyse. Le modèle représente la charge avec la distribution de contrainte totale qu'il calcule au cours de l'analyse de dynamique de fluide.
- Modélisation par faisceau laser [47]. Nous allons modéliser l'interaction laser-tissu avec la loi de Beer-Lambert.
- Conduction thermique (basée soit sur la loi de Fourier, soit sur la loi de Fourier modifiée), la perfusion sanguine constante et l'évaporation comme condition aux limites. Le module de transfert de chaleur sera utilisé avec un modèle de librairie de matériaux pour les matériaux solides de cerveau et de sonde.

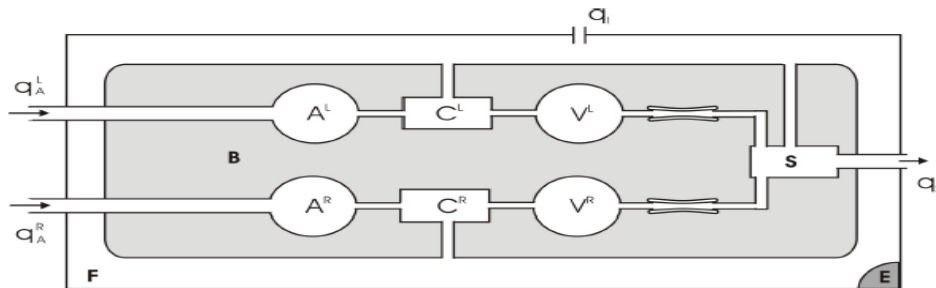


Figure 3 Modèle abstrait pour simuler des processus hémodynamiques à l'intérieur du cerveau humain. (Modèle étendu pour inclure les deux hémisphères). [45]

Nous allons modéliser l'interaction laser-tissu avec Beer-Lambert Law [47]. La loi de Beer-Lambert peut être écrite sous forme différentielle pour l'intensité lumineuse I comme :

$$\partial I / \partial x = -\alpha(T)I$$

Où x est la coordonnée du matériau, $\alpha(T)$ est le coefficient d'absorption dépendant de la température du tissu.

Puis modélisation de la loi de fournier et l'équation de perfusion, et avoir obtenu les graphes de distribution de chaleur et dommage thermique :

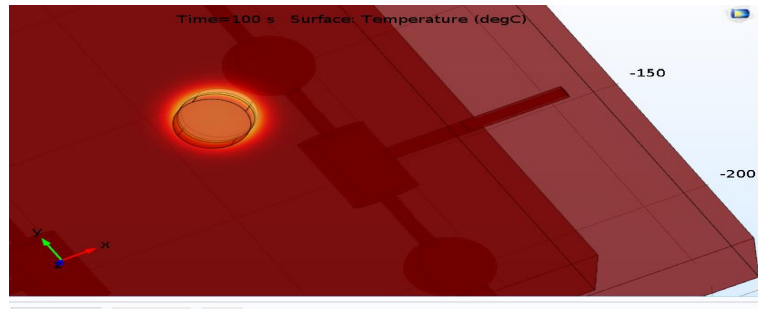


Figure 13. Température pendant 15 secondes à la surface du tissu cérébral.

Ce modèle (figures 13 et 14) montre également l'impact des tissus endommagés thermiquement au cours de la simulation.

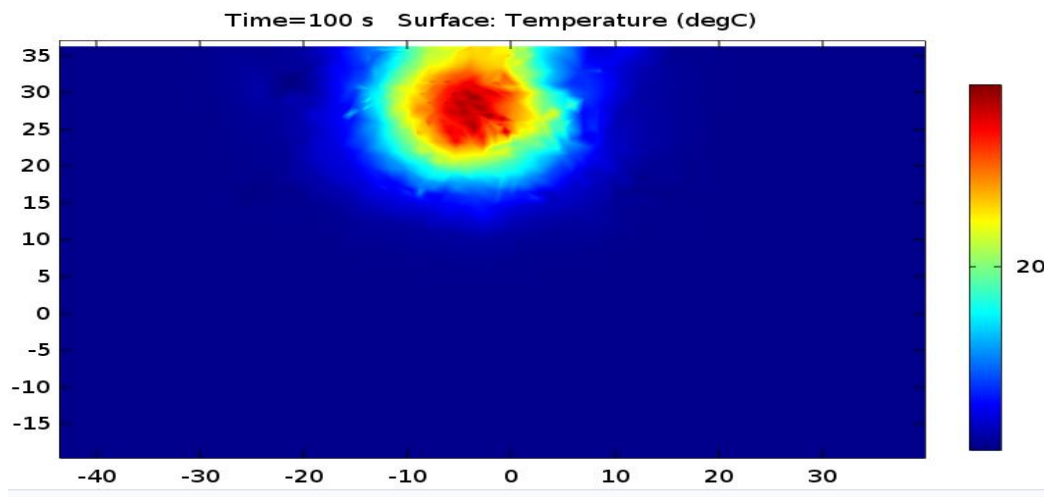


Figure 14. Volume : Fraction du tissu nécrotique, lissage.

Le chapitre 4 décrit l'utilisation des contrôleurs thermiques et leurs aides pour éviter de chauffer le tissu sain. En raison de la limite des contrôleurs thermiques qu'un patient peut tolérer et des informations fournies par ces sondes thermiques à des points discrets seulement, nous avons besoin d'un modèle mathématique pour simuler le transfert de chaleur et aider le médecin à planifier le processus de dosimétrie. Afin de maximiser les effets thérapeutiques tout en minimisant les effets secondaires, des commutateurs thermiques doivent être installés à la frontière entre les tissus sains et les tissus tumoraux. Ces interrupteurs thermiques enverront un signal pour arrêter le processus de chauffage dès que la température dépasse un certain seuil. Dans ce chapitre, nous proposons la mise en œuvre de thermostats thermiques afin de contrôler le processus de chauffage et de simuler le processus de chauffage pour la thérapie thermique interstitielle au laser dans le traitement (LITT) des tumeurs cérébrales.

Nous avons mis en place des capteurs [48] à la frontière entre les tissus cérébraux sains et tumoraux. Nous avons utilisé l'interface événementielle pour contrôler le processus de chauffage, en autorisant

ou en arrêtant la fonction source en fonction d'une limite de température. Dès que le régulateur thermique atteint la limite de température à la frontière, il envoie un signal pour arrêter immédiatement le processus de chauffage.

Nous avons réalisé un certain nombre de simulation afin de voir comment va influencer les contrôleurs de chaleurs sur l'émetteur de laser. Les contrôleurs de chaleur ne peuvent pas arrêter le dépassement de température aux points limites, mais ils peuvent être utilisés dans une procédure de planification capable de prédire s'il y aura ou pas un dommage thermique causé aux tissus sains.

Les figures 15 et 16 montrent la température maximale aux points du capteur et l'état de l'émetteur de laser.

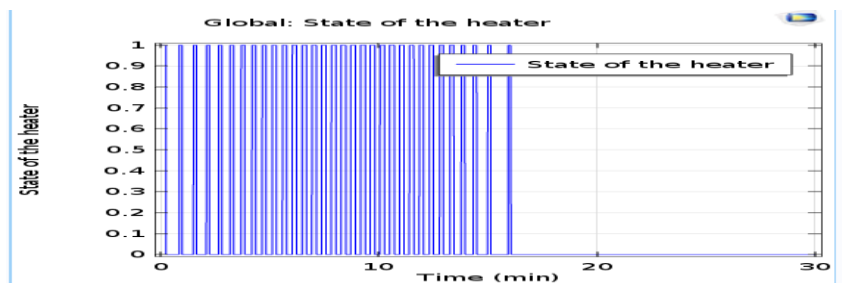


Figure 4. Etat du réchauffeur pendant la simulation.

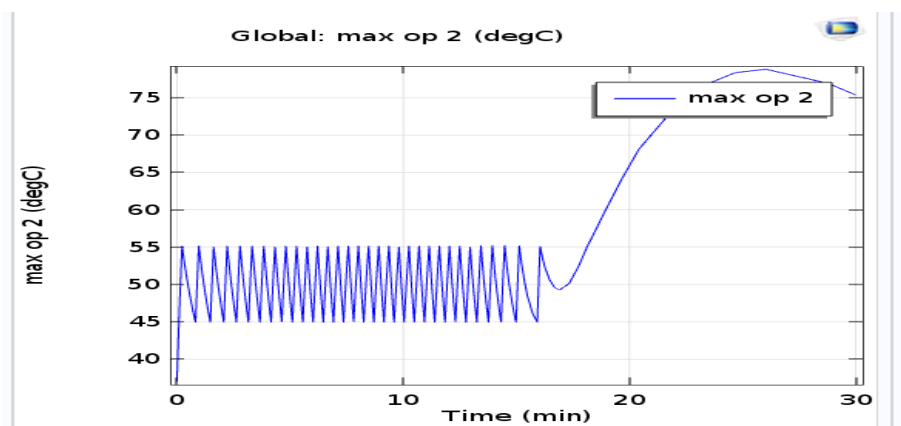


Figure 16. *Température maximale (degC) du tissu aux points du capteur.*

Le chapitre 5 décrit la Modélisation de la thérapie thermique au laser dans le traitement des tumeurs cérébrales. En raison de la restriction du nombre de sondes qu'un patient peut tolérer et des informations inexactes fournies par les mesures de température invasives, qui fournissent des informations uniquement à des points discrets, une simulation de modèle mathématique est plus efficace pour aider les médecins à planifier leurs doses de traitement thermique. Cette simulation maximisera les effets thérapeutiques tout en minimisant les effets secondaires. Avant le traitement, il fournira une idée précise de la réaction prédite en fonction des doses sélectionnées; de nouvelles stratégies de traitement peuvent donc être proposées et évaluées. Pour simuler la circulation cérébrale, nous divisons les constituants du fluide et de la matière dans la tête humaine en plusieurs sous-unités en interaction, appelées compartiments. Quatre principales caractéristiques des analyses du modèle cérébral sont l'analyse de la dynamique des fluides, l'analyse mécanique, le faisceau laser et le transfert de chaleur. L'objectif de cette étude est de simuler la thérapie thermique interstitielle au laser (LITT) dans les tumeurs cérébrales, y compris les quatre caractéristiques décrites ci-dessus. L'effet thermique du laser pendant la coagulation dure environ une seconde et sa température est comprise entre 50 ° C et 90 ° C. LITT a les résultats suivants: la dessiccation et la rétraction du tissu pour détruire les phénomènes tumoraux.

Le chapitre 6 décrit la validation du modèle mathématique utilisé en comparant les résultats à des études de cas réels et fournit un outil d'aide à l'estimation du volume de dommage thermique. L'objectif de la Thérapie Thermale Interstitielle au Laser (LITT) dans le traitement est la maximisation des effets thérapeutiques (ablation laser des tissus tumoraux) avec la minimisation de tous les effets secondaires (dommages aux tissus sains). Le grand défi est l'approximation de la topologie de la tumeur tissulaire. Tout en utilisant les images IRM pour capturer la topologie de la tumeur tissulaire 3D, un logiciel de conversion en fichier 3d STL peut être utilisé, mais le résultat est toujours loin de la topologie réelle de la tumeur tissulaire. Les modèles mathématiques nous aideront à prévoir la distribution de la température et les dommages tissulaires pendant la phase de planification de la dosimétrie. Ces modèles doivent être validés avec des données réelles afin d'être acceptés et utilisés par les médecins dans la planification de la dosimétrie. Cet article décrit une approche d'analyse de modélisation pour la prédiction du volume d'ablation au laser pendant la phase de planification. Trois implémentations COMSOL différentes de dommages thermiques au cours de la Thérapie Thermale Interstitielle au Laser dans le Traitement des tumeurs tissulaires ont été proposées et validées avec des données réelles pour confirmer la validité de ces modèles. Une

formulation de dommage de prédiction est générée et implémentée dans un circuit programmable FPGA (Field-Programmable Gate Array). Le produit final de ces mises en œuvre devrait être utilisé par les médecins en tant qu'applications pendant la planification de la dosimétrie.

De nombreuses études de cas réelles [49-54] dans le domaine du LITT sont publiées dans la littérature. Ils diffèrent selon le tissu, la spécification de la source laser, la puissance utilisée pendant le traitement et le temps de traitement. Nous allons brièvement décrire le traitement utilisé par les études de cas en définissant leurs résultats en termes de dommage thermique causé au tissu :

- **Cerveau humain.** Comme indiqué dans [49], ils ont utilisé le système de visualisation qui se compose d'une diode de 15 W, 6980 nm, Led de 1,6 mm de diamètre, un appareil de refroidissement et un poste de travail de traitement d'image. La fibre laser a été placée au centre de la lésion dans le cerveau humain, puis deux ablations thermiques ont été effectuées : 11 watts pendant 31 secondes et 10 watts pendant 30 secondes. Comme indiqué dans [49], la taille de l'ablation au laser est de 2,5 mm par 9,5 mm (23,75 mm²). Certaines études de cas fournissent leurs résultats en 2D uniquement parce qu'il est difficile de calculer le volume à partir des MRI. Avec nos outils de simulation, nous avons validé les dimensions 2D et nous fournissons la troisième dimension.
- **Modèle de tumeur animale.** Comme indiqué dans [50], leur système d'ablation se compose d'un laser à diodes de 15 W, 980 nm, d'une fibre optique à pointe diffusante flexible et d'un cathéter refroidi à l'intérieur de calibre 17. Les ablations au laser ont été effectuées en utilisant des puissances de 10 W, 12,5 W et 15 W, pendant des périodes comprises entre 60 et 180 secondes. Les résultats sont [50]: lorsqu'un seul applicateur a été utilisé [50], les grands diamètres d'ablation variaient de 12 mm à la dose la plus basse (10W, 60 sec) à 26 mm à la dose la plus élevée (15 W, 180 sec). Avec les applicateurs multiples, les zones d'ablation étaient jusqu'à 42 mm dans le plus grand diamètre (15W pendant 120 sec).
- **Tissu musculaire du porc.** Pour le processus frais d'ablation des tissus musculaires porcins [51], les paramètres suivants ont été utilisés : temps d'application : 300 s, puissance du laser : 30 W, débit sanguin : 40 ml / s et distance du bord de l'applicateur : 3 mm.

- **Validation in vivo d'un système de planification thérapeutique pour LITT de malignité hépatique.** L'ablation est de plus en plus utilisée pour le traitement des tumeurs malignes du foie [52]. LITT (28 W, 20 min) a été effectuée en contact étroit avec des vaisseaux hépatiques majeurs chez six porcs. Après l'explication du foie, la zone de coagulation a été documentée. Le foie et ses structures vasculaires ont été segmentés à partir d'un tomodensitomètre pré-interventionnel. La planification de la thérapie a été réalisée, y compris l'effet de refroidissement des vaisseaux hépatiques adjacents. Le volume des lésions [52] in vivo était de $6\,568,3 \pm 3\,245,9$ mm³.
- **Thérapie thermique induit par laser pour l'ablation des tissus pulmonaires.** Les lésions thermiques [53] ont été induites dans des poumons porcins sains en utilisant un laser Nd: YAG (1 064 nm). Le LITT a été effectué avec un système d'application percutanée dans le groupe I (n = 18) et un système d'application intra-opératoire dans le groupe II (n = 90). L'énergie laser a été appliquée pendant 600-1 200 secondes dans une gamme de puissance de 20-32 W (12,000-38,400 J).

Avec le système de ponction percutanée (groupe I), l'application de 28 W (16,800 J) pendant 10 min a généré les plus grandes lésions avec un volume de $12,54 \pm 1,33$ cm³, un diamètre axial de $39,33 \pm 2,52$ mm et un Diamètre diamétral de $24,67 \pm 1,15$ mm. Le système d'application intra-opératoire (groupe II) a atteint les volumes de lésions les plus importants de $11,03 \pm 2,54$ cm³ avec des diamètres de $34,6 \pm 4,22$ mm (axial) et $25,6 \pm 2,51$ mm (diamétral) par un temps d'exposition de 20 min et Une puissance de 32 W (38 400 J).

Étude de cas évaluation ex vivo et in vivo de la thermothérapie induite par laser pour la maladie de la thyroïde Nodulaire. Des lésions thermiques [54] ont été induites dans des glandes thyroïdiennes porcines saines ex vivo (n = 110) et in vivo (n = 10) en utilisant un laser Nd: YAG (1 064 nm). L'énergie laser a été appliquée pendant 300 secondes avec une plage de puissance de 10-20 W.

Pendant l'ablation, une mesure de la température continue à une distance de 5 et 10 mm de l'applicateur a été effectuée.

Les volumes de lésions inductibles maximaux étaient entre $0,74 \pm 0,18$ cm³ à une puissance laser de 10 W et $3,80 \pm 0,41$ cm³ à 20 W. Les températures maximales après l'ablation se situaient entre $72,9 \pm 2,9$ degrés C (10 W) et $112,9 \pm 9,2$ degrés C (20 W) à une distance de 5 mm et

entre 49,5 +/- 2,2 degrés C (10 W) et 73,2 +/- 6,7 degrés C (20 W) à une distance de 10 mm de l'applicateur.

Modélisation du laser

On a modélisé le laser sous les trois formes suivantes :

- Fonction de flux de chaleur laser de puissance laser
- La puissance laser incidente est répartie dans le temps et l'espace avec une forme gaussienne.
- Source de chaleur électromagnétique

Variation des propriétés thermiques

On a modélisé le laser sous les trois formes suivantes :

- La dépendance à la température de la conductivité thermique et de la densité est prise en compte par les approximations linéaires suivantes (12).

$$- k(T) = k_{(37C)}(1 + 0.00025(T - 37)) \quad (45)$$

$$- p(T) = p_{(37C)}(1 + 0.00025(T - 37)) \quad (46)$$

Résultats de la simulation et validation

À partir des données générées lors de notre simulation avec laser définis comme champ électromagnétique, et pour la longueur d'onde égale à 1064 nm, nous générons une formulation de prédiction avec la puissance et le temps d'entrée et produisons le volume de dégâts. Cette formule de prédiction peut être utilisée par le médecin lors du processus d'ablation au laser. Figures 17 -20 représentent les graphiques de ces formulations. La fonction Simulink Matlab représentant les dégâts de volume comme sortie et puissance, le temps en tant qu'entrées.

Puissance	Équation	R ²
10 W	$v = -2E-05t^2 + 0.0135t + 0.002$	0.99
20 W	$v = -2E-05t^2 + 0.0134t + 0.0044$	0.99
28 W	$v = -2E-05t^2 + 0.0325t - 0.1281$	0.99
32 W	$v = -2E-05t^2 + 0.0295t - 0.0905$	0.99

Tableau 4. Formulation de la fonction volume du dommage pour chaque valeur de puissance.

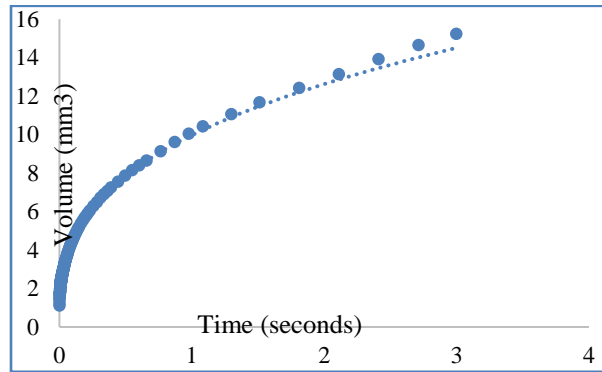


Figure17. Graphique du Volume pour Puissance = 10 W.

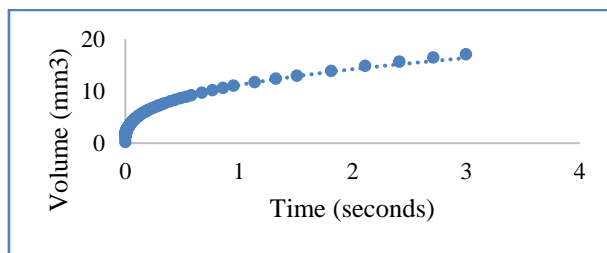


Figure 18. Graphique du Volume pour Puissance = 20 W.

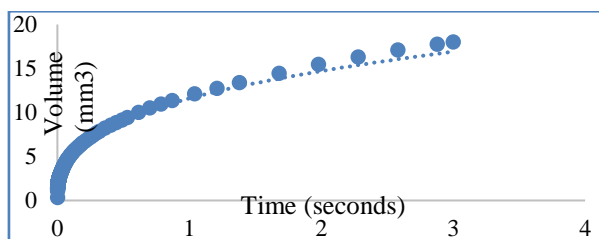


Figure 19. Graphique du Volume pour Puissance = 28 W

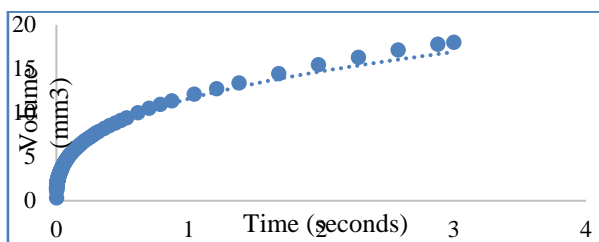


Figure 20. Graphique du Volume pour Puissance = 32 W.

Sur le tableau 5, nous avons calculé le rayon de la sphère générée par l'ablation au laser et correspondent au volume de dommage calculé par l'expérimentation.

Temps (s)	Volume (mm ³)	Rayon de la sphère (mm)
15	0.19131	0.357511291
30	0.38503	0.451379739
45	0.57446	0.515779175
60	0.75578	0.565165535
75	0.92171	0.603821591

Tableau 5. Rayon de la sphère pour un Power =20 W.

Création et de simulation du code VHDL

La structure du module de volume après la synthèse avec Quartus Prime d'Altera montre la manière de calculer le volume V , nous utilisons des valeurs intermédiaires des paramètres suivants: a , b , c et t . Le code VHDL implanté a été validé contre l'étude avant sur la base de l'analyse théorique et de la méthode des éléments finis (FEM). Les valeurs de volume autour augmentées, comme le montrent les résultats de la figure 21. L'annexe 2 contient le code VHDL.

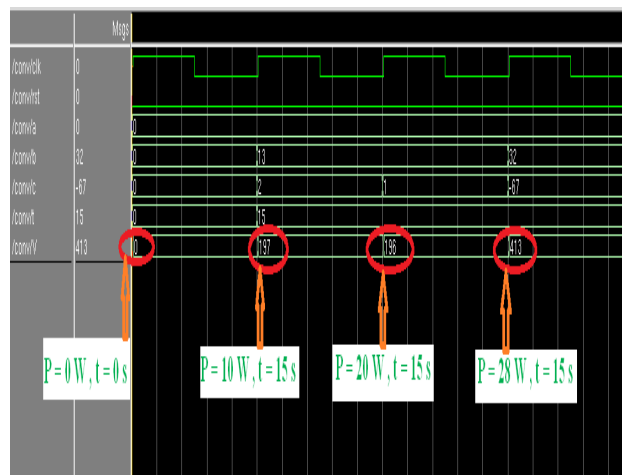


Figure 21. Afficher les résultats de la simulation du code VHDL.

Les chapitre 7 et 8 décrivent la procédure automatique de dosimétries qui consiste en un parcours automatique de la géométrie du tissu cancérogène et en chaque point appeler la procédure d'estimation du dommage thermique et la comparaison de la température au bord du tissu avec une température limite. S'il n'a pas de dépassement, on va utiliser le programme d'estimation du volume du dommage thermique pour calculer le rayon de la sphère et ainsi procéder au tir laser automatique. Dans ce chapitre, nous proposons un algorithme qui utilise une implantation de thermostats thermiques et une structure hexagonale close-packed pour procéder à l'ablation laser de chaque sphère afin de proposer un plan de dosimétrie avec optimisation des ressources pendant le processus de chauffage par le laser Thérapie thermique interstitielle dans le traitement (LITT) des tumeurs cérébrales.

La performance de la chirurgie mini-invasive (MIS) est améliorée par de nouveaux assistants de chirurgie robotisés (RSA) en raison des nombreux avantages, y compris de petites incisions, diminution de la perte de sang, moins de douleur, un temps de chauffage plus rapide et la capacité à localiser les endroits très précisément. Afin de maximiser les effets thérapeutiques de la LITT

(thermothérapie interstitielle au laser) tout en minimisant les effets secondaires, les capteurs thermiques doivent être installés à la frontière entre les tissus sains et tumoraux. Ces interrupteurs thermiques envoient un signal pour arrêter le processus de chauffage dès que la température dépasse un seuil. Une procédure utilisant la structure hexagonale close-packed (HCP) qui aidera le médecin à prioriser les emplacements de dosimétrie et fournir une dose sûre par emplacement est nécessaire. Une telle procédure peut être utilisée pour la chirurgie assistée par un bras robotisé. Le tissu de la tumeur cérébrale est modélisé comme un domaine 3D avec une structure de sphères hexagonales à blocs rapprochés (HCP). La figure 58 montre la déformation de la sphère d'ablation laser formée pendant l'ablation. Dans [66] il y a une démo de la sonde de distribution laser NeuroBlate système. Dans ce chapitre, la forme de la déformation causée par l'ablation laser est supposée être comme une sphère. Le volume de la sphère sera défini lors de la construction de la structure HCP.

Chaque sphère (figure 22) représente la déformation volumique du tissu provoquée par une ablation laser de son volume de sphère. Toute ablation sphérique sera représentée par un volume sphérique, une sphère radio, une distribution de puissance laser par une limite de temps.



Figure 22. Ablation laser forme une sphère à partir du laser LED. (Système NeuroBlate). [66].

Puisque le tissu tumoral est entouré au bord par des capteurs thermiques, de sorte qu'ils ne dépassent pas une limite de température, chaque ablation sphérique assignée à la structure devrait vérifier cette contrainte d'effet secondaire.

1. Le processus d'ablation par laser est défini dans les étapes suivantes:
Affectation des sphères à la structure hexagonale étroitement emballée. L'ablation sphérique ne devrait avoir aucun effet secondaire.
2. Un processus d'ablation automatique visitera la structure HCP dans un certain ordre et placera le laser dirigé au centre des vides tétraédriques et octaédriques de la structure et procédera à l'ablation laser des sphères attachées à ces vides. La structure HCP ne couvre

pas le domaine 3D total, mais en plaçant le laser dirigé au centre de ces vides, nous couvrirons tout le domaine du tissu tumoral.

Nous avons défini les propriétés thermiques et optiques suivantes pour le tissu cérébral: conductivité, densité, chaleur spécifique, diffusivité, perméabilité relative et conductivité électrique. Les résultats seront la distribution thermique de la température et le volume des tissus endommagés par les interrupteurs thermiques [67]. Ces résultats seront utilisés pour planifier la dosimétrie.

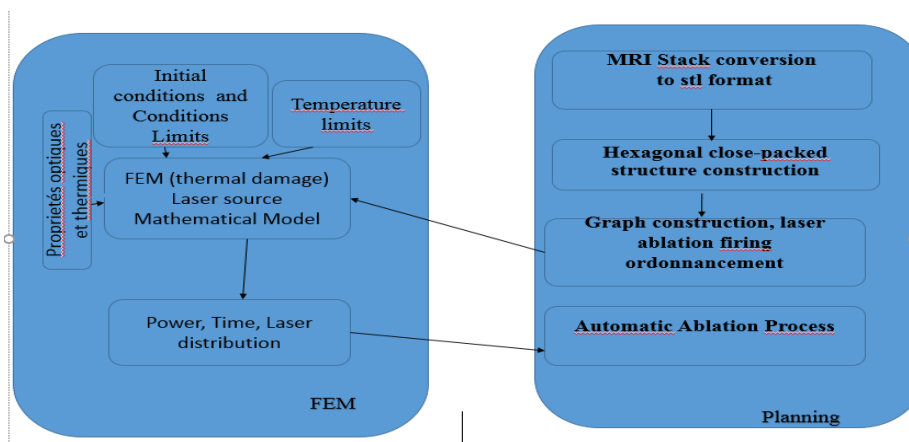


Figure 23. Vue d'ensemble du système. Le planificateur s'appuie sur le simulateur FEM. A chaque point de tir du laser, le planificateur appellera la FEM.

Le système possède deux modules (figure 23) comme décrit ci-dessous:

Planificateur

Tout d'abord convertir les images MRI au format stl, puis l'algorithme avec construire la structure hexagonale close-packed, puis extraire un graphe et générer l'ordre de tir ablation laser. Pour chaque étape de tir, appelez la FEM.

FEM

Le logiciel de simulation est utilisé pour simuler le modèle mathématique qui utilise la conduction thermique basée sur la loi de Fourier et la perfusion sanguine constante. La pré décision des résultats en termes de dommages volumiques sur le tissu améliorera le système de soins de santé. Ce module renverra la puissance de distribution laser de sorte qu'aucun effet secondaire ne se produise.

Comme indiqué dans [68], le processus de planification est divisé en trois étapes:

1. La sélection du nombre de faisceaux et de la direction à partir de laquelle on focalise l'ablation laser sur le tissu tumoral du patient (problème de géométrie ou problème d'optimisation d'angle de faisceau) ;
2. La sélection des modèles d'intensité pour les directions choisies dans la phase 1 (problème d'intensité ou problème d'optimisation de carte de fluence) ;
3. La sélection d'une séquence de livraison qui gère efficacement le traitement (problème de réalisation ou problème de segmentation).

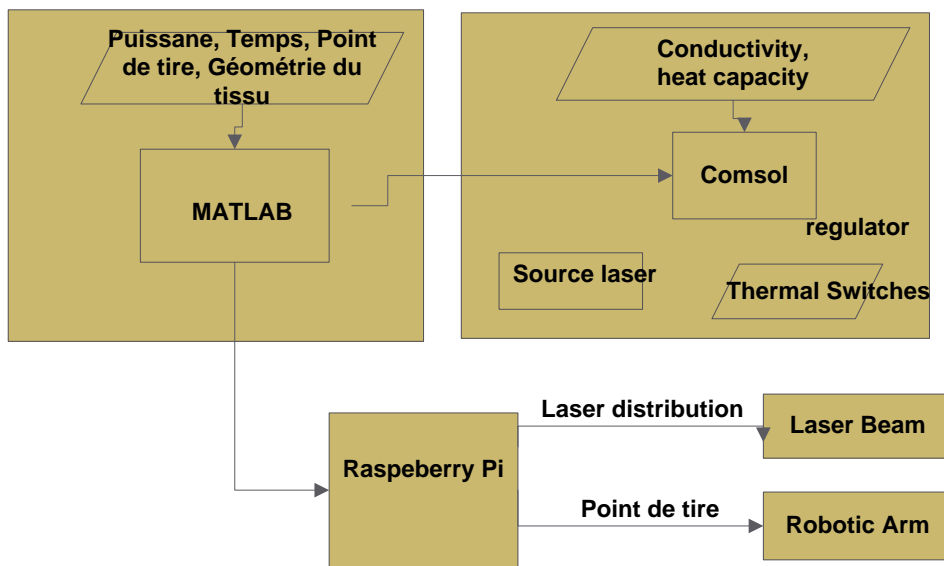


Figure 5. Vue générale du processus automatique.

Le système implémenté comprend la simulation Comsol, le script Matlab, le Raspberry Pi 3, le module laser et un bras robotique à 6 axes. Le script matlab passera par la géométrie des tissus tumoraux et, à chaque point d'ablation, le système procédera à la planification LITT (figure 24). Pour tout point d'ablation, le système vérifiera si, pour une puissance et un temps de laser spécifiques, il est prudent de ne pas avoir d'effets secondaires. Si c'est sûr, le poste doit être envoyé au bras robotique, et la framboise procédera à l'ablation au laser.

L'annexe 1 montre une démonstration pratique de tout l'environnement de travail de recherche réalisé au laboratoire LIMA à l'université du Québec en Outaouais.

1.18. Conclusions et futurs travaux

L'ablation thermique contrôlée est un grand défi lors d'une chirurgie au laser / traitement du cancer. Un outil pour aider les médecins à prédire et à organiser le traitement est utile afin d'optimiser l'utilisation des ressources médicales et améliorer les services de santé.

Nous avons proposé un cadre général de dosimétrie sur la même Plateforme, qui comprend toutes les étapes du traitement des tissus cancérogènes avec l'effet thermique réalisé par l'interaction de laser, et ce depuis le diagnostic du patient jusqu' à la fermeture du dossier du patient. L'outil d'aide à la décision a été réalisé afin d'aider le médecin à planifier efficacement la dosimétrie.

Cet outil propose une procédure automatique de dosimétrie sans effet secondaire grâce à des senseurs thermique virtuels (éliminer l'échauffement inutile de tissus sains à la frontière) et un algorithme de prévision des dommages thermiques. Une application a été proposée qui reçoit les requêtes de traitement en termes de puissance du laser et temps d'exposition et à en retour l'information de savoir si on peut procéder sans affecter le tissu sain ou si on doit effectuer des changements vis-à-vis des valeurs puissance du laser et temps. Il est aussi à souligner que les propriétés des tissus biologiques sont extraites de base de données réelles et aussi que la méthode de prédiction du dommage thermique s'intègre facilement dans l'architecture globale de traitement thermique.

Après sélection de scénarios de dosimétrie et obtention du meilleur plan de dosimétrie, l'application donne comme résultats un plan optimal. Celui-ci doit être un outil d'aide à la planification de la dosimétrie et aussi comme base d'une dosimétrie automatique.

Le grand défi est de trouver un algorithme de dosimétrie automatique qui prend en considération la forme très compliquée du tissu. Nos travaux futurs vont être la prise en considération de la géométrie complexe du tissu cancérogène ainsi que sa déformation dans la création de nouveaux algorithmes de tirs au laser.

Nos Remerciements vont aux Laboratoire LIMA, ReSMiQ, CMC et NSERC pour toute l'aide et le support fournies durant mes études à l'université du Québec en Outaouais.

2 Cadre du transfert de bio-chaueur pour le traitement laser / cancer

Résumé. L'ablation thermique à contrôle pose un défi lors d'une chirurgie au laser ou d'un traitement contre le cancer. Un logiciel aiderait les médecins à prévoir, à organiser le traitement et à maximiser les effets thérapeutiques tout en minimisant les effets secondaires. Cela donnerait une idée précise de la réaction prédite en fonction des doses choisies, de la géométrie tissulaire et de la source laser avant le traitement ; de nouvelles stratégies de traitement peuvent donc être proposées et évaluées.

Dans cet article, nous proposons une nouvelle approche pour la chirurgie au laser / traitement du cancer avec interaction médecin. Le médecin entrerait dans un scénario en sélectionnant le tissu et en spécifiant la taille de la tumeur tissulaire, le type de laser, la taille de la sonde, la puissance du laser et la plage de temps. Le modèle générerait alors automatiquement le modèle de dépôt de puissance ; sélectionner les propriétés thermiques et optiques du tissu; démarrer la simulation; mettre à jour dynamiquement les propriétés thermiques et optiques; et montre les réponses physiologiques. Ce modèle montre l'impact de la répartition de la chaleur et des dommages thermiques sur le tissu pendant la simulation, puis permet au médecin d'ajuster le scénario en fonction de l'objectif du traitement. Une étude de cas de la thérapie thermique interstitielle au laser (LITT) démontrera la faisabilité du cadre.

Article publié au journal suivant:

International Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences (IJPMBS, ISSN: 2278-5221), July, 2016 News. Vol. 5, No. 3.

Et au Proceeding of the International Conference on Bioinformatics and Biomedical Technology ICBBT 2016 Barcelona Spain, June 10-12, 2016.

Cet article a gagné le prix de la meilleure présentation.

Framework of the Bio-heat Transfer for Laser/Cancer Treatment

Mhamed Nour
Université du Québec en Outaouais, Québec, Canada
noum03@uqo.ca

Mohammed Bougataya, Emmanuel Kengne, Karim El Guemhioui, Ahmed Lakhssassi
Université du Québec en Outaouais, Québec, Canada
mohammed.bougataya@uqo.ca, emmanuel.kengne@uqo.ca, karim.elguemhioui@uqo.ca,
ahmed.lakhssassi@uqo.ca,

Abstract—Controlled thermal ablation poses a challenge during a laser surgery/cancer treatment. A software tool would help physicians predict, organize the treatment as well as maximize therapeutic effects while minimizing side effects. This would provide a precise idea of the predicted reaction depending on selected doses, tissue geometry, and the laser source prior to the treatment; so new treatment strategies can be proposed and evaluated.

In this paper, we propose a new approach for the laser surgery/cancer treatment with physician interaction. The physician would enter a scenario by selecting the tissue and specifying tissue tumor size, laser type, probe size, laser power, and time range. The model would then automatically generate the Power Deposition Model; select the tissue thermal and optical properties; start the simulation; dynamically update thermal and optical properties; and show the physiological responses. This model shows the impact of the heat distribution and thermal damage to the tissue during the simulation and then allows the physician to adjust the scenario according to the treatment objective. A case study of the Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) will demonstrate the feasibility of the framework.

Index Terms—Framework, bio-heat equation, laser source, thermal damage, tissue cancer, bio-heat transfer simulation.

I. INTRODUCTION

The objective of this paper is to present a general mathematical framework of the bio-heat transfer for the Laser/Cancer treatment. This includes thermal conduction based on modified Fourier's law with constant blood perfusion as a boundary condition. The Heat Transfer Module will be used with a material library model for human tissues [1] and probe solid materials. The selected tissue material with tumors will be defined from a database with their density, conductivity, specific heat, diffusivity, relative permittivity, relative permeability and electrical conductivity values. A new material Laser delivery probe will also be defined as source energy.

Expected results during the heating and temperature distribution are thermal distribution throughout the biological tissue and the estimation of the volume of tissues damaged during the treatment. The challenges are that the damaged tissues volume should be included within the tumor tissue volume and that there is a potential that the healthy tissue would be affected during the heating process.

Furthermore, predicting the result of treatment depending on scenarios discussed between physicians and patients will improve the health care system by providing a personalized and focused treatment. Using the laser energy source, light is emitted from a diffusive tip of an optical fiber probe that is inserted into the center of a tissue tumor. The collimated, coherent, and single frequency light source can be used as a very precise heat source in a wide range of applications, including cancer treatment.

Most models neglect [2] the changes in the optical and thermal properties of the tissue during the temperature elevation, which makes these models unrealistic. We will introduce a mechanism to include these changes in the tissue properties during the heat transfer process.

Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) [4, 5 and 6] is a minimally invasive cytoreductive treatment. A low voltage laser is used to induce hyperthermia and kill tumour cells [3]. A case study of the Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) [4, 5, and 6] will demonstrate the feasibility of the framework. We will select a scenario of brain laser/cancer surgery treatment using solid state diode laser in the Nd:YAG range of 1064 nm and 12 Watt. This laser energy is transferred to the target tissue via a CO₂ gas-cooled (Joule-Thomson effect) side-firing (directional) laser of 3.3 mm diameter. The heating temperature will be between 43 °C and 57 °C (the tissular necrosis state). The geometry will include two layered cylinders simulating the two tissues (healthy outside and tumor inside) with the probe located at the center of the tumor tissue. Many options exist [2] to model the laser power source: surface heat source or volumetric heat sources (Ray optics, Beer-Lambert law, Beam envelope method, Full wave). The framework will offer a selection of the source type which will be either a surface heat source or Beam envelope method. The selection of beam envelope method for this application is due to the simplicity of the implementation and also it is easy to understand.

Using the Multiphysics Simulation Tool COMSOL 5.2, we build apps for physicians' use. Our COMSOL Multiphysics model is turned into an application with its own interface using the tools provided with the Application Builder desktop environment. Physicians will run the application remotely to study and choose the best scenario for their patients.

II. FRAMEWORK FOR LASER BIO-HEAT TREATMENT

The objective is to simulate the laser heating of the human tissue as coupling between an electromagnetic wave propagation model (waves are oscillating rapidly in the direction of propagation) and a bio-heating model. Electromagnetic modeling formulations are based on Maxwell's equations as well as material laws for propagation in various media. Bio-heat modeling formulations are based on Pennes's equations (with Fourier conduction, or extended Fourier conduction).

We will then use the Finite Element Method (FEM) simulation tool to solve the mathematical model with the initial and boundary conditions, and provide results in two forms. The first is an interactive result through the physician's direct access to the application via laptop or smart phone, and the second, a long term result sent via email.

Since the Finite Element Method requires a very fine mesh, much smaller than the wavelength, we will use the Beam Envelope Method [7]. So, instead of solving for the incredibly computationally-intensive electric field, we will solve for the slowly varying electric field envelope.

The Figure 1 below illustrates the difference between the sample density for the electric field and the electric field envelope.

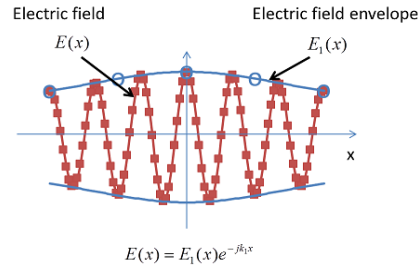


Figure 1. The electric field and the electric field envelope [8].

It is recommended that we have at least five quadratic finite elements per wavelength.

Built into this method is a factorization trick — you separate out the fast-varying portion of the wave as illustrated in Figure 1. $E(x) = E_1(x)e^{-jk_1x}$. The user provides the wave-vector k_1 as an input to the method. To recover the “real” field you just multiply the solution $E_1(x)$ with the fast-varying phase factor.

We used the Electromagnetic Waves, Beam Envelopes Interface, which solves a modified version of the full-wave Maxwell’s equations, again via the FEM, to solve one frequency-domain wave equations for the electric field envelope(s). The electric field is represented as the product of the solved for electric field envelope and a rapidly varying prescribed phase function. As the electric field envelope has a slower spatial variation than the electric field, a coarse mesh can be used. The Biological Tissue feature adds the bio-heat equation as the mathematical model for heat transfer in biological tissue.

The modules coupling between the Electromagnetic and bio heat modules is necessary so the heating power generated by the electromagnetic power source is transferred to the bio-heat module.

We introduce a Framework of the bio-heat Transfer Using Laser as a power source for Cancer Treatment. The physician will select the following depending on the scenario that he is planning to simulate:

- The tissue type from a human tissue list, the software will then select from a tissues database and assign the optical and thermal properties of the tissue.
- The tissues dimension so that the software will use the information to adjust the simulation by building the geometry of the simulation model. We need to specify the tumor tissue dimension.
- Supposing that the optical and thermal properties will change during the heating process is not a realistic simulation, we will include functions to include the dynamic variability of these parameters.
- For the environmental boundary conditions and the initial conditions, the model will offer to modify the initial temperature.
- The mathematical model will give the option to select the bio-heat transfer equation (Penne’s), the modified Fourier or relativist models as conduction methods. The

mathematical model includes the convection and the metabolic power. We did not assume that these values are null.

- There are three types of lasers used in cancer treatment; carbon dioxide CO₂ lasers, Argon lasers and neodymium:yttrium-garne (nd:YAG) lasers. The physician will select the laser type (power, duration, spot size) and the software will use the information to adjust the simulation by building the power deposition model. [6]
- The available outputs are: first real-time heat distribution and tissues damages. An email with more detailed graphs will be sent later.

A Framework with steps involved in the mathematical simulation of the surgery/laser treatment (The simulation loop):

Step 1. Dosimetry Plan

The physician defines the dosimetry plan (triggers) with selection of the Tissue from the available tissues in the database, Tumor Tissue size, selection of the laser type (carbon dioxide CO₂ lasers, Argon lasers and neodymium: yttrium-garnet (nd:YAG) lasers), define exposure duration. The temperature starting point of the volume is set to normal body temperature:

- The system will apply the Environmental Boundary conditions and initial conditions.
- The system will form the geometry of the model selected.
- The system will form the mesh of the model selected.
- The system will select the Thermal Properties and Optical Properties of the Tissues from a database.
- The system selects and uses the power deposition source.

Step 2. Temperatures Distribution Calculation

The mathematical model will include many options; Fourier or modified-Fourier for conduction, convection, radiation, perfusion and vaporization.

Step 3. Physiological Responses.

While time not expired, the system will update thermal and optical properties: variation of the electrical conductivity with temperature, variation of the thermal conductivity and density with temperature. Calculate the variation of the scattering coefficient of the coagulation tissue. Go to Step 2. [Loop]

Step 4. Output the Simulation Results.

Temperature Distribution $T(r,t)$ and Tissue Damage $\Omega(r,t)$

III. DETAILED DESCRIPTION OF THE FRAMEWORK FOR LASER BIO-HEAT TREATMENT

A. Dosimetry plan.

The physician will need to define a simulation plan, including laser type, tissue type and dimensions. As soon as the model will provide output, the physicians will analyse them, and adjust the therapy.

B. Environmental Boundary conditions and initial conditions.

The model will take a default values for initial conditions but will provide the possibility to update them if needed.

C. Tissue Anatomy

As default dimension the model will have a cross section of a 3D Brain tissue with dimension of 15mm by 15 mm, as shown in Figure 1, the tissue is heated up to 10 seconds by a 5W laser with wavelength of 1064nm. The physician will access via the application to update these dimension.

D. Tissue Thermal properties

The Model will select the following thermal properties from the database depending on the selected tissue: Density ρ , Heat capacity C_p , Thermal Conductivity K , blood ρ_b , Specific heat, blood C_b , Blood perfusion rate w_b , Arterial blood temperature T_b , and the Metabolic heat source Q_{met} .

E. Tissue Optical properties

There are a lot of Tissues Optical Properties defined in the literature; Permittivity, Permeability, Electrical Conductivity, Absorption, Scattering, Anisotropy, Real Refractive Index. For our Model we will use the following: Permittivity, Permeability and Electrical Conductivity.

The Permittivity is constant because the wavelength is constant in our case. The Permeability is equal to 1 since the tissue is non-magnetic material. Since there is no variation of the frequency, we will not use the dispersion models.

F. Power Absorption Tissue Properties

We consider the following Power Absorption properties: Energy Absorption, Specific Absorption Rate (SAR), Frequency Factor and the Activation energy dE.

G. Power Deposition Models.

This model will include the simulation of these three laser power sources: CO_2 , Argon and Nd:YAG. The Software will then offer the physician to select one of these three.

H. Temperature Distribution and Damage Model.

Parabolic heat equation based on Fourier's theory (FHE), and hyperbolic heat equation (HHE), have been used to mathematically model the temperature distribution of biological tissue during thermal ablation. However, both equations have certain theoretical limitations [9]. The FHE assumes an infinite thermal energy propagation speed, whereas the HHE might possibly be in breach of the second law of thermodynamics. The relativistic heat equation (RHE) is a hyperbolic-like equation, whose theoretical model is based on the theory of relativity and which was designed to overcome these theoretical impediments. In this study, the three heat equations for modelling of thermal ablation of biological tissues (FHE, HHE and RHE) were solved analytically and the temperature distributions compared.

Article [9] suggest that temperature values obtained from a model with RHE are always lower than those of the FHE, while HHE values are higher than the FHE, except for the initial heating stage and at points away from the electrode. Both HHE and RHE are mathematically hyperbolic, but temperature profile peaks are only observed with HHE. The three solutions converged for infinite time or infinite distance from the electrode. The percentage differences between the FHE and the other solutions are larger for higher values of thermal relaxation time in HHE or equivalently for low values of the speed of heat propagation in RHE.

We will start with the thermal conduction using Fourier's law for our first step of the simulation (results presented here) then upgrade to the modified Fourier's law and Relativist heat equation. We will then compare the results of these three simulations. The Model will offer the selection of any of these three mathematical models.

1. Parabolic heat equation based on Fourier's theory (FHE)

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho C_p \mathbf{u} \cdot \nabla T + \nabla \cdot \mathbf{q} = Q + Q_{bio} \quad (1)$$

$$\mathbf{q} = -k \nabla T \quad (2)$$

where T is temperature (K), C_p is the heat capacity J/(kg*K)), ρ is the density of the brain tissue (kg/m³), and k is the thermal conductivity of brain tissue (W/(m*K)), Q is heat source, Q_{bio} is the perfusion and metabolic heat source.

2. Heat Equation with modified Fourier for conduction method called hyperbolic heat equation (HHE)

With modern surgery, the medical treatment progressively implies small scale time and high energy. The HTE are not appropriate. Because the time is too small $t \in [0, \tau]$, with a small value for $\tau > 0$ the thermal equilibrium of a prolonged physical system simply cannot be reached.

A modified Fourier version uses a non-null relaxation time Type equation here. $\tau > 0$, in the dissipation process. This parameter can be interpreted as the finite time required for the flow

dissipation to relax to its stable value thermodynamics. The simple generalization for finite speed leads to Cattaneo - Vernotte equation [10,11]:

$$q(x, t + \tau) = q(x) + \tau \frac{\partial q}{\partial t}(x, t) = -k\nabla T(x, t) \quad (3)$$

The following equation called (HHTE) Hyperbolic heat transfer equation [12]:

$$-\Delta T(x, t) + \frac{1}{\alpha} \left(\frac{\partial T}{\partial t}(x, t) + \tau \frac{\partial^2 T}{\partial t^2}(x, t) \right) = \frac{1}{k} \left(S(x, t) + \tau \frac{\partial S}{\partial t}(x, t) \right) \quad (4)$$

where the thermal conductivity is denoted by $k > 0$ and diffusivity by $\alpha = k/\rho c$.

3. Heat Equation with relativist heat equation (RHE) for conduction method

Ali and Zhang's relativistic heat equation (RHE) turn out to be [13]:

Equation

$$\begin{aligned} \frac{\partial T}{\partial t}(x, t) + \frac{\alpha}{C^2} \frac{\partial^2 T}{\partial t^2}(x, t) \\ = \alpha \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2}(x, t) + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2}(x, t) + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2}(x, t) \right) + \frac{\alpha}{k} S(x, t) \end{aligned} \quad (5)$$

where the constant C is the speed of heat propagation in the tissue. The thermal conductivity is denoted by $k > 0$ and diffusivity by $\alpha = k/\rho c$.

4. The Perfusion Equation

$$Q_{bio} = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} \quad (6)$$

where Q_{bio} is the perfusion and metabolic heat source, ρ_b is the blood Density, C_b is Specific blood heat, Q_{met} is Metabolic heat source, ω_b is Blood perfusion rate, T_b is the blood flow rate, T is tissue temperature, Q_{met} is the metabolic heat source.

TABLE 1. SETTINGS OF QBIO PARAMETERS.

Description	Value
Arterial blood temperature	310.15[K]
Specific heat, blood	3650[J/(kg*K)]
Blood perfusion rate	0.866[l/s]
Density, blood	1035 kg/m ³
Metabolic heat source	0

We consider that the metabolic heat and external heat sources are negligible in respect to the laser induced heat.

The initial temperature of the brain tissues was considered as $T_0=293.15$ K.

I. Tissue Temperature and Tissue Damage

1- Tissue Temperature Distribution.

The LITT of Brain Tumors was modeled by the bio-heat equation in a 3D geometric study, using electromagnetic module and the bio-heat transfer application mode with time dependent COMSOL 5.2.

2- Thermal damage

We used integrated Thermal damage function on the Heat Transfer Module. Simulation includes damage integral analysis from Energy absorption. The Parameters Frequency factor and Activation factor are defined in table 2. The damage is calculated from the Arrhenius law:

We used the following defined functions used on the COMSOL 5.2, Fraction of necrotic tissue:

$$\theta_d = \min(\max(0, 1 - e^{-\alpha}), 1) \quad (7)$$

where α is a Discontinuous Lagrange (constant) shape function (which describes the degree of tissue injury).

3- Thermal Properties dynamic update.

Most models neglect the changes in the thermal properties of the tissue during the temperature elevation, which makes these models unrealistic. We will introduce a mechanism to include these changes in the tissue properties during the treatment.

The temperature dependence of the thermal conductivity and density is taken into consideration by the following linear approximations [14]:

$$k(T) = k_{(37C)}(1 + 0.00025(T - 37)) \quad (8)$$

$$p(T) = p_{(37C)}(1 + 0.00025(T - 37)) \quad (9)$$

For each tissue we will have a different equations defined in the database.

K- Optical Properties dynamic update.

Most models neglect the changes in the optical properties of the tissue during the temperature elevation, which makes these models unrealistic. We will introduce a mechanism to include these changes in the tissue properties during the treatment.

The variation of the electrical conductivity [15] with temperature is given by:

$$\sigma = 1/(\rho_0(1 + \alpha(T - T_{ref}))) \quad (10)$$

where ρ_0 is the reference resistivity, T_{ref} reference temperature (initial temperature), and α is the resistivity temperature coefficient. The spatially-varying temperature field, T , can either be specified or computed.

L. Model Simulation.

A cross section of a 3D Brain tissue with dimension of 15 cm by 15 cm, as shows in Figure 2, is heated up to 15 seconds by a 15 W laser with wavelength of 1064 nm.

The tissue is modeled as a Cylinder of radius r_{mat} and height thickness, 3D, Bio-heat Transfer (ht), Time dependent of range (0,0.1,15) seconds. The initial temperature of the brain tissues is considered 293.15 K.

1- Laser procedure

The laser beam [6] is modeled as a heat source in the electromagnetic module.

At the operating wavelength of the laser, it is assumed that the absorptivity is equal to the emissivity. The Electric field envelopes (first and second wave) are quadratic, the number of directions is unidirectional, and the phase type is wave vector.

Equations

$$(\nabla - ik_1)\mu_r^{-1}((\nabla - ik_1)E1) - k_0^2(\epsilon_r - \frac{j\sigma}{\omega\epsilon_0})E1 = 0 \quad (11)$$

$$\lambda = -j\beta - \delta_z \quad (12)$$

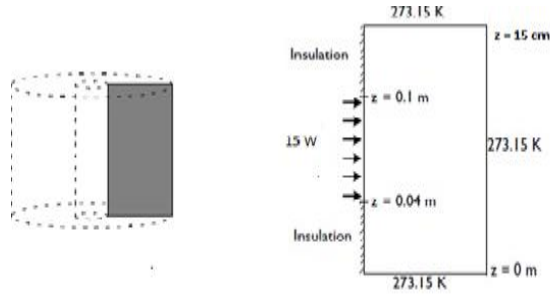


Figure 2. Model Geometry and boundary conditions

2- Modeling in COMSOL Multiphysics

2.1 Geometrical description of the model

We will start with the thermal conduction using Fourier's law for our first step of the simulation (results presented here) then upgrade to the modified Fourier's law. We will then compare the results of these two simulations.

2.2 Heat distribution

The LITT of Brain Tumors was modeled by the bio-heat equation in a 3D geometric study, using the bio-heat transfer application mode with time dependent COMSOL 5.2. Tables 1 and 2 describe the physical parameters used by our Comsol numerical simulation.

Heat Equation

$$\rho C_p u \nabla T = \nabla(k \nabla T) + Q + Q_{bio} \quad (13)$$

$$q = -k \nabla T \quad (14)$$

where T is temperature (K), C_p is the heat capacity J/(kg*K)), ρ is the density of the brain tissue (kg/m³), and k is the thermal conductivity of brain tissue (W/(m*K)), Q is heat source, Q_{bio} is the perfusion and metabolic heat source.

TABLE 2: THE PHYSICAL PARAMETERS USED IN OUR COMSOL NUMERICAL SIMULATION. (THERMAL PROPERTIES OF BRAIN FROM [9])

Name	Expression	Value	Description
Plaser	15[W]	15[W]	Laser power
Emissivity	0.8	0.8	Surface emissivity of mat1
Temp	293.15[K]	293.15[K]	Initial temperature

Name	Expression	Value	Description
Heat capacity	3636[J/(kg*K)]	3636[J/(kg*K)]	Brain heat capacity
Density	1050[kg/m ³]	1050[kg/m ³]	Brain density
Thermal conducti-vity	0.51[W/(m*K)]	0.51[W/(m*K)]	Brain thermal conductivity
A	7.39e39[1/s]	7.39e39	Frequency factor
dE	2.577e5[J/mol]	2.577e5	Activation energy

2.3 Mesh

The brain tissue is meshed using a triangle swept mesh as shown in Figure 3.

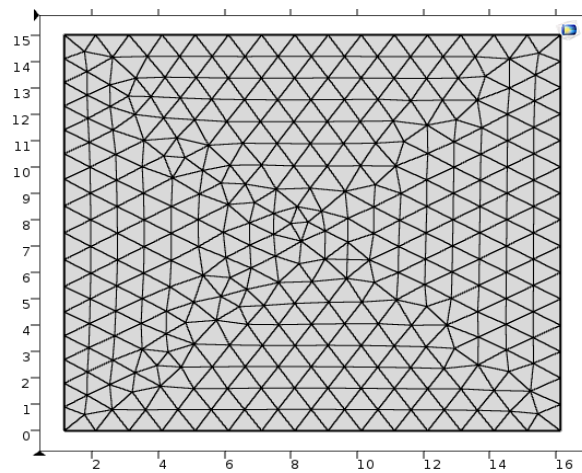


Figure 3. Finite element method (FEM) mesh. Evaluation of each variable at each point of the mesh.

IV. SIMULATION RESULTS

During the simulation, the physician can play with the input values to control the thermal ablation during a laser surgery/cancer treatment.

Figures 4 to 6 show the heat distribution and damage during the simulation which will help physicians to predict and organize the treatment. Figure 4 shows the temperature (⁰C) at the Surface of the Brain Tissue, figure 5. Shows the temperature during 15 seconds at the Surface of the Brain Tissue (Contour: Temperature (⁰C) Arrow Surface: Total heat flux) and Figure 6 shows the damage that appears when the value of damage function reaches the threshold of 0.6., this will help preventing the heating side effect. All these graphs are also available as a video stream that shows temperature rise.

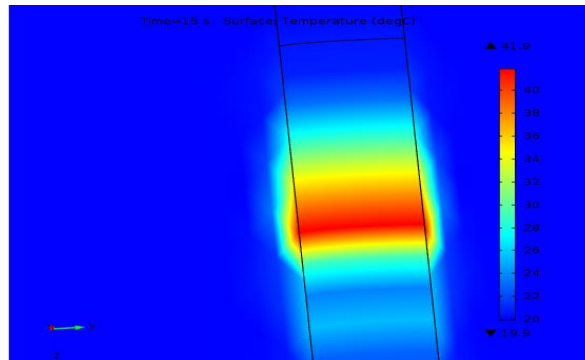


Figure 4. Temperature at the Surface of the Brain Tissue, Temperature ($^{\circ}\text{C}$).

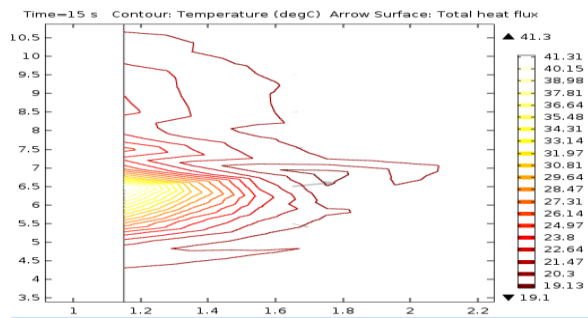


Figure 5. Temperature during 15 seconds at the Surface of the Brain Tissue (Contour: Temperature ($^{\circ}\text{C}$) Arrow Surface: Total heat flux).

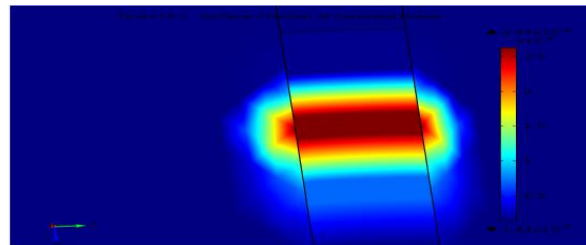


Figure 6. Time=15s Surface: Fraction of necrosed tissue.

The damage appears when the value of damage function reaches the threshold of 0.6. This is also available as a video stream that shows temperature rise.

V. APPS FOR PHYSICIANS USE

Using Comsol 5.2, we build apps for physicians' use. Our COMSOL Multiphysics model is turned into an application with its own interface using the tools provided with the Application Builder desktop environment. Physicians will use their laptops or smart phones to access and run the application remotely. Figure 7 shows the input values and the output graphs generated by the application.

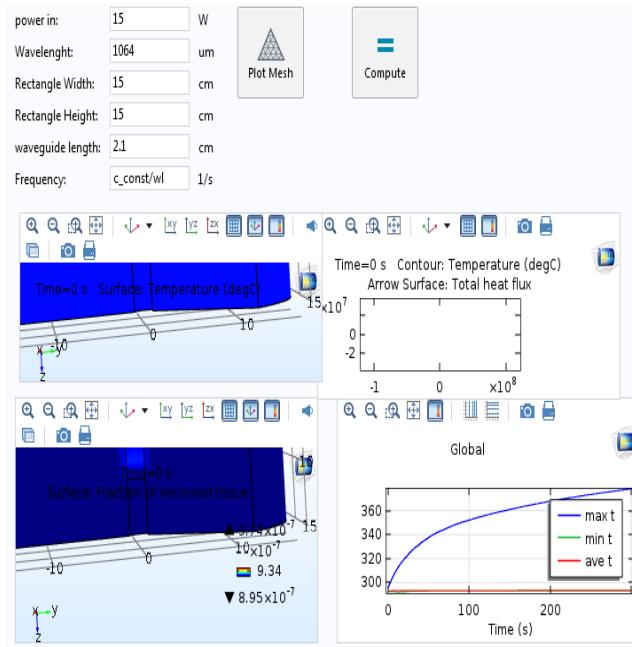


Figure 7. The output of the Apps

The physician enters the parameters and select compute to execute the simulation in real-time. Result will be then available within few seconds.

VI. CONCLUSION

Controlled thermal ablation presents a significant challenge during a laser surgery/cancer treatment. A tool to help physicians predict and organize the treatment will be helpful.

In this paper, we proposed a framework for the bio-heat transfer of the laser/cancer treatment with physicians' interaction via Comsol Apps. Such model shows the impact of the heat distribution and thermal damage of the tissue during the simulation.

A case study of LITT was proposed to demonstrate the utilization and the feasibility of the framework. The physicians selected a scenario with objective and the Model output the predicted the expected result which are thermal distribution throughout the biological tissues during the heating and the estimation of the volume of tissues damaged during the treatment. The physician may then adjust the scenario depending on the personalized and focused treatment.

Our future work will be the extension of the model to include the management of the dosimetry process. Such software tool will help physicians plan, update and report the dosimetry process of each patient.

REFERENCES

1. M.M. Tung, M. Trujillo, J.A. Lopez Molina, M.J. Rivera, E.J. Berjano, Modeling the Heating of Biological Tissue based on the Hyperbolic Heat Transfer Equation, Universidad Politecnica de Valencia, Valencia, Spain. Physics.med-ph, 20 Nov 2008.
2. Laser heating of a Silicon Wafer. Comsol Library.
3. Alireza M Mohammadi and Jason L. Schroeder, Laser Interstitial thermal therapy in treatment of brain tumors – the NeuroBlate System, 2014, Informa, UK Ltd.
4. Richard Tyc, Kurt Jeff Wilson, Laser Surgery/Cancer Treatment: Real-time interactivity enhances interstitial brain tumor therapy, BioOptics World, 05/2010.
5. Xin Chen, Gerald M. Saidel, Modeling of Laser Coagulation of Tissue with MRI Temperature Monitoring, Journal of Biomechanical Engineering, 2010.
6. Comsol, Introduction to Comsol Multiphysics. 5.0 And Introduction to Application Builder, Comsol 5.1.
7. Hepatic Tumor Ablation. Comsol Library.
8. Microwave Cancer Therapy. Comsol Library.
9. Juan A. Lopez Molina, Maria J. Rivera and Enrique Berjano Fourier, hyperbolic and relativistic heat transfer equations: a comparative analytical study. Proceedings of the Royal Society, November 2014
10. C. Cattaneo, Sur une forme de l'équation de la chaleur éliminant le paradoxe d'une propagation instantanée, Les Comptes rendus de l'Académie des sciences 247, p. 431, (1958).
11. P. Vernotte, Les paradoxes de la théorie continue de l'équation de la chaleur, Les Comptes rendus de l'Académie des sciences 246, p. 178, (1958).
12. M. M. Tung, M. Trujillo, J.A. L'opez Molina ,M.J. Rivera , and E.J. Berjano Modeling the Heating of Biological Tissue based on the Hyperbolic Heat Transfer Equation. Mathematical and Computer Modelling, 50 (2009) 665-672, Universidad Politécnic de Valencia, Valencia, Spain.
13. <http://www.itis.ethz.ch/virtual-population/tissue-properties/database/heat-transfer-rate/>
14. Megumi N Iizuka, I Alex Vitkin, Michael C Kolios and Michael D Sherart, The effect of dynamic optical properties during interstitial laser photocoagulation, Phys. Med. Biol 45 (2000).
15. Modeling Laser-Material Interactions in COMSOL Multiphysics. <http://www.comsol.com/blogs/modeling-laser-material-interactions-in-comsol-multiphysics/>
16. Ali YM, Zhang LM. 2005 Relativistic heat conduction. Int. J. Heat Mass Transfer 48, 2397–2406 (doi:10.1016/j.ijheatmasstransfer.2005.02.003).
17. Yassene Mohamed, Janko F Verhey, A finite element method to simulate laser interstitial thermos therapy in anatomical inhomogeneous regions, BioMedical Engineering OnLine, BioMed, 2005.
18. <http://www.comsol.com/blogs/modeling-of-materials-in-wave-electromagnetics-problems/>

3 Optimisation de la planification du traitement laser / cancer et du contrôle de dosimétrie thermique

Résumé - Au cours du processus d'ablation thermique au laser, il est difficile de contrôler les effets secondaires et d'optimiser la planification du processus de dosimétrie pour tous les patients. Un logiciel aiderait les médecins à planifier et à gérer le processus de dosimétrie tout en prédisant et en organisant le traitement. Cela permettrait de maximiser l'effet thérapeutique et de minimiser les effets secondaires, de sorte que de nouvelles stratégies peuvent être proposées et évaluées. Dans cet article, nous proposons une nouvelle approche de planification dosimétrique pour la chirurgie au laser / traitement du cancer avec interaction médecin qui prend en compte toutes les étapes de la gestion du processus de dosimétrie. En fonction de l'impact des dommages thermiques sur le tissu pendant la simulation, l'outil logiciel produira un programme de dosimétrie pour chaque simulation et gardera tous les choix pour une décision finale. En utilisant la technologie Client Server, l'outil logiciel comprendra également une base de données de connaissances publiques et partagées pour suivre toutes les simulations et les processus d'apprentissage. Cela optimisera le processus en supprimant toute simulation indésirable en délimitant la taille de la tumeur tissulaire, la taille de la sonde, la puissance du laser et la plage de temps. Une étude de cas de la thérapie thermique interstitielle au laser (LITT) démontrera la faisabilité du cadre de dosimétrie. LITT peut être un traitement très complexe, avec de nombreux paramètres influençant l'efficacité du traitement.

Article publié au Proceeding :

**International Conference on Biotechnology and Environmental Management ICBEM 2016
Toronto September 2016.**

Optimization of the Laser/Cancer Treatment's Planning and Thermal Dosimetry Control

Mhamed Nour
Université du Québec en Outaouais, Québec, Canada
noum03@uqo.ca

Mohammed Bougataya, Karim El Guemhioui, Ahmed Lakhssassi
Université du Québec en Outaouais, Québec, Canada
mohammed.bougataya@uqo.ca, karim.elguemhioui@uqo.ca, ahmed.lakhssassi@uqo.ca,

Abstract— During the laser thermal ablation process, it is challenging to control the side effects and optimize the planning of the dosimetry process for all patients. A software tool would help physicians plan and manage the dosimetry process while predicting and organizing the treatment. This would maximize the therapeutic effect and minimize any side effects, so new strategies can be proposed and evaluated.

In this paper, we propose a new dosimetry planning approach for the laser surgery/cancer treatment with physician interaction that takes into account all the steps of the management of the dosimetry process. Depending on the impact of the thermal damage to the tissue during the simulation, the software tool will output a dosimetry schedule for each simulation and keep all choices for a final decision.

Using Client Server technology, the software tool will also include a public and shared knowledge database to keep track of all simulations and learning process. This will optimize the process by dropping all unwanted simulation by delimiting the tissue tumor size, probe size, laser power, and time range.

A case study of the Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) will demonstrate the feasibility of the dosimetry framework. LITT can be a highly complex treatment, with many parameters influencing treatment efficacy.

Index Terms— Dosimetry, planning, bio-heat equation, laser source, thermal damage, tissue cancer, bioheat transfer simulation, side effects, database knowledge, intelligence artificial, Client server technology, object-oriented programming.

I. INTRODUCTION

The objective of this paper is to provide an automatic dosimetry planning software tool which will help the physicians to go through the life cycle of the dosimetry planning process; and more specifically: Analysis of opportunities, Identification of aim, Exploration of options, Selection of the best one, Detailed planning, Plan evaluation, Plan Implementation, Closure of the Plan, and Feedback.

Expected results during the heating process are thermal distribution throughout the biological tissue and the estimation of the volume of tissues damaged during the treatment. The challenges are that the damaged tissues volume should be included within the tumor tissue volume and that there is a risk that the healthy tissue would be affected during the heating process. The calculation of the damaged tissues volume will be used to predict the impact on the tissue and calculate the number of visits needed during the dosimetry process. Furthermore, predicting the result of treatment depending on scenarios discussed between physicians and patients will improve the health care system by providing a personalized and focused treatment.

Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) is a minimally invasive cytoreductive treatment. A low voltage laser is used to induce hyperthermia and kill tumor cells [1,2]. A case study of the Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) [3, 4, and 5] will demonstrate the feasibility of the framework. We will select a scenario of brain laser/cancer surgery treatment using solid state diode laser in the Nd:YAG range of 1064 nm and 12 Watt. This laser energy is transferred to the target tissue via a CO₂ gas-cooled (Joule-Thomson effect) side-firing (directional) laser of 3.3 mm diameter. The heating temperature will be between 43 °C and 57 °C (the tissular necrosis state). The geometry will include two layered cylinders simulating the two tissues (healthy outside and tumor inside) with the probe located at the center of the tumor tissue. Many options exist [6] to model the laser power source: surface heat source or volumetric heat sources (Ray optics, Beer-Lambert law, Beam envelope method, Full wave). There is a selection of the source types which will be either a surface heat source or a Beam envelope method.

Using the Multiphysics Simulation Tool COMSOL v5.2, we will build apps for physicians' use. Our COMSOL Multiphysics model is turned into an application with its own interface using the tools provided with the Application Builder desktop environment. Physicians will run the application remotely to study and choose the best scenario for their patients. This has already been done and the results presented in [7]. Using the oriented-object programming capabilities of MATLAB and the MATTLAB connectivity with COMSOL, we will program the dosimetry software tool part.

II. FRAMEWORK FOR PLANNING THE LASER BIO-HEAT TREATMENT

In [7], we introduced a framework for the bio-heat transfer using laser as power source for cancer treatment. The physician will select a scenario describing tissue type, tissue tumor dimension, laser type, power and duration. The following outputs are available; real-time heat distribution and tissues damages. This paper is an extension of the work described in [7] and includes a dosimetry framework. Below, we describe a Dosimetry Framework with steps involved in the simulation of the surgery/laser treatment and a Dosimetry planning process:

Step 1. Analysis of opportunities

A lot of dosimetry tools exist and are documented in the literature. Each one of them is created for a specific objective, such as MRI dosimetry, Cancer Medicine online, Noise dosimetry, etc. but none for the Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT).

This framework is specifically for Laser/Cancer treatment process from the first visit of the patient to the archiving of his file. Also the tool will help identify the risks and plan to neutralize it.

We will consult many physicians in the domain to get their feedback in order to improve the model.

Step 2. Identify aim

The objective of the utilization of the framework should be clear and very well defined. The physician should read the document of the utilization of the Framework to make sure that the system will help for a specific and existing need. The physician will select an objective already defined on the menu before starting any simulation. This will help the physician to clarify the needs and to make sure the Framework is the software tool needed and that it can be used. Also, it is necessary to include the requirements to be verified by the physician prior to the utilization of the system.

Step 3. Explore options

- For each patient, the physician will enter the patient's information in the Patient database. MRI pictures will also be included to help defining the geometry of the tumor tissue during the simulation.
- Depending on the tissue type and the tumor size, the physician will explore options and define them. For instance variability of the power of the laser vs duration. The framework will help the physician explore the number of options, and simulate each one.
- For each option do the following:

1) Dosimetry plan

- The physician defines the dosimetry plan by selecting the tissue from the database, the tumor tissue size, the laser type, and the exposure duration.
- The system will apply the environmental boundary conditions and the initial conditions.
- The system will form the geometry, the mesh of the selected model and will select the thermal properties and optical properties of the tissues from a database.
- The system takes the selected power deposition source selected and uses it.

2) Temperatures Distribution Calculation

- Physiological Responses.
- Output the simulation results: Temperature Distribution $T(r,t)$ and Tissue Damage $\Omega(r,t)$

3) *Dosimetry prediction*

- The system will use the volume of damaged tissue to predict how many visits are needed to accomplish the laser therapy. The physician will accept or reject the option.
- If accepted, the system will store it with other feasible options.

Step 4. Selection of best option

To select the best option, we need to include for each option a service cost that will include all the service charges. Then the system will run an operational research algorithm to select the optimal cost to serve the patient.

Step 5. Detailed planning

Now that we know the best option for both physician and patient, we need a detailed planning before starting the laser treatment. A detailed plan will include a visit schedule, and for each visit what has to be done (laser treatment at power W during Time t) and the expected result (such as the percentage of the damage volume caused during the laser treatment).

Step 6. Plan implementation and evaluation

During each visit, the physician will mark the laser therapy as success if the damage predicted is equal to the result of the MRI. Else, he will need to correct the plan to adjust the damage prediction to the reality. If the plan is not successful, the system will adjust the plan according to a variation in term of percentage.

Step 7. Closure of the plan

At the end of the laser treatment, the physician will write the final state and result of the whole laser therapy and will close the patient file.

Step 8. Feedback

The physician will enter a feedback and notes that will help the software to adapt for next patient. To be able to include some sort of artificial intelligence, the system should learn from any simulation, any dosimetry and any patient plan so that some limitation will be included and errors implemented in the system to optimize the dosimetry process.

III. Detailed description of the framework for planning the laser bio-heat treatment

In the following, we describe the detailed procedure to be used.

J. Software tool accessibility and portability

This is an extension of the work done in [7], figure 1 is the output of the Framework of the bio-heat transfer for Laser/Cancer treatment. We are proposing an extension to include the dosimetry process. The physician will use his laptop or smart phone to access the application.

K. Patient registration

Fill out the patient form to complete patient registration process. MRI pictures can be scanned and included in the patient database; this should help defining the tumour tissue dimension. A module will be added later for this purpose.

L. LITT Requirement

Fill out the laser/cancer treatment questionnaire to go through the requirements before starting any laser/cancer treatment.

M. Triggers table

We need to define some triggers that will optimize the simulation, for instance time should always be less than some time limit, power always less than some power limit, probe size limit, and if the temperature at far outline is greater than 50⁰ C, the simulation should be stopped and an error message output. Physicians should be able to add triggers to the system.

If the client exists in the patient database and the patient has passed the requirements, the physician will proceed to the following steps. \the whole process will be repeated for each patient.

N. Temperature distribution and tissue damage.

The physician will repeat the following steps for all laser/cancer treatment scenarios. Figure 1 shows the output of the software tool. The physician enters the parameters and select compute to execute the simulation in real-time).

If the client exists in the patient database and the patient has passed the requirements, the physician will proceed to the following steps. The whole process will be repeated for each patient.

Enter the following values: power, dimension, and time. Press Mesh, then press Compute (figure 1).

The software will output the temperature distribution, tissue damage, temperature min/max/average and percentage damage volume at $\Omega = 4.5$ (99% probability of dead tissue).

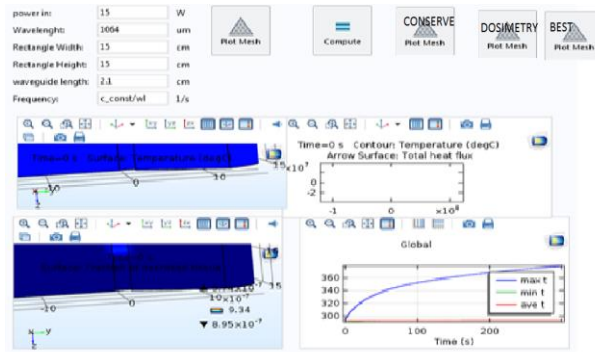


Figure 1. The output of the software tool. The physician enters the parameters and select compute to execute the simulation in real-time

O. Scenario generation

If the result of the scenario is acceptable, so the physician will press conserve this simulation in the simulation database (figure 1).

P. Accepted scenarios

Select dosimetry, the software will output for each accepted simulation, a proposed dosimetry plan with the following information; number of visits, time, and power, cost of the visit and global cost. Table 2 shows the output of this step.

Q. Dosimetry generation

At the end the scenario simulation process, the physician will enter the cost of laser treatment per second, then select dosimetry, the software will output for each accepted simulation, a proposed dosimetry plan with the following information; number of visits, time, power, and cost of the visit and global cost

R. Best dosimetry

When the physician will select the best button, the software will compare all the options and select the best one based on the criteria of selection, best cost, and minimum number of visits. Table 1 shows the output of this step.

Power in (W)	Time (s)	Rect. Width (mm)	Rect. Height (mm)	Total Vol (mm ²)	A=4.6 % Dam vol mm ²	Visit number	cost per visit (\$)	total cost (\$)
15	10	15	15	225	35	6	250,00 \$	1 500,00 \$

Table 1. Best cost based on minimum total cost.

S. Schedule generation.

If the proposed best dosimetry is accepted for a specified patient, the system will then create a calendar taking into account the laser unit, patient and health personal availability.

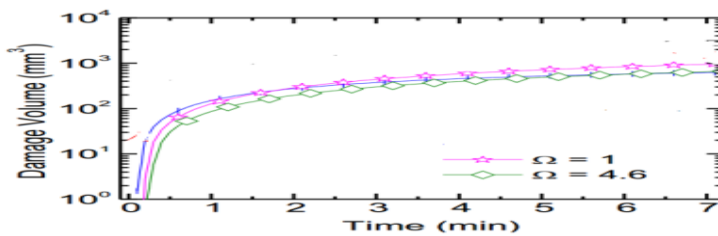


Figure 2. The total volume of tissue necrosis using thermal damage integral and isothermal temperature.

Power in (W)	Time (s)	Cylinder radius (cm)	Height (cm)	Laser utilization cost 25,00 \$		Visit number	cost per visit (\$)	total cost (\$)
				Total Vol (cm ³)	A=4.6 % Dam vol cm ³			
10	10	2,53	2,53	50,85	5	10	250,00 \$	2 500,00 \$
10	15	2,53	2,53	50,85	6	8	375,00 \$	3 000,00 \$
10	20	2,53	2,53	50,85	8	6	500,00 \$	3 000,00 \$
10	25	2,53	2,53	50,85	10	5	625,00 \$	3 125,00 \$
15	10	2,53	2,53	50,85	12	4	250,00 \$	1 000,00 \$
15	15	2,53	2,53	50,85	15	3	375,00 \$	1 125,00 \$
15	20	2,53	2,53	50,85	17	2	500,00 \$	1 000,00 \$
15	25	2,53	2,53	50,85	19	2	625,00 \$	1 250,00 \$

Table 2. Global dosimetry proposed plans, for instance cost per visit equal time [s] * cost [\$].

IV Dosimetry plan and Model Simulation

The physician will need to define a simulation plan, including laser type, tissue type and dimensions. As soon as the model will provide output, the physicians will analyse them, and adjust the therapy.

A cylinder of 2.54 cm radius by 2.54 cm thickness brain tissue, as shows in Figure 1, is heated up to 10 seconds by a 5 W laser. The initial temperature of the brain tissues is considered as 293.15 K. The tissue is modeled as a cylinder of radius r_{mat} and height thickness, $3D$, Bioheat Transfer (ht), Time dependent of range (0,0.1,15) seconds. These values can be changed by the user of the model to simulate in real-time.

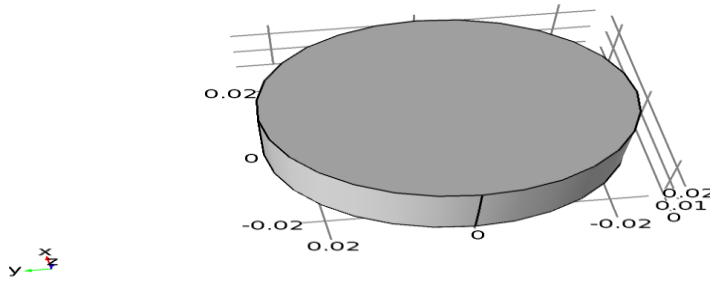


Figure 3. A cylinder 2.54 cm radius by 2.54 cm thickness Brian tissue is heated up to 10 seconds by a 5 W laser.

The physician will press Mesh and Press Compute (figure 1).

The software will output the temperature distribution, tissue damage, min/max/average temperature and percentage damage volume at $\Omega = 4.5$ (99% probability of dead tissue). The physician will need to practice using the GUI in order to better use the software.

A. Environmental boundary conditions and initial conditions

The model will take default values for initial conditions but will provide the possibility to update them if needed.

B. Tissue anatomy, tissue thermal properties and tissue Optical properties

As a default typology dimension of the human tissue, the model will use a cylinder of 2.54 cm radius by 2.54 cm thickness of Brian tissue, as shows in Figure 3, the tissue will be heated up to 10 seconds by a 5 W laser led.

The Model will select the following thermal properties from the database depending on the selected tissue: Density ρ , Heat capacity at constant pressure, Heat capacity C_p , Thermal Conductivity K , Density, blood ρ_b , Specific heat, blood C_b , Blood perfusion rate w_b , Arterial blood temperature T_b , and the Metabolic heat source Q_{met} .

There are a lot of tissues optical properties defined in the literature; Permittivity, Permeability, Electrical Conductivity, Absorption, Scattering, Anisotropy, Real Refractive Index. For our model we will use the following: Permittivity, Permeability μ and Electrical Conductivity. Table 3 shows the physical parameters used during the simulation.

Table 3: The Physical parameters used in our COMSOL numerical simulation. (Thermal properties of brain from [9])

Name	Expression	Value	Description
r_{mat}	1[in]	0.0254 m	material inner radius
Thickness	25400[um]	0.0254 m	mat inner thickness
r_{spot}	8[mm]	0.008 m	Radius of laser spot size

Name	Expression	Value	Description
p _{laser}	5[W]	5 W	Laser power
Period	10[s]	10 s	Time of laser to move back and forth
Emissivity	0.8	0.8	surface emissivity of mat1
Temp	310.15[K]	310.15 K	Initial temperature
Heat Capacity	3636[J/(kg*K)]	3636[J/(kg*K)]	Brain heat capacity
Density	1050[kg/m ³]	1050[kg/m ³]	Brain tissue density
Thermal conductivity	0.51[W/(m*K)]	0.51[W/(m*K)]	Brain tissue thermal conductivity
A	7.39e39[1/s]	7.39e39	Frequency factor
dE	2.577e5[J/mol]	2.577e5	Activation energy

The Permittivity is constant because the wavelength is constant in our case. The Permeability is equal to 1 since the tissue is non-magnetic material. Since there is no variation of the frequency, we will not use the dispersion models.

C. Power absorption tissue properties

We consider the following power absorption properties: Energy Absorption, Frequency Factor and the Activation energy dE.

D. Power deposition models

The laser beam [6] is modeled as a heat source in the plane with Gaussian profile gp1 (figure 4). This model uses the built-in Gaussian Pulse functions, which enforces that the integral under the curve equals unity. The emissivity of the surface of the brain tissue is approximately 0.8. At the operating wavelength of the laser, it is assumed that absorptivity equals emissivity. The heat load due to the laser is multiplied by the emissivity.

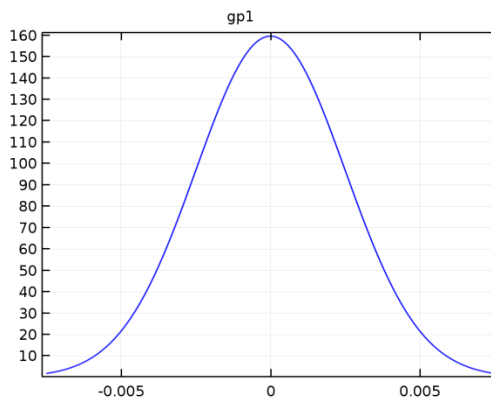


Figure 4. The Gaussian Pulse with location 0 and Standard deviation equal r_{spot} .

The waveform function $wv1$ is a triangle with angular frequency and phase equal to 0 and the amplitude equal to 1. We used from the COMSOL library, an analytic heat function hf defined as follows (figure 5):

$$hf(x, y, t) = P_{laser} * gp1(x - wv1(t)) * gp1(y) \quad (1)$$

Where P_{laser} is the source power, $gp1$ is Gaussian pulse function, $wv1$ is the waveform function.

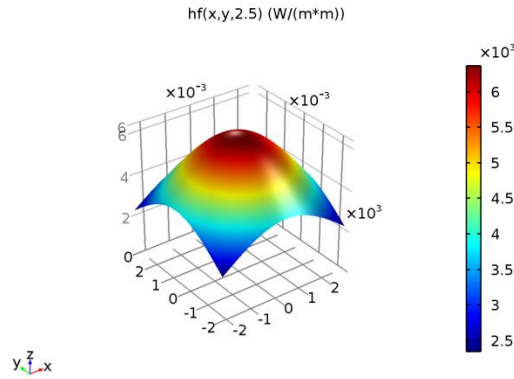


Figure 5. Analytic heat function hf.

E. Temperature distribution and damage model

A parabolic heat equation based on Fourier's theory (FHE) has been used to mathematically model the temperature distribution of biological tissue during thermal ablation

We will start with the thermal conduction using Fourier's law for our first step of the simulation (results presented here) then upgrade to the modified Fourier's law and Relativist heat equation. We will then compare the results of these three simulations. Our model will offer the selection of any of these three mathematical models.

1- Parabolic heat equation based on Fourier's theory (FHE)

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho C_p \nabla T + \nabla q = Q + Q_{bio} \quad (2)$$

$$q = -k \nabla T \quad (3)$$

where T is the tissue temperature (K), C_p is the heat capacity $J/(kg \cdot K)$, ρ is the density of the brain tissue (kg/m^3), and k is the thermal conductivity of brain tissue ($W/(m \cdot K)$), Q is heat source, Q_{bio} is the perfusion and metabolic heat source.

2- The Perfusion Equation

$$Q_{bio} = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} \quad (4)$$

where Q_{bio} is the perfusion and metabolic heat source, ρ_b is the blood density, C_b is Specific blood heat, Q_{met} is Metabolic heat source, ω_b is Blood perfusion rate, T_b is the blood flow rate, T is tissue Temperature (K), Q_{met} is the metabolic heat source.

TABLE 4. SETTINGS OF QBIO PARAMETERS.

Description	Value
Arterial blood temperature	310.15[K]
Specific heat, blood	3650[J/(kg*K)]
Blood perfusion rate	0.866[l/s]
Density, blood	1035 kg/m ³
Metabolic heat source	0

We consider that the metabolic heat and external heat sources are negligible with respect to the laser induced heat. The initial temperature of the brain tissues was considered as $T_0=293.15$ K.

F. Tissue temperature and tissue damage

4- Tissue temperature distribution

The LITT of Brain Tumors was modeled by the bio-heat equation in a 3D geometric study, using electromagnetic module and the bio-heat transfer application mode with time dependent COMSOL 5.2.

5- Thermal damage

The induced damage (or damage integral) has been computed using well-established first order Arrhenius equation [8, 9]:

$$\Omega(t) = \ln \frac{C_0}{C_{UD}(t)} = \int A \exp \left[-\frac{E_a}{RT(t)} \right] dt \quad (5)$$

where C_0 is the original concentration of undamaged cells, C_{UD} is the concentration of the remaining living cells after time t , the treatment time, A is the frequency factor, E_a is the activation energy and R is the universal gas constant. ($R=8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$).

A damage integral of $\Omega = 1$, corresponds to 63% percent probability of cell death, and damage integral of $\Omega = 4.6$, corresponds to 99% percent probability of cell death at a specific point.

Figures 6 to 8 show the heat distribution during the simulation which will help physicians to predict and organize the treatment.

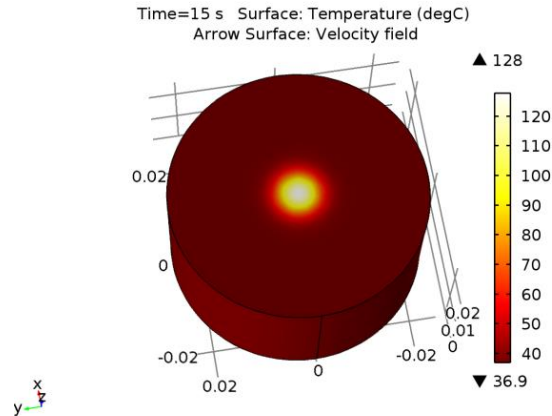


Figure 6. Temperatre during 15 seconds at the surface of the brain tissue.

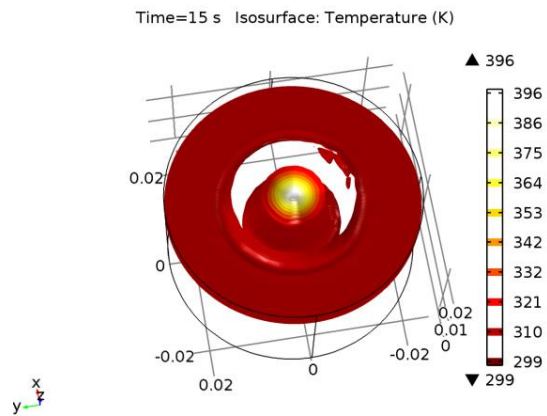


Figure 7. Temperatre during 15 seconds at the surface of the brain tissue (Isothermal Contours (ht)).

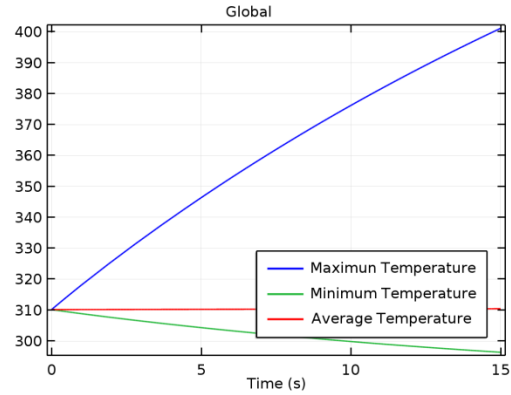


Figure 8. Global Max/Min/Average Temperature (K) of the Tissue during 15 seconds.

Such model shows also the impact of the thermal damaged tissues during the simulation. Figures 9 to 11 show the fraction of the necrotic tissue, the degree of tissue injury.

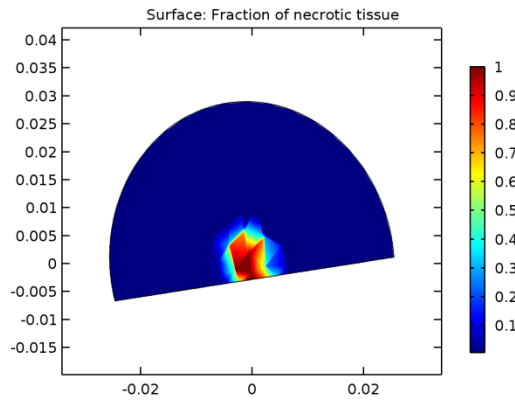


Figure 9. 2D Fraction of necrotic tissue

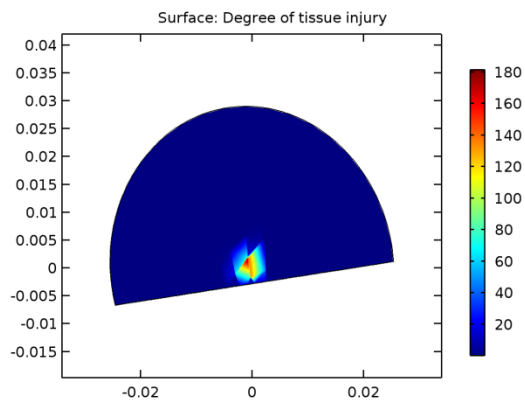


Figure 10. 2D Degree of tissue injury

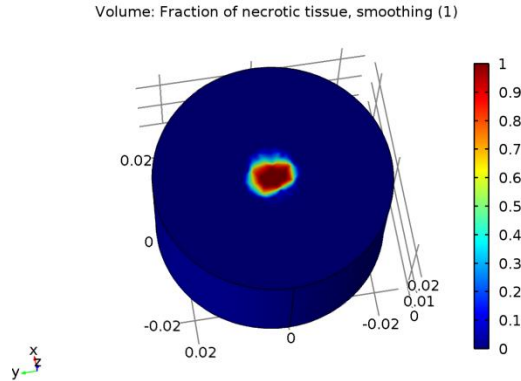


Figure 11. Volume: Fraction of necrotic tissue, smoothing (1)

L- Thermal/Optical Properties dynamic update

Most models neglect the changes in the thermal and optical properties of the tissue during the temperature elevation, which makes these models unrealistic. We will introduce a mechanism to include these changes in the tissue properties during the treatment.

V. CONCLUSION

Controlled thermal ablation presents a significant challenge during a laser surgery of the cancer treatment. A tool to help physicians predict and organize the treatment will be helpful. In this paper, we proposed an extension to the framework of the bio-heat transfer for laser during the cancer treatment to include the management of the dosimetry process. A software tool will help physicians plan, update and report the dosimetry process of each patient.

Such model shows the impact of the heat distribution and thermal damage of the tissue during the simulation and outputs a detailed dosimetry plan.

A case study of LITT was proposed to demonstrate the utilization and the feasibility of the framework. The physician will select a scenario with objective and the model will output the predicted results which are thermal distribution throughout the biological tissues during the heating and the estimation of the volume of tissues damaged during the treatment. The physician may then adjust the scenario depending on the personalized and focused treatment.

REFERENCES

1. M.M. Tung, M. Trujillo, J.A. Lopez Molina, M.J. Rivera, E.J. Berjano, Modeling the Heating of Biological Tissue based on the Hyperbolic Heat Transfer Equation, Universidad Politecnica de Valencia, Valencia, Spain. Physics.med-ph, 20 Nov 2008.
2. Laser heating of a Silicon Wafer. Comsol Library.
3. Alireza M Mohammadi and Jason L. Schroeder, Laser Interstitial thermal therapy in treatment of brain tumors – the NeuroBlate System, 2014, Informa, UK Ltd.
4. Richard Tyc, Kurt Jeff Wilson, Laser Surgery/Cancer Treatment: Real-time interactivity enhances interstitial brain tumor therapy, BioOptics World, 05/2010.

5. Xin Chen, Gerald M. Saidel, Modeling of Laser Coagulation of Tissue with MRI Temperature Monitoring, *Journal of Biomechanical Engineering*, 2010.
6. Comsol, Introduction to Comsol Multiphysics. 5.0 And Introduction to Application Builder, Comsol 5.1.
7. Mhamed Nour, Mohammed Bougataya, Emmanuel Kengne, Karim El Guemhioui, Ahmed Lakhssassi, Framework of the Bio-heat transfer for aLser/Cancer Treatment, ICBBT 16 Barcelona 10-12 June 2016.
8. Yassene Mohamed, Janko F Verhey, A finite element method to simulate laser interstitial thermos therapy in anatomical inhomogeneous regions, *BioMedical Engineering OnLine*, BioMed, 2005.
9. S. Fujita, M. Tamazawa and K. Kuroda, Effects of blood perfusion rate on the optimization of RF-capacitive hyperthermia, *IEEE trans. Biomed. Eng.*, 45(9), pp 1182-1186 (1998).

4 Utilisation de contrôleurs Bang-Bang pour optimiser le traitement des tumeurs cérébrales.

Résumé. En raison de la limite des contrôleurs thermiques qu'un patient peut tolérer et des informations fournies par ces sondes thermiques à des points discrets seulement, nous avons besoin d'un modèle mathématique pour simuler le transfert de chaleur et aider le médecin à planifier le processus de dosimétrie. Afin de maximiser les effets thérapeutiques tout en minimisant les effets secondaires, des commutateurs thermiques doivent être installés à la frontière entre les tissus sains et les tissus tumoraux. Ces interrupteurs thermiques enverront un signal pour arrêter le processus de chauffage dès que la température dépasse un déclenchement. Dans cet article, nous proposons la mise en œuvre de thermostats thermiques afin de contrôler le processus de chauffage [1-4] et de simuler le processus de chauffage pour la thérapie thermique interstitielle au laser dans le traitement (LITT) des tumeurs cérébrales.

Cet article a été publié au journal:

Asia Pacific Journal of Contemporary Education and Communication Technology.

Et aussi public au proceeding:

ICAR -2017- 1st International Conference on Advanced Research, Bahrain

Using Virtual Bang-Bang Controllers to Optimize Treatment of Brain Tumors

Mhamed Nour ^a, Aziz Oukaira ^a, Mohammed Bougataya ^a, Ahmed Lakhssassi ^a

^a Université du Québec en Outaouais, Québec, Canada

noum03@uqo.ca

ouka02@uqo.ca

mohammed.bougataya@uqo.ca

ahmed.lakhssassi@uqo.ca

Abstract

Due to the limit of thermal controllers that a patient can tolerate, and the information provided by these thermal probes at discrete points only, we need a mathematical model to simulate the heat transfer and help physician to plan the dosimetry process. In order to maximize therapeutic effects while minimizing side effects, thermal switches need to be installed at the border between healthy and tumorous tissues. These thermal switches will send a signal to stop the heat process as soon as the temperature is exceeding a trigger.

In this paper, we propose the implementation of thermal thermostats in order to control the heating process [1-4] and to simulate heating process for the Laser Interstitial Thermal Therapy in Treatment (LITT) of brain tumors.

Keywords—Laser Interstitial Thermal Therapy in Treatment, thermal damage, brain cancer, bio heat transfer simulation, Events Interface, Thermal sensors.

I. INTRODUCTION

Simulation software is used to simulate the mathematical model which use thermal conduction based on Fourier's law and constant blood perfusion. We defined the following thermal and optical properties for the brain tissue: conductivity, density, specific heat, diffusivity, relative permeability and electrical conductivity. The results will be the thermal distribution of the temperature and the volume of tissues damaged with and without the thermal switches.

Predicting the results in term of volume damage to the tissue will improve the health care system.

To interact with the physician, we build apps. As soon as the physician will enter the power and time of the treatment, the application should be smart enough to authorize or deny the action.

II. MATERIALS AND METHODS

A. the Simulation model

The tissue brain geometry is represented as a cylinder of 2.54 cm radius by 2.54 cm thickness, as shown in Figure 1. The tissue is then heated up to 30 minutes by a 5W laser heat source. The initial temperature of the brain tissue is 20 degC.

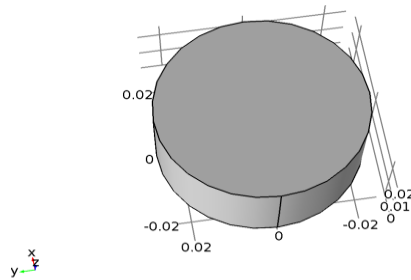


Figure 1. The tissue brain geometry is represented as a cylinder of 2.54 cm radius by 2.54 cm thickness

B. Modeling of the Laser source

We used a built-in Gaussian Pulse functions with Gaussian profile gp1 (figure 2), to model the laser beam. It is assumed that the emissivity of the brain tissue surface is approximately 0.8, the absorptivity and emissivity are equal, we also multiply the heat load by the emissivity.

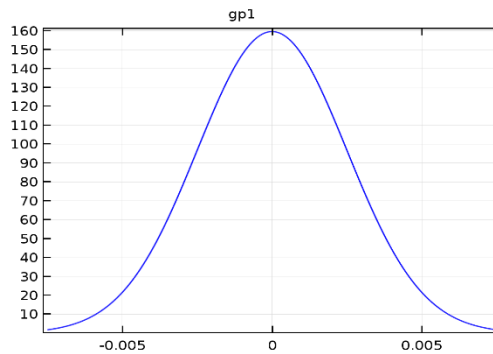


Figure 2. The function Gaussian Pulse with location 0 and Standard deviation equal rspot.

Wv1 represent the waveform function which is a Triangle with the following parameters:

An angular frequency =0;

Phase = 0;

And the Amplitude equal 1.

The function bellow is an analytic heat function included within COMSOL Library (figure 3):

$$hf(x, y, t) = P_{laser} * gp1(x - wv1(t)) * gp1(y) \quad (1)$$

Where P_{laser} defined the source power, $gp1$ is Gaussian pulse function, $wv1$ is the waveform function and t is the time.

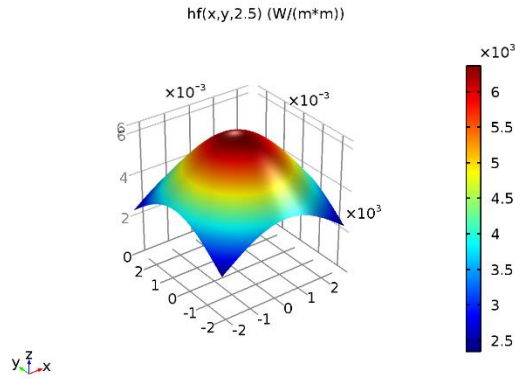


Figure 3. Analytic heat function hf.

C. Modeling in COMSOL Multiphysics

C.1. Geometrical description of the model

A cylinder 2.54 cm radius by 2.54 cm thickness brain tissue is heated up to 30 minutes by 5 W. Virtual temperature sensors are at the boundary of the healthy and tumorous tissues. They will interact with the heating source function in order to try do not exceed a temperature limit at the healthy tissues.

C.2. Heat distribution

Our model is modelled using the bio heat transfer with time dependent study. Tables 1 and 2 describe parameters used using our simulation.

The Heat Equation used for this simulation

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho C_p \mathbf{u} \cdot \nabla T + \nabla \mathbf{q} = Q + Q_{bio} \quad (2)$$

$$q = -k \nabla T \quad (3)$$

$$Q = hf(x,y,t) \quad (4)$$

$$Q_{bio} = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} \quad (5)$$

Where C_p is the heat capacity J/(kg*K), ρ is the density of the brain tissue (kg/m³), T is temperature (K), k is the thermal conductivity of the brain tissue (W/(m*K)), and C_p is the heat capacity J/(kg*K), Q is the laser source, q is the heat flux density, Q_{bio} represents the perfusion, C_b , ω_b , T, t, ρ_b , Q_{met} , T_b are respectively specific blood heat, blood perfusion rate, temperature, time, blood density, metabolic heat source, blood flow rate.

TABLE 1. SETTINGS OF QBIO PARAMETERS

Description	Value
Arterial blood temperature	310.15[K]
Specific heat, blood	3650[J/(kg*K)]
Blood perfusion rate	0.866[1/s]
Density, blood	1035 kg/m ³
Metabolic heat source	0

We consider the following initial conditions:

- T0=293.15 K is the initial temperature of the tissue.
- The thermo-optical parameters are constant during the treatment.
- The Metabolic heat is negligible.

C.3 Bang-bang Controller

We implemented virtual sensors [6] at the border between healthy and tumorous brain tissues. We used events interface to control the heating process, by either allowing or stopping the source function depending on a temperature limit. As soon as the thermal controller reaches the temperature limit at the border, it will send a signal to stop the heating process immediately.

We defined the bang-bang controller as follows:

```
Tmax=55;
Tmin=45;
T_s =intop1(T)[K];
HeaterState=1;
```

Up=T_s-Tmax[degC];

Down=T_s-Tmin[degC];

If Up>0 then HeaterState=0;

If Down<0 then HeaterState=1

Where Tmax is the maximal temperature limit, Tmin is the minimal temperature, T_s is the integral of temperature at the sensors points, HeaterState is a variable with values 1 or 0. Up and Down are two variables controlling the HeaterState depending on the temperature of the T_s.

We then add the HeaterState to the heat source function:

$$Q = hf(x,y,t)*HeaterState$$

The source function will include the variable HeaterState.

C.4 Mesh

The brain tissue is meshed using a triangle swept mesh as shown in Figure 4.

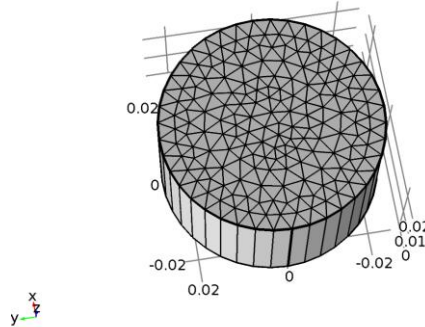


Figure 4. Result of the mesh process.

C.5 Definition of the Thermal damage

We used the first order Arrhenius equation to compute the damage integral [7-8]:

$$\Omega(t) = \ln \frac{C_0}{C_{UD}(t)} = \int A \exp \left[-\frac{E_a}{RT(t)} \right] dt \quad (6)$$

where C_0 is the original concentration of undamaged cells, C_{UD} is the concentration of the remaining living cells after time t , the treatment time, A is the frequency factor, E_a is the activation energy and R is the universal gas constant. ($R=8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$).

A damage integral of $\Omega = 1$, corresponds to 63% percent probability of cell death, and damage integral of $\Omega = 4.6$, corresponds to 99% percent probability of cell death at a specific point.

TABLE 2: PROPERIES OF BRAIN TISSUE USED DURING THE SIMULATION [5,7]

Name	Expression	Value	Description
rmat	1[in]	0.0254 m	material inner radius
Thickness	25400[um]	0.0254 m	mat inner thickness
rspot	8[mm]	0.008 m	Radius of laser spot size
plaser	5[W]	5 W	Laser power
Period	10[s]	10 s	Time of laser to move back and forth
Emissivity	0.8	0.8	surface emissivity of mat1
Temp	310.15[K]	310.15 K	Initial temperature
Heat Capacity	3636[J/(kg*K)]	3636[J/(kg*K)]	Brain heat capacity
Density	1050[kg/m^3]	1050[kg/m^3]	Brain tissue density
Thermal conductivity	0.51[W/(m*K)]	0.51[W/(m*K)]	Brain thermal conductivity
A	7.39e39[1/s]	7.39e39	Frequency factor
dE	2.577e5[J/mol]	2.577e5	Activation energy

III. SIMULATION RESULTS

During the simulation, the physician can vary the input values to control the thermal ablation during a laser surgery/cancer treatment. The question is how can the virtual temperature sensors help to control the process?

Simulation 1. We ran the simulation for 30 minutes, power source at 10 W, $T_{max}=55$ and $T_{min}=45$.

Figure 5 shows the state of the heater during the simulation. The thermal switch is flipping between 0 and 1 to control the heat source.

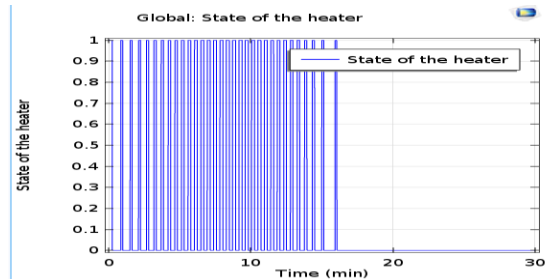


Figure 5. State of the Heater during the simulation.

Figure 6 shows the maximal temperature at the sensor points. The thermal sensor stops the heater but the healthy tissue continues to be heated while temperature is exceeding 75 degC even if the function source has been stopped. This is due to the fact that when heating at a great temperature, even if we stop the heater, the tissue will act as a new heater source. In this situation, damage will form in the healthy tissue.

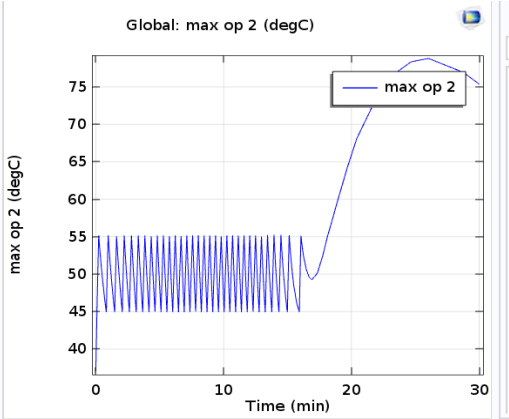


Figure 6. Maximum Temperature (degC) of the Tissue during 30 minutes at the sensor points.

Simulation 2. We ran the simulation for 30 minutes, power source at 5 W, Tmax=55 and Tmin=45.

Figure 7 shows the state of the heater during the simulation.

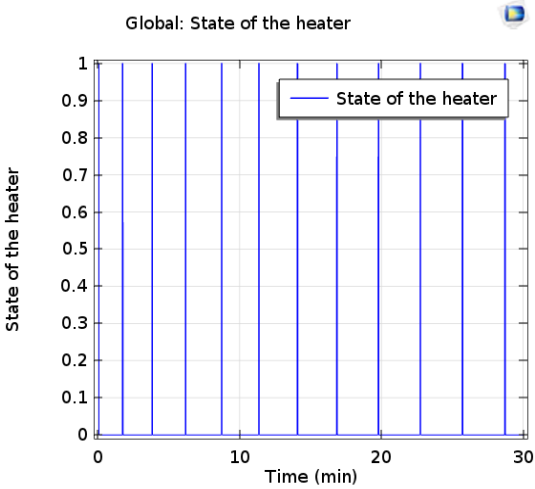


Figure 7. State of the Heater during the simulation.

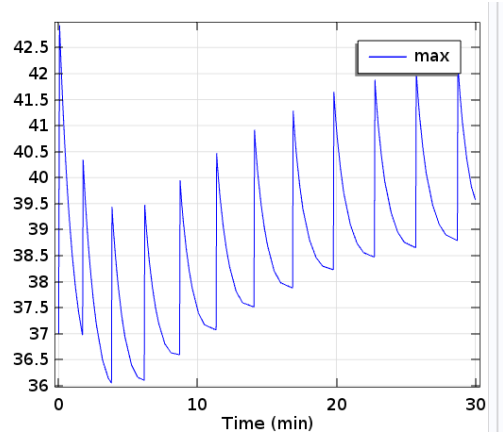


Figure 8. Maximum Temperature (degC) of the Tissue during 30 minutes at the sensor points.

Figure 8 shows the maximal temperature at the sensor points. The thermal sensor controls the heating process and, in this case, the temperature at the sensor point did not exceed $T_{max.5}$

Simulation 3. Let's keep the power and the time, but put realistic limits; $T_{max}=37$ and $T_{min}=37$. Even if the temperature sensor stopped the heating process around 10 min, the temperature at sensor points increased. Figures 9 and 10 are the results of this experimentation.

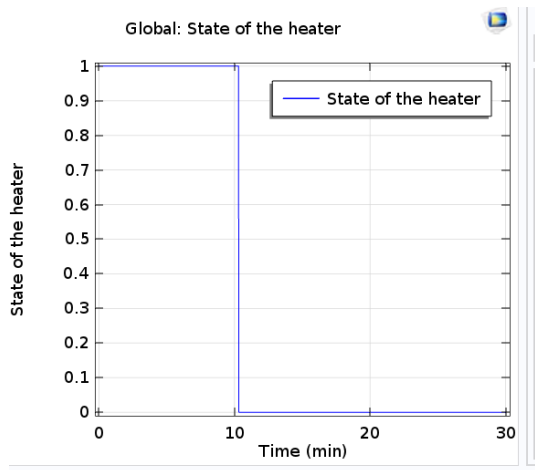


Figure 9. State of the Heater during the simulation.

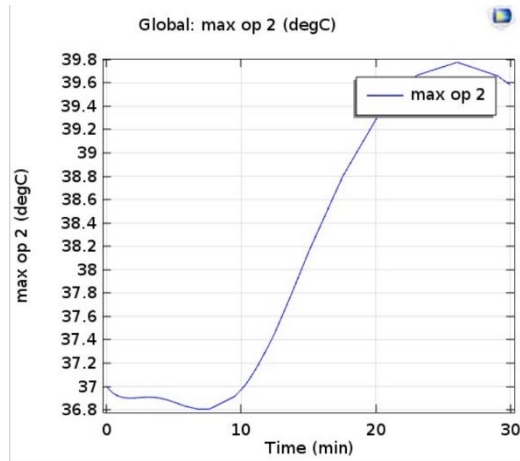


Figure 10. Maximum Temperature (degC) of the Tissue during 30 minutes at the sensor points.

Therefore, using exclusively sensor mechanisms is ineffective because even if the sensor stops the heating process, the tissue temperature will still increase due to conduction. Figure 11 shows the volume heated at temperature T_{max} during 5 minutes. For instance, if the heating process was supposed to stop at 2 minutes and it did not, this figure shows the damage that would be caused to the tissue. Another system would be necessary to improve the system.

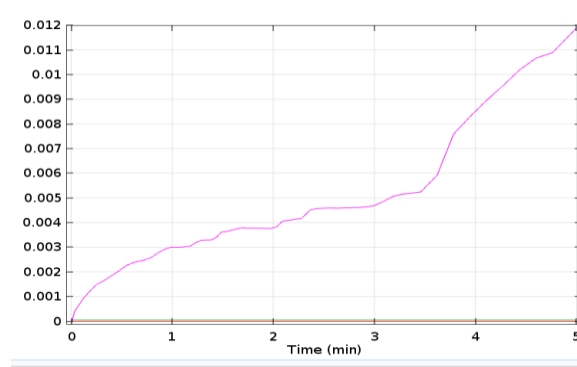


Figure 11. Tissue volume heated at temperature T_{max} during 5 minutes.

IV.VIRTUAL BANG-BANG CONTROLLER

The idea is to introduce a new process at the heater controller. When the physician enters new values for power and time, the controller process will run a simulation. If the temperature of any sensor points exceeds T_{max} ; the controller will warn the physician to lower the power value, otherwise it will authorize the heating process.

Figure 12 shows one sensor (blue line) vs multiples sensors temperature (green line). This demonstrates that we should implement sensors in the edge points of the tumor.

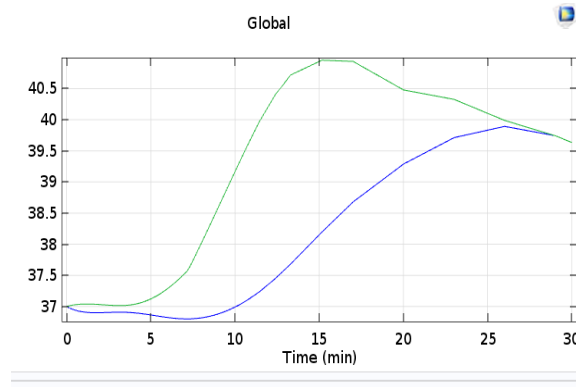


Figure 12. maximum temperature of one sensor vs multiple sensors.

An important question is, are physical thermal sensors necessary? Furthermore, how many are needed because the omission of one results in tissue damage.

The answer is that the virtual sensors are in fact necessary at all edge limit points (figure 13). These sensors will impact and stop the heat source at any time while with a single sensor's temperature exceeds the temperature limit. Figure 13 shows real sensors at limit edges is mandatory because we will not be to approximate the real geometry.

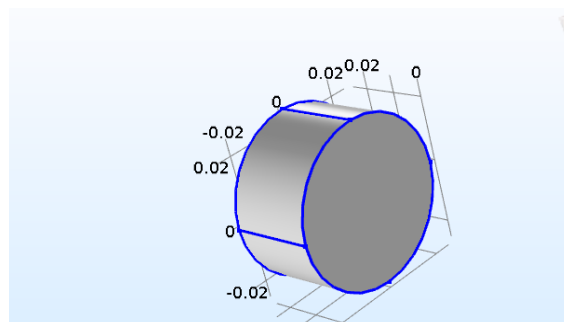


Figure 13. Multiple virtual sensors at the edge points.

We used 3D slicer to convert an MRI stack of a tumour Brain. After going through the steps; data load, volume rendering, crop volume, editor and save the output as an stl file. We used the stl file on our Comsol simulation. Figure 14 is the result of the 3D Slicer transfer from the MRI stack to stl.

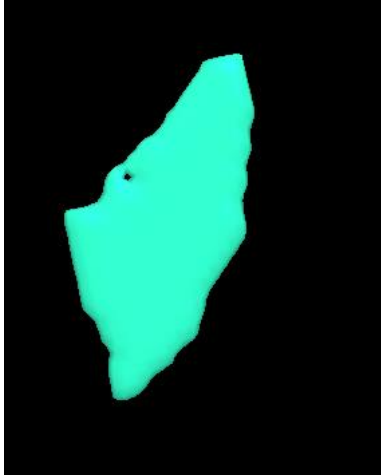


Figure 14. Real 3D brain tissue extracted from a stack of MRI and generating stl file.

V. APPS FOR PHYSICIANS' USE

Using the Application Builder desktop environment, we build apps. The physicians will use the application remotely.

The physician will enter the laser power, the time of the treatment, the temperatures maximal and minimum at the border between the two tissues. The system will then approve the heating process if the maximum temperature is not exceeded by any of the sensors. The system will also provide a graph of the heater state that will be used in conjunction with the power source. If the temperature of any edge limit exceeds the maximum temperature, the system will stop the treatment with a warning message. For this simulation, the laser source is at the surface of the tissue. When we apply the source inside the tissue, the physician will also enter the position of the laser source inside the tissue (figure 14).

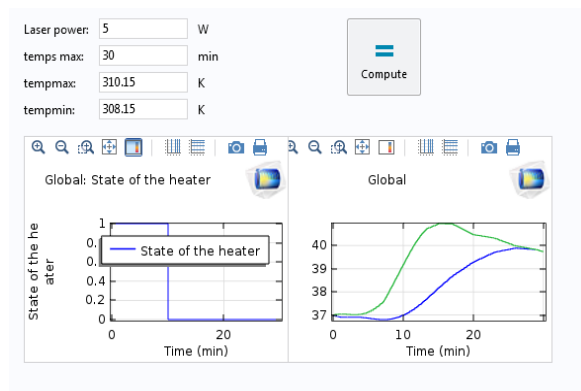


Figure 14. Output of the Apps.

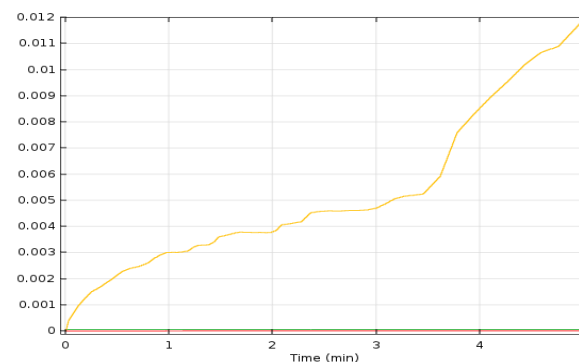


Figure 15. Volume damage per time.

VI.CONCLUSION

In this paper, In order to control thermal ablation process, we proposed a model to help preventing any side effet during the laser treatment, by controlling the heating precess using thermal sensors at the edge limits of the tumor tissues. The application will output the temperatures at edge limit between the two tissues.

Our next step will be to generate for a specific tissue, the dosimetry plan which will not have any side effect. This new algorithm will use the virtual bang-bang installation to predict volume damage for the dosimetry plan proposed. Figure 15 outputs the volume damage per time, which will be the input to our next step.

REFERENCES

- [1] M.M. Tung, M. Trujillo, J.A. Lopez Molina, M.J. Rivera, E.J. Berjano, Modeling the Heating of Biological Tissue based on the Hyperbolic Heat Transfer Equation, Universidad Politecnica de Valencia, Valencia, Spain. Physics.med-ph, 20 Nov 2008.
- [2] Alireza M Mohammadi and Jason L. Schroeder, Laser Interstitial thermal therapy in treatment of brain tumors – the NeuroBlate System, 2014, Informa, UK Ltd.
- [3] Richard Tyc, Kurt Jeff Wilson, Laser Surgery/Cancer Treatment: Real-time interactivity enhances interstitial brain tumor therapy, BioOptics World, 05/2010.
- [4] Xin Chen, Gerald M. Saidel, Modeling of Laser Coagulation of Tissue with MRI Temperature Monitoring, Journal of Biomechanical Engineering, 2010.

- [5] Foundation, Tissuu Properties, <https://www.itis.ethz.ch/virtual-population/tissue-properties/database/heat-transfer-rate/> August 12/2016,
- [6] Implementing a Thermostat with the Venets Interface, <https://www.comsol.com/blogs/implementing-a-thermostat-with-the-events-interface/> Feb 19/2015
- [7] Mhamed Nour, Ahmed Lakhssassi, Emmanuel Kengne, Mohammed Bougataya, 3D Simulation of the Laser Interstitial Thermal Therapy in Treatment (LITT) of Brain Tumors,. Proceedings of the 2015 COMSOL Conference in Boston
- [8] Sundeep Singh, Ramjee Repaka, Pre-clinical Modelling and Simulation of Hepatic Radiofrequency Ablation, Proceeding of the Comsol 2015. Conference in Pune.

5 Modélisation de la thérapie thermique au laser dans le traitement des tumeurs cérébrales

Résumé

En raison de la restriction du nombre de sondes qu'un patient peut tolérer et des informations inexactes fournies par les mesures de température invasives, qui fournissent des informations uniquement à des points discrets, une simulation de modèle mathématique est plus efficace pour aider les médecins à planifier leurs doses de traitement thermique. Cette simulation maximisera les effets thérapeutiques tout en minimisant les effets secondaires. Avant le traitement, il fournira une idée précise de la réaction prédite en fonction des doses sélectionnées; de nouvelles stratégies de traitement peuvent donc être proposées et évaluées. Pour simuler la circulation cérébrale [1], nous divisons les constituants du fluide et de la matière dans la tête humaine en plusieurs sous-unités en interaction, appelées compartiments. Quatre principales caractéristiques des analyses du modèle cérébral sont l'analyse de la dynamique des fluides, l'analyse mécanique, le faisceau laser et le transfert de chaleur. L'objectif de cette étude est de simuler la thérapie thermique interstitielle au laser (LITT) dans les tumeurs cérébrales, y compris les quatre caractéristiques décrites ci-dessus. L'effet thermique du laser pendant la coagulation dure environ une seconde et sa température est comprise entre 50 ° C et 90 ° C. LITT a les résultats suivants: la dessiccation et la rétraction du tissu pour détruire les phénomènes tumoraux.

Cet article a été publié au proceeding de la conférence suivante

**9th International Conference on Environmental and Computer Science. ICECS 2016
Toronto September 2016**

Modeling the Laser Thermal Therapy in Treatment of Brain Tumors

Mhamed Nour

Université du Québec en Outaouais, Québec, Canada

noum03@uqo.ca

Mohammed Bougataya, Ahmed Lakhssassi

Université du Québec en Outaouais, Québec, Canada

mohammed.bougataya@uqo.ca, ahmed.lakhssassi@uqo.ca,

Abstract— Due to the restriction of the number of probes that a patient can tolerate and the inaccurate information provided by the invasive temperature measurements, which provide information only at discrete points, a mathematical model simulation is more effective to help physicians in planning their thermal treatment doses. This simulation will maximize therapeutic effects while minimizing side effects. Prior to the treatment, it will provide a precise idea of the predicted reaction depending on selected doses; so new treatment strategies can be proposed and evaluated.

To simulate cerebral circulation [1], we divide the fluid and matter constituents within the human head into several interacting subunits, so called compartments. Four main characteristics of the analyses of the brain model are fluid dynamics analysis, mechanical analysis, laser beam and heat transfer.

The objective of this study is to simulate the Laser Interstitial Thermal Therapy in Treatment (LITT) of brain tumors including all four characteristics described above. The thermal effect of the laser during coagulation lasts around one second and its temperature is between 50 °C and 90 °C. LITT has the following results; the desiccation and retraction of the tissue to destroy tumor phenomena.

Index Terms—Laser Interstitial Thermal Therapy, thermal damage, brain cancer, bioheat transfer simulation.

1. INTRODUCTION

We will use the following detailed approach while simulating cerebral circulation as described in [1]. We will use several interacting subunits called compartments are used to divide the fluid and matter constituents within the human head.

We also used the abstract model described in [1] which consists of many compartments (see figure 1): A – arteries (combined with arterioles), C – capillaries, V – veins (combined with venules), S – sagittal sinus, B – brain tissue, F – cerebrospinal fluid, E – extra volume describing brain swelling. The in- and outflows of the system are given by q_x , the resistance between compartments X and Y by R_{XY} . The pressure inside a compartment X is determined by p_x . Compartments, which can vary in size, are described by compliance $C_{X(Y)}$.

The abstract brain model as described in [1] has two inflows (one for each hemisphere) and two separated vascular beds, which reunite at the compartments describing the sinuses. In addition, both hemispheres (compartments C^L and C^R) contribute to the CSF (Cerebrospinal Fluid) production.

The main arteries (in-flow of the model) provide Oxygen saturated blood as described in [1] to the brain.

The arteries split up into smaller arteries and arterioles (compartment A), until they finally reach the capillary level (compartment C).

In the capillaries, among other metabolites, oxygen and carbon dioxide are exchanged with the tissue. Furthermore, this is the place where the production of the cerebrospinal fluid (CSF) takes place (internal inflow of compartment F). Then, the capillaries reunite to venules and veins (compartment V) and ultimately end up into the big stiveins called sinuses (compartment S), from where venous blood flows back to the heart (outflow of the model). Within the sagittal sinus the CSF will be absorbed (outflow of compartment F). The arterial system, capillaries, venous system and sinuses are surrounded by brain tissue (compartment B), which itself is surrounded by the CSF. All compartments are enclosed by the cranial bone, which therefore acts as closed compartment. For experimental reasons an extra compartment E is introduced, which allows the simulation of brain swelling. Additionally, it is possible to simulate the injection of fluid from outside with qI (pressure/volume experiments).

II. HAEMODYNAMICAL PROCESSES

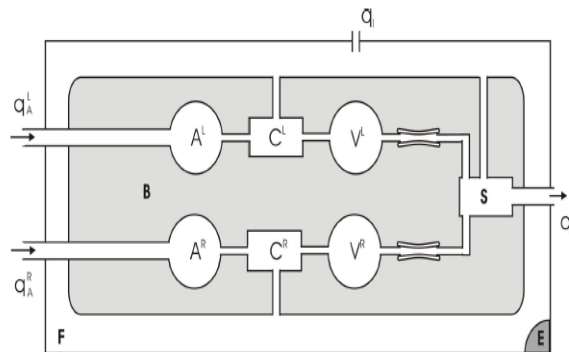


Fig.1. Abstract model for simulating haemodynamical processes inside the human brain. (Extended model to include both hemispheres). [1]

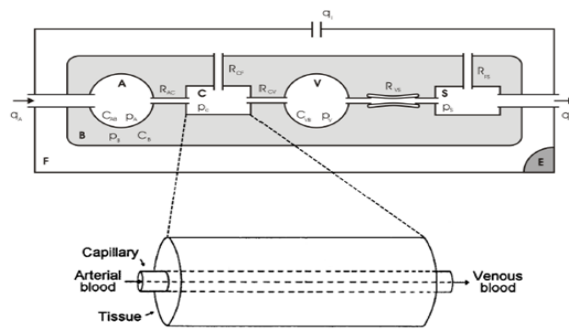


Fig. 2. The connection between the compartment model and the oxygen transport. [1]

The aorta and its ramified blood vessels [1] are embedded in biological tissue, specifically the brain tissue. The flowing blood applies pressure to the artery's internal surfaces and its branches, thereby deforming the tissue. The analysis consists of four distinct but coupled procedures: first, a fluid-dynamics analysis including a calculation of the velocity field and pressure distribution in the blood (variable in time and in space); second, a mechanical analysis of the deformation of the tissue and artery; third electromagnetic laser beam modelling and fourth thermal distribution and tissue damage during the laser heating of the tumor.

The main characteristics of the analyses are:

- Fluid dynamics analysis [2] the Navier-Stokes equations are solved in the blood domain. At each surface where the model brings a vessel to an abrupt end, it represents the load with a known pressure distribution.
- Mechanical analysis [2] only the domains related to the biological tissues are active in this analysis. The model represents the load with the total stress distribution it computes during the fluid-dynamics analysis.
- Laser beam modeling [3]. We will model the laser-tissue interaction with Beer-Lambert Law.
- Thermal conduction (based on either Fourier's law or modified Fourier's law), constant blood perfusion and evaporation as a boundary condition. The Heat Transfer Module will be used with a material library model for brain and probe solid materials.

COMSOL Multiphysics Simulation Software will be used to simulate the mathematical model which includes The Brain material with tumors. These materials will be defined with their density, conductivity, specific heat, diffusivity, relative permittivity, relative permeability and electrical conductivity values. A new material Laser delivery probe will also be defined as the source energy.

Expected results are thermal distribution throughout the biological tissues during the heating and temperature distribution. We will also compare thermal conduction results on Fourier's law vs.

modified Fourier’s law. An expected result is the estimation of the volume of tissues damaged during the treatment.

Furthermore predicting the result of the laser interstitial thermal therapy in treatment of brain cancer depending on scenarios discussed between physicians and patients will improve the health care system by providing a personalized and focused treatment. Using the laser energy source, light is emitted from the diffusive tip of an optical fiber probe that is inserted into the center of a brain tumor

Using COMSOL v5.2, we build apps for physicians’ use. Our COMSOL Multiphysics model is turned into an application with its own interface using the tools provided with the Application Builder desktop environment. Physicians will use their laptops or smart phones to access and run the application remotely.

III. MATERIALS AND METHODS

A Simulation model

The ACVS (figure 1) is inside a brain tissue. The brain tissue (figure 2) is modeled as a Cylinder of 160 mm width, 210 depth, and 80 mm height. The cranial bone (figure 3) is of 210 width, 235 mm depth and 90 mm height.

The Brian tissue, as shows in Figure 3, is heated up to 10 seconds by a 5 W laser. The initial temperature of the brain tissues is considered 293.15 K.

These values can be changed by the user of the model to simulate in real-time.

B Laser procedure

We will model the laser-tissue interaction (figure 3.) with Beer-Lambert Law [3]. The Beer-Lambert law can be written in differential form for the light intensity I as:

$$\partial I / \partial x = -\alpha(T)I \quad (1)$$

where x is the coordinate of the material, $\alpha(T)$ is the temperature-dependent absorption coefficient of the tissue.

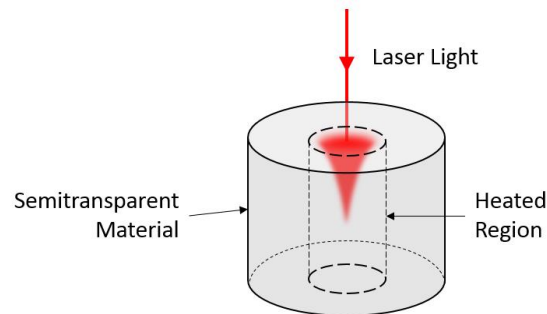


Fig.3. Modelisation of the beer-Lambert law [3]

C Modeling in COMSOL Multiphysics

C.1 Geometrical description of the model

We will start with the thermal conduction using Fourier's law for our first step of the simulation (results presented here) then upgrade to the modified Fourier's law [4]. We will then compare the results of these two simulations. Figure 4-6 are the results of the brain modelling process COMSOL simulation tool.

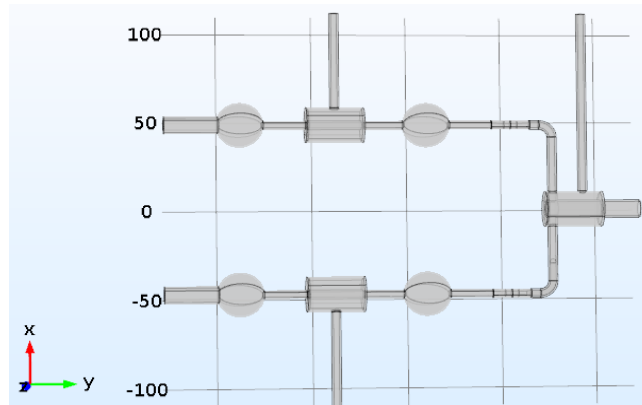


Fig.4. The model domain consists of part of the aorta, its branches, and the surrounding tissue.

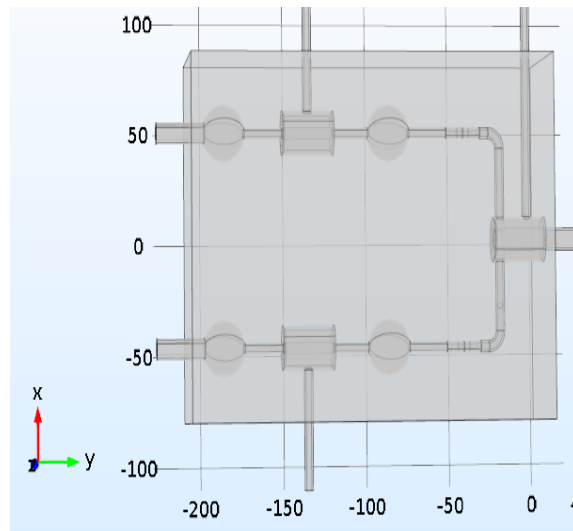


Fig.5. The model domain consists of part of the aorta, its branches, and the surrounding tissue. [Added on the top the brain tissue].

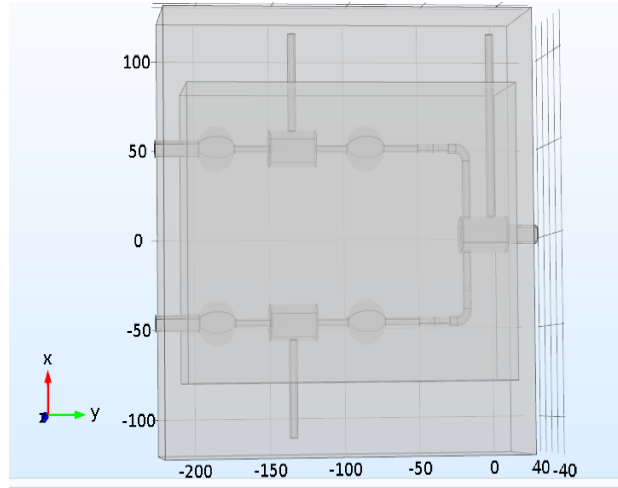


Fig.6. The model domain consists of part of the aorta, its branches, and the surrounding tissue. [Added on the top of the brain tissue, the cranial bone].

C.2. Heat distribution

The LITT of Brain Tumors [5,6] was modeled by the bio-heat equation in a 3D geometric study, using the bioheat transfer application mode with time dependent COMSOL 5.2. Table 1 describes the physical parameters used by our Comsol numerical simulation.

C.2.1. Heat Equation (mathematical model)

We will start with the thermal conduction using Fourier's law for our first step of the simulation (results presented here) then upgrade to the modified Fourier's law.

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho C_p \mathbf{u} \cdot \nabla T + \nabla \cdot \mathbf{q} = Q + Q_{bio} \quad (2)$$

$$\mathbf{q} = -k \nabla T \quad (3)$$

where T is temperature (K), C_p is the heat capacity J/(kg*K)), ρ is the density of the brain tissue (kg/m³), k is the thermal conductivity of brain tissue (W/(m*K)), Q is heat source, Q_{bio} is the perfusion and metabolic heat source.

C.2.2. The Perfusion Equation

$$Q_{bio} = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} \quad (4)$$

Where Q_{bio} is the perfusion and metabolic heat source, ρ_b is the blood density, C_b is Specific blood heat, Q_{met} is Metabolic heat source, ω_b is Blood perfusion rate, T_b is the blood flow rate, T is temperature, Q_{met} is the metabolic heat source.

TABLE 1. SETTINGS OF QBIO PARAMETERS.

Description	Value
Arterial blood temperature	310.15[K]
Specific heat, blood	3650[J/(kg*K)]
Blood perfusion rate	0.866[l/s]
Density, blood	1035 kg/m ³
Metabolic heat source	0

We consider that the metabolic heat and external heat sources are negligible in respect to the laser induced heat.

The initial temperature of the brain tissues was considered as $T_0=293.15$ K. The thermo-optical parameters were considered constant during the thermal process. The following tissues properties are used:

- Blood
 - density = 1060 kg/m³
 - dynamic viscosity = 0.005 Ns/m²
- Artery
 - density = 960 kg/m³
 - Neo-Hookean hyperelastic behavior: the coefficient μ equals $6.20 \cdot 10^6$ N/m², while the bulk modulus equals 20μ and corresponds to a value for Poisson's ratio, ν , of 0.45. An equivalent elastic modulus equals $1.0 \cdot 10^7$ N/m².
- Brain tissue
 - Density = 1050 kg/m³
 - Neo-Hookean hyperelastic behavior: the coefficient μ equals $7.20 \cdot 10^6$ N/m², while the bulk modulus equals 20μ and corresponds to a value for Poisson's ratio, ν , of 0.45. An equivalent elastic modulus equals $1.16 \cdot 10^6$ N/m².

C.3. Mesh

The brain tissue is meshed using a triangle swept mesh as shown in Figure 7.

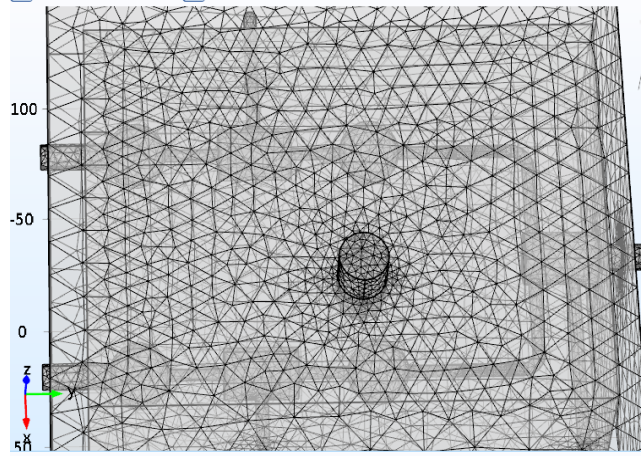


Figure 7. Mesh of the model simulation.

C.4. Thermal damage

The induced damage (or damage integral) has been computed using well-established first order Arrhenius equation [3]:

$$\Omega(t) = \ln \frac{C_0}{C_{UD}(t)} = \int A \exp \left[-\frac{E_a}{RT(t)} \right] dt \quad (5)$$

where C_0 is the original concentration of undamaged cells, C_{UD} is the concentration of the remaining living cells after time t , the treatment time, A is the frequency factor, E_a is the activation energy and R is the universal gas constant. ($R=8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$).

A damage integral of $\Omega = 1$, corresponds to 63% percent probability of cell death, and damage integral of $\Omega = 4.6$, corresponds to 99% percent probability of cell death at a specific point.

TABLE 2: THE PHYSICAL PARAMETERS USED IN OUR COMSOL NUMERICAL SIMULATION. (THERMAL PROPERTIES OF BRAIN)

Name	Expression	Value	Description
r_{mat}	1[in]	0.0254 m	material inner radius
Thickness	25400[um]	0.0254 m	mat inner thickness
r_{spot}	8[mm]	0.008 m	Radius of laser spot size
p_{laser}	5[W]	5 W	Laser power
Temp	310.15[K]	310.15 K	Initial Temperature
Heat Capacity	3636[J/(kg*K)]	3636[J/(kg*K)]	Brain Heat Capacity
Density	1050[kg/m^3]	1050[kg/m^3]	Brain Density
Thermal conductivity	0.51[W/(m*K)]	0.51[W/(m*K)]	Brain Thermal conductivity
A	7.39e39[1/s]	7.39e39	Frequency factor
dE	2.577e5[J/mol]	2.577e5	Activation energy

IV. SIMULATION RESULTS

During the simulation and in order to minimize the side effects while optimizing the laser treatment, the physician can play with the input values to Control the thermal ablation during a laser surgery/cancer treatment.

Figures 8 and 9 show the heat distribution during the simulation which will help physicians to predict and organize the treatment.

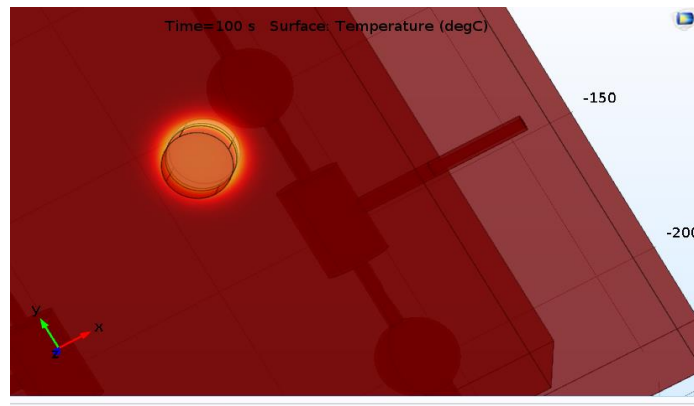


Fig. 8. Temperatre during 15 seconds at the Surface of the Brain Tissue.

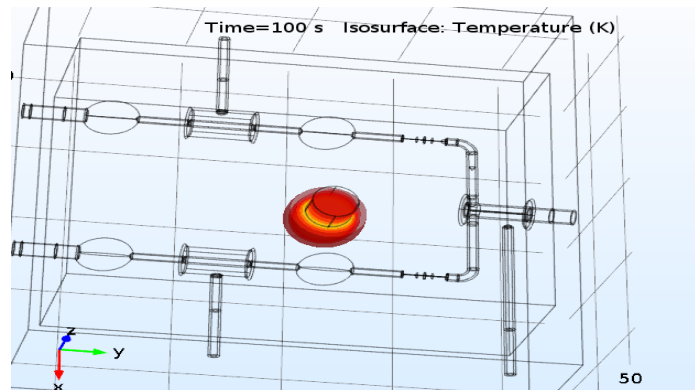


Fig.9. Temperatre during 100 seconds at the Surface of the Brain Tissue (Isothermal Contours (ht)).

Such model shows also the impact of the thermal damaged tissues during the simulation.

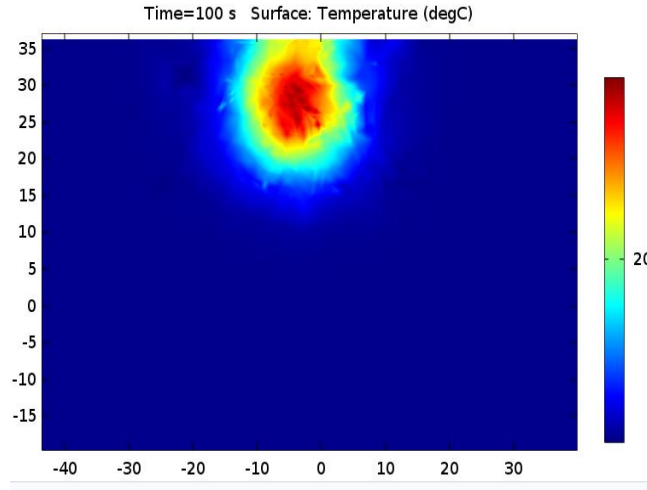


Fig.10. Volume: Fraction of necrotic tissue, smoothing (1)

In order to evaluate the optimal power and treatment time to treat the tumor necrosis, a detailed heating simulation can be performed by varying the power for different tumor diameters. Figure 10 shows the fraction of the necrotic tissue.

A main objective is to make sure that the impact of the thermal damaged tissues during the simulation is inside the tumor tissue zone with ideally no impact to the healthy brain tissue.

V. APPS FOR PHYSICIANS' USE

Using Comsol v5.3, we build apps for physicians' use. Our COMSOL Multiphysics model is turned into an application with its own interface using the tools provided with the Application Builder desktop environment. Physicians will use their laptops or smart phones to access and run the application remotely (Figures 11 and 12).

3D Simulation of the Laser Interstitial Thermal Therapy in Treatment (LITT) of Brain Tumors

material inner radius:	1	in
mat inner tickness:	25400	um
Radius of laser spot size:	8	mm
Laser power:	5	W
Time of laser to move back and	10	s
surface emissivity of mat1:	0.8	

Fig. 11. The Output Of the Apps. You enter the parameters, select compute to execute your simulation in real-time.

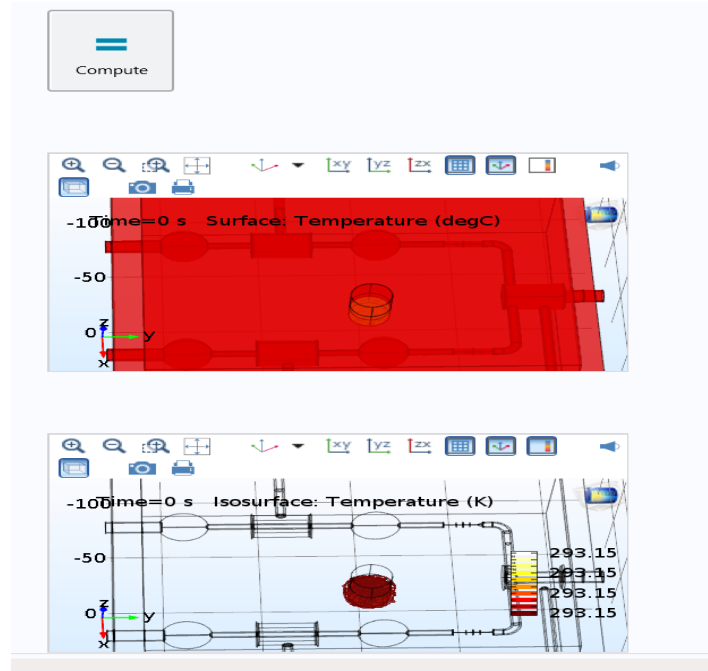


Fig.12.The Output from the Apps after the user select compute.

VI. CONCLUSION

Controlled thermal ablation is a big challenge during a laser surgery/cancer treatment. A tool to help physicians predict and organize the treatment will be helpful.

In this paper, we proposed a simulation model of the LITT with physicians' interaction via Comsol Apps. Such model shows the impact of the heat distribution and thermal damage of the tissue during the simulation.

REFERENCES

1. Matthias Bohm, Mathematical modeling of human brain physiological
2. https://www.comsol.com/model/download/283731/models.sme.blood_vessel.pdf
3. Sundeep Singh, Ramjee Repaka, Pre-clinical Modelling and Simulation of Hepatic Radiofrequency Ablation, Proceeding of the Comsol 2015. Conference in Pune.
4. M.M. Tung, M. Trujillo, J.A. Lopez Molina, M.J. Rivera, E.J. Berjano, Modeling the Heating of Biological Tissue based on the Hyperbolic Heat Transfer Equation, Universidad Politecnica de Valencia, Valencia, Spain. Physics.med-ph, 20 Nov 2008.
5. Alireza M Mohammadi and Jason L. Schroeder, Laser Interstitial thermal therapy in treatment of brain tumors – the NeuroBlate System, 2014, Informa, UK Ltd.
6. Richard Tyc, Kurt Jeff Wilson, Laser Surgery/Cancer Treatment: Real-time interactivity enhances interstitial brain tumor therapy, BioOptics World, 05/2010.

6 Analyse de la modélisation des dommages thermiques et validation lors du traitement des tumeurs tissulaires.

Résumé- L'objectif de la Thérapie Thermale Interstitielle au Laser (LITT) dans le traitement est la maximisation des effets thérapeutiques (ablation laser des tissus tumoraux) avec la minimisation de tous les effets secondaires (dommages aux tissus sains). Le grand défi est l'approximation de la topologie de la tumeur tissulaire. Tout en utilisant la pile IRM pour capturer la topologie de la tumeur tissulaire 3D, un logiciel de conversion en fichier 3d stl peut être utilisé, mais le résultat est toujours loin de la topologie réelle de la tumeur tissulaire. Les modèles mathématiques nous aideront à prévoir la distribution de la température et les dommages tissulaires pendant la phase de planification de la dosimétrie. Ces modèles doivent être validés avec des données réelles afin d'être acceptés et utilisés par les médecins dans la planification de la dosimétrie. Cet article décrit une approche d'analyse de modélisation pour la prédiction du volume d'ablation au laser pendant la phase de planification. Trois implémentations COMSOL différentes de dommages thermiques au cours de la Thérapie Thermale Interstitielle au Laser dans le Traitement des tumeurs tissulaires ont été proposées et validées avec des données réelles pour confirmer la validité de ces modèles. Une formulation de dommage de prédiction est générée et implémentée en tant que FPGA (Field-Programmable Gate Array). Le produit final de ces mises en œuvre devrait être utilisé par les médecins en tant qu'applications pendant la planification de la dosimétrie.

Cet Article a été publié au journal suivant:

Mhamed Nour, Aziz Oukaira, Mohammed Bougataya, and Ahmed Lakhssassi, "Thermal Damage Modeling Analysis and Validation during Treatment of Tissue Tumors," International Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences, Vol. 6, No. 4, pp. 98-104, October 2017. doi: 10.18178/ijpmbs.6.4.98-104

Thermal Damage Modeling Analysis and Validation during Treatment of Tissue Tumors

Mhamed Nour, Aziz Oukaira, Mohammed Bougataya and Ahmed Lakhssassi
Computer Engineering Department, University of Quebec in Outaouais
Gatineau, (PQ), 18X 3X7, Canada
Email: {noum03, ouka02, bouga01, lakhah01}@uqo.ca

Abstract—The objective of the Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) in treatment is the maximization of the therapeutic effects (tumor tissue laser ablation) with the minimization of any side effects (damage to healthy tissue). The big challenge is the approximation of the tissue tumor topology. While using the MRI stack to capture the 3D tissue tumor topology, a software for conversion to 3d stl file can be used, but the result is always far away from the real topology of the tissue tumor. Mathematical models will help us predict the temperature distribution and tissue damage during the dosimetry planning phase. These models need to be validated with real data in order to be accepted and used by physicians in the dosimetry planning. This paper describes a modeling analysis approach for the prediction of laser ablation volume during the planning phase. Three different COMSOL implementations of thermal damage during the Laser Interstitial Thermal Therapy in Treatment of tissue tumors were proposed and validated with real data to confirm the validity of these models. A prediction damage formulation is generated and implemented as a Field-Programmable Gate Array (FPGA). The final product of these implementations is expected to be used by physician as apps during the planning of the dosimetry.

Index Terms—Biomedical informatics- Computational Biology, Laser Interstitial Thermal Therapy, Laser ablation, Dosimetry planning.

I. INTRODUCTION

With the integration of Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) with MRI (magnetic thermal imaging) in order to produce MRTI (magnetic resonance thermal imaging) which is now a new option for the cancer treatment, many real case studies in the domain of LITT are published in literature. They differ by the type of tissue used, the specification of the laser source, the power used during the treatment and the time of the treatment.

In this paper, our approach was compared to the real results and confirmed the validity of our results to predict thermal damage and temperature distribution during the treatment of tissue tumors.

A valid prediction approach will help improve the health care system and help physicians during the planning phase of the treatment with the objective being the maximization of the therapeutic effects and the minimization of any side effects.

II. LITT AND CASE STUDIES

LITT uses light absorption to create a precise minimally, invasive injury to targeted tissue inducing acute coagulation necrosis [1]. The Visualize system and Neuroblate system are using the MRI guided technology.

Many real case studies [1-6] in the domain of LITT are published in the literature. They differ by the tissue, the specification of the laser source, the power used during the treatment and the time of the treatment. Let's briefly describe the treatment used by the case studies.

A. Human Brain

As stated in [1], they used the Visualize system which consists of 15 W, 6980 nm diode, Led of 1.6 mm diameter, cooling apparatus, and an image-processing workstation. The laser fiber was placed at the center of the lesion in the human brain, then two thermal ablations were performed: 11 watts for 31 second and 10 watts for 30 seconds. Figure 1 shows the MRI of the brain with the right thalamic enhancing tumor.

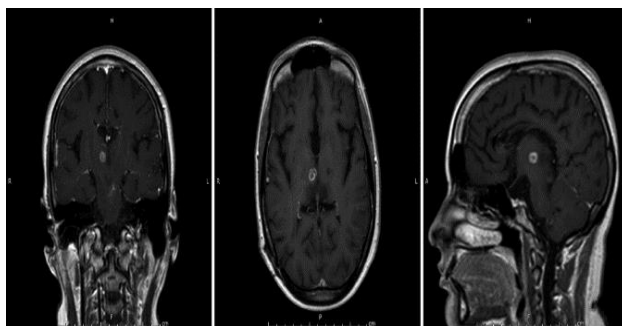


Figure 1. MRI of the brain that show the right thalamic enhancing tumor.

Figure 2 shows the MRI with damage, as stated in [1] the size of the laser ablation is 2.5 mm by 9.5 mm (23.75 mm²). Some of the case studies provide their results in 2D only because it is difficult to calculate the volume from MRI Stack. With our simulation tools, this study validate the 2D dimensions and provide the third dimension.

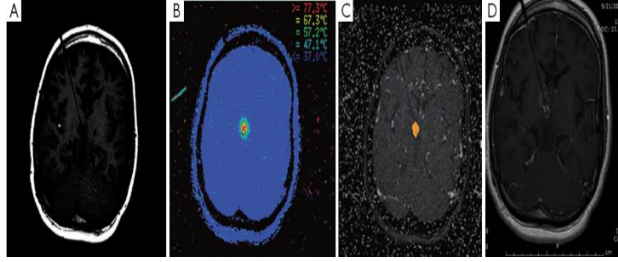


Figure 2. IMRI with the Damage model.

B. Animal Tumor model

As stated in [2], their ablation system consists of a 15 W, 980 nm diode laser, flexible diffusing tipped fiber optic and 17-gauge internally cooled catheter. Laser ablations were performed using powers of 10 W, 12.5 W, and 15 W, during times between 60 and 180 seconds. The results are [2]: When a single applicator was used [2], the great ablation diameters ranged from 12 mm at the lowest dose (10W, 60 sec) to 26 mm at the highest dose (15 W, 180 sec). With multiple applicators ablation zones were up to 42 mm in greatest diameter (15W for 120 sec).

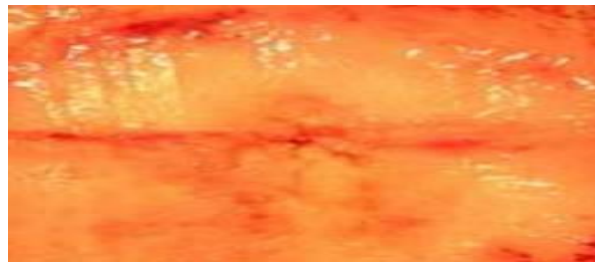


Figure 3. MRI with the Damage model.

Figure 3 shows the typical ablation created with a single-applicator, single-exposure of 15 W for 120 seconds. The lesion shown (arrowheads) measures 20 mm \times 23 mm in gross dimensions and contained an estimated thermally coagulated volume of 4987 mm³.

C. Fresh piece of porcine muscle tissue

For the fresh piece of porcine muscle tissue ablation process [3], the following settings were used: time of application: 300 s, laser power: 30 W, blood flow rate: 40 ml/s, and applicator-vessel edge distance: 3 mm.



Figure 4. Tissue ablation.

Figure 4 shows the damage zone of the experiment. The lesion is about 2*1.2 cm².

D. In vivo validation of a therapy planning system for LITT of liver malignancies

The ablation is increasingly being used for the treatment of liver malignancies [4]. LITT (28 W, 20 min) was performed in close contact to major hepatic vessels in six pigs. After explanation of the liver, the coagulation area was documented. The liver and its vascular structures were segmented from a pre-interventional CT scan. Therapy planning was carried out including the cooling effect of adjacent liver vessels. The volume of lesions [4] in vivo was $6,568.3 \pm 3,245.9$ mm³.

E. Laser-Induced thermotherapy for lung tissue ablation

Thermal lesions [5] were induced in healthy porcine lungs using an Nd:YAG laser (1,064 nm). LITT was performed with a percutaneous application system in group I (n = 18) and an intraoperative application system in group II (n = 90), n is the population number in the group. Laser energy was applied for 600-1,200 seconds in a power range of 20-32 W (12,000-38,400 J). With the percutaneous puncture system (group I), the application of 28 W (16,800 J) for 10 min generated the largest lesions with a volume of 12.54 ± 1.33 cm³, an axial diameter of 39.33 ± 2.52 mm, and a diametrical diameter of 24.67 ± 1.15 mm. The intraoperative application system (group II) achieved the largest lesion volumes of 11.03 ± 2.54 cm³ with diameters of 34.6 ± 4.22 mm (axial) and 25.6 ± 2.51 mm (diametrical) by an exposure time of 20 min and a power of 32 W (38,400 J).

F. Case study ex vivo and in vivo evaluation of Laser-Induced thermotherapy for nodular thyroid disease

Thermal lesions [6-8] were induced in healthy porcine thyroid glands ex vivo (n = 110) and in vivo (n = 10) using an Nd:YAG laser (1,064 nm). Laser energy was applied for 300 seconds with power range of 10-20 W. During the ablation, continuous temperature measurement at a distance of 5 and 10 mm from the applicator was performed.

The maximum inducible lesion volumes were between 0.74 ± 0.18 cm³ at a laser power of 10 W and 3.80 ± 0.41 cm³ at 20 W. The maximum temperatures after ablation were between 72.9 ± 2.9 degrees C (10 W) and 112.9 ± 9.2 degrees C (20 W) at a distance of 5 mm and between 49.5 ± 2.2 degrees C (10 W) and 73.2 ± 6.7 degrees C (20 W) at a distance of 10 mm from the applicator.

III. SIMULATION AND VALIDATION PROCESS

A. The simulation model

The tissue geometry is represented as a cylinder of 2.54 cm radius by 2.54 cm thickness, as shown in Figure 5. The tissue is then heated up according the case study. The initial temperature of the tissue will vary with each case study.

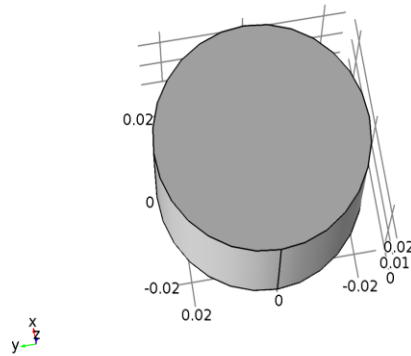


Figure 5. The tissue geometry is represented as a cylinder of 2.54 cm radius by 2.54 cm thickness.

B. MRI to STL conversion software

The 3D Slicer software has been used to convert a MRI stack of a brain tumor after completing the steps; the data load, volume, crop volume, editor and save the output as a stl file. The stl file version has been used on our COMSOL simulation. Figure 6 is the result of the transfer of the 3D slicer from the MRI stack to STL.

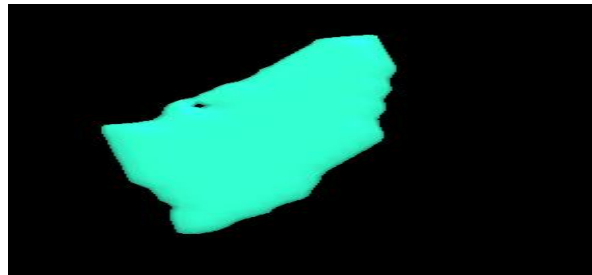


Figure 6. STL file generated from an MRI stack of the tissue tumor of a brain.

STL or Stereo Lithography format, is an engineering file format created by 3D Systems for use with computer-aided design (CAD) software.

C. Conversion software limitation

This study used 3D Slicer, Osirix and others software to convert MRI stacks to STL format. It is really difficult to have an exact tissue tumor geometry because of the manual steps used to select the tissue tumor limits. In general, the geometry received does not reflect the real geometry of the tissue. A new approach for delimitation and calculation of the geometry of the tissue tumor has been proposed.

D. New approach for tumor geometry calculation

Since it is very simple to calculate coordinates and distance between points while using MRI Stacks, the software Osirix has been used to define the limits between healthy and tumor tissues, use these coordinates in the COMSOL software to draw the tumor tissue.

Figure 7 extract from Osirix Pro [9-10] shows the 3D coordinates of the limits between healthy and tumor tissues or the Brain. The coordinate's points to define the geometry of the tumor tissue were used to define the tumor edges.



Figure 7. Tumor limit coordinates in 3D.

E. Heat distribution

Our model is using the bio heat transfer with time dependent study. The Heat Equation used for this simulation.

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho C_p \mathbf{u} \cdot \nabla T + \nabla \cdot \mathbf{q} = Q + Q_{\text{bio}} \quad (1)$$

$$\mathbf{q} = -\kappa \nabla T \quad (2)$$

$$Q_{\text{bio}} = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{\text{met}} \quad (3)$$

Where C_p is the heat capacity $J/(kg \cdot K)$, ρ is the density of the brain tissue (kg/m^3), T is temperature (K), κ is the thermal conductivity of the brain tissue ($W/(m \cdot K)$), and C_p is the heat ca, Q is the laser source, q is the heat flux density.

Where Q_{bio} , ω_b , T , t , ρ_b , Q_{met} , T_b are respectively specific blood heat, blood perfusion rate, temperature, time, blood density, metabolic heat source, blood flow rate.

F. Modeling of the laser source

Three formulations were used to model the laser power source. Each one will have a specific definition and properties. This study applied the entire model to all these case studies, compare the results of their simulations. Select the best formulation that approximate the experimentation and come with an implantation that can be used by the physician to predict the damage volume.

G. Laser heat flux function of laser power

The laser heat source [11-13] is assumed to have a Gaussian distribution with a maximum heat flux at the laser beam spot center. The laser heat flux is a function of the laser power, the laser beam spot radius and the radial distance from the laser beam spot center, as shown in Equation (4).

$$q = \frac{2p}{\pi r_b^2} e^{-2r^2/r_b^2} \quad (4)$$

where q is the laser heat flux, P is the laser power, r_b is the radius of the laser beam spot at the work piece surface, and r is the radial distance from the laser beam spot center.

H. The incident laser power is distributed in time and space with a Gaussian shape

The heat source term can be written as follows [8].

$$Q = (1 - R(T))\alpha(T)P_{in}(\chi, t)I(y) \quad (5)$$

Where $\alpha(T)$ is the material absorption coefficient, $R(T)$ the surface reflectivity, P_{in} the incident laser power on point (χ, y) at time t , and $I(y)$ the relative intensity given by the Beer-Lambert law.

$$I(y) = \exp\{-\alpha(T)|y|\} \quad (6)$$

The incident laser power is distributed in time and space with a Gaussian shape.

$$P(\chi, t) = P_0 \exp\left\{-\left(\frac{t-t_0}{\tau}\right)^2\right\} \exp\left\{-\left(\frac{\chi}{r}\right)^2\right\} \quad (7)$$

Where P_0 is the peak power of the laser beam, t_0 the time shift, τ the pulse time, r the beam radius at half height.

The absorption coefficient $\alpha(T)$ and the reflectivity $R(T)$ can be calculated from the complex refractive index $n-ik$.

$$\alpha(T) = \frac{4\pi k(T)}{\lambda} \quad (8)$$

$$R(T) = \frac{(n(T)-1)^2 + k(T)^2}{(n(T)+1)^2 + k(T)^2} \quad (9)$$

Where λ is laser wavelength.

I. Electromagnetic heat source

Electromagnetic waves can be used as a heat source in the form of maser and laser. A maser “microwave amplification by stimulated emission of radiation”) is a device that produces coherent electromagnetic waves through amplification by stimulated emission [1]. Modern masers can be designed to generate electromagnetic waves at not only microwave frequencies but also radio and infrared frequencies. The laser “light amplification by stimulated emission of radiation” works by the same principle as the maser, but produces higher frequency coherent radiation at visible wavelengths [1]. Laser and microwave works at different wavelengths, and can be used as heat sources depending on the nature of the application. The external heat source is equal to the resistive heat generated by the electromagnetic field (2).

$$Q = \frac{1}{2} R_e[(\sigma - j\omega\epsilon)E \cdot E^*] \quad (10)$$

$$E = e_r \frac{c}{r} e^{j(\omega t - kz)} \quad (11)$$

Where E is the electric field intensity, r is radius, z is direction, c is speed of light, k is the wave number, σ is the conductivity, ω is the frequency in radians, ϵ is the permittivity, j represents the imaginary part.

J. Thermal and optical properties

Thermal and optical properties of the tissue vary with the temperature. Linear equations were used which employ constant temperature coefficients for these thermal and optical properties. The temperature dependence of the thermal conductivity and density is taken into consideration by the following linear approximations (12).

$$K(T) = k_{(37^{\circ}\text{C})} (1 + 0.00025 (T - 37)) \quad (12)$$

$$P(T) = k_{(37^{\circ}\text{C})} (1 + 0.00025 (T - 37)) \quad (13)$$

K. Definition of the thermal damage

The first order Arrhenius equation were used to compute the damage integral (13).

$$\Omega(t) = \ln \frac{c_0}{c_{UD}(t)} = \int A \exp\left[-\frac{E_a}{RT(t)}\right] dt \quad (14)$$

where C_0 is the original concentration of undamaged cells, C_{UD} is the concentration of the remaining living cells after time t , the treatment time, A is the frequency factor, E_a is the activation energy and R is the universal gas constant. ($R=8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$).

L. Results of the simulation

Table I shows the description of the parameters during the experimentation such as wavelength, laser power, radius of laser spot and time for each case study. It also shows the result of the experimentations in term of damage surface or damage volume for each implementation.

M. Laser Heat Flux

The results of this simulation are very different from the real data of the case studies, because the laser formulation does not take into account a lot of parameters in comparison to the electromagnetic field.

N. The incident laser power

The results of this simulation are also very different from the real data from the case studies, because the laser formulation is not adequate for human tissue ablation.

O. Electromagnetic laser power

The results of this simulation are good for LITT when using the specification described for laser specification, especially for LITT lung and thyroid tissues.

This formulation were used for the rest of our studies.

TABLE I. Volume damage formulation for each simulation.

Cases	Result. Laser Heat Flux.	Result. The incident laser power	Result. Electromagnetic
Litt Human Brain	455.13 mm ³ 2.5x9.5x19.16 mm ³	1800 mm ³	441.3 mm ² Z=18.58mm

Animal Tumor Model	597.06 mm ³	630 mm ³	1636.6 mm ³
Fresh piece of muscle	0.91273 cm ³ 2x1.2x0.38 cm ³	24622 mm ³	0.98020 mm ³
Litt Liver malignancies	877.97 mm ³	42020 mm ³	1096.6mm ³
Litt Lung Tissu (29w-10min))	5320mm ³	7353 mm ³	11.417cm ³
Litt Lung Tissu (32W-20min)	4820mm ³	67232 mm ³	13.383cm ³
LiTT Thyrois disease (10W-300sec).	1500mm ³	16415 mm ³	2.56cm ³ at applicator @ 0mm. 1.9 cm ³ at applicator @ 5 mm. 1.45 cm ³ at applicator @ 10 mm.
LITT Thyrois disease (20W-300sec).	2120mm ³	32830 mm ³	4 cm ³ at applicator @5 mm 2.9cm ³ at applicator @10 mm

From the data generated during our simulation with laser defined as electromagnetic field, and for the wavelength equal to 1064 nm, a prediction formulation was generated with input laser power and exposure time, and as output the damage volume. This prediction formula Table II can be used by the physician during the laser ablation process to plan the dosimetry. Figures. 9-12 represent the graphs of these formulations. Figure 8 shows the Simulink Matlab function representing the volume damage as output and power, time as inputs.

TABLE II. Volume damage formulation for each power value.

POWER	EQUATION	R²
10 W	$v = -2E-0.5t^2 + 0.0135t + 0.002$	0.99
20 W	$v = -2E-0.5t^2 + 0.0134t + 0.0044$	0.99
28 W	$v = -2E-05t^2 + 0.0325t - 0.1281$	0.99
32 W	$v = -2E-05t^2 + 0.0295t - 0.0905$	0.99

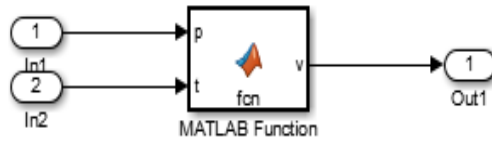


Figure 8. Simulink Matlab Function of the Volume Damage.

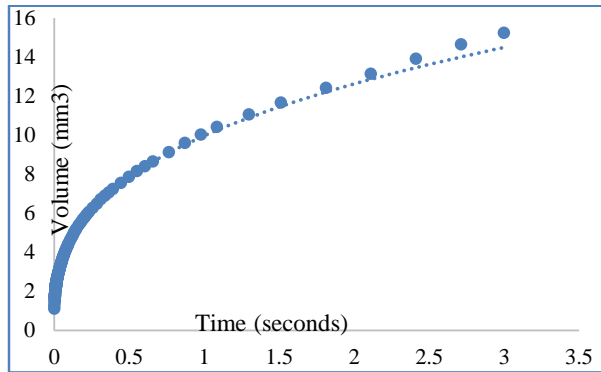


Figure 9. Volume graph with power at 10 W.

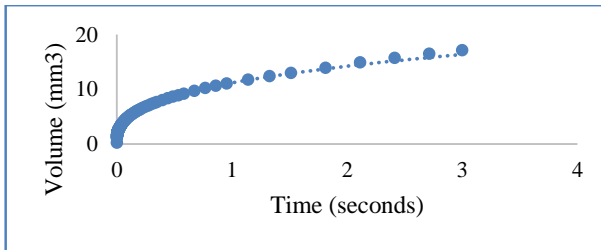


Figure 10 . Volume graph with power at 20 W.

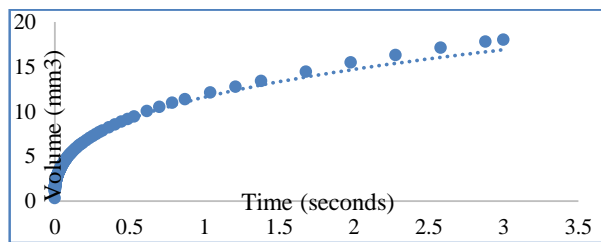


Figure 11. Volume graph with power at 28 W.

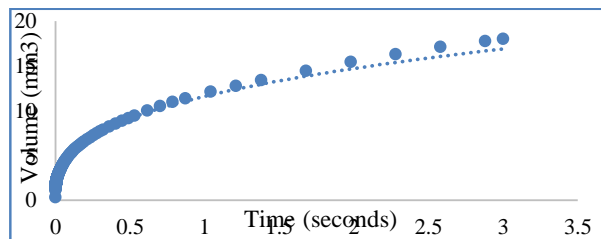


Figure 12. Volume graph with power at 32 W.

Table III shows the radius of the sphere generated by the laser ablation, and correspond to the damage volume calculated by the experimentation.

TABLE III. Radius of the sphere for Power =20 W.

Power [W]	Time [s]	D Volume [mm3]	Radius-sphere	Cube - edge
20	15	0.19131	0.357511291	0.576207921
20	30	0.38503	0.451379739	0.72749753
20	45	0.57446	0.515779175	0.831291356
20	60	0.75578	0.565165535	0.910888317
20	75	0.92171	0.603821591	0.973191035

IV. EXPERIMENTAL IMPLEMENTATION AND RESULTS

The main purpose of this section is the implementation and validation of the theoretical results and volume simulation. The VHDL code will be put into the operation designed to facilitate the development of the architecture for their implementation in VLSI [14-18]. This architecture will be modeled in a high-level language and simulated to assess its performance and implemented on an FPGA. Model validation of the simulation results is made using the software Modelsim under Quartus Prime, which allows us to simulate the behavior of the system in time. Our design flow will be divided into three main parts: simulation, synthesis, and implementation of VHDL code development. A description of each part will be presented.

A. Creation and simulation VHDL code

In this part, a design a volume module with VHDL code editor will be presented. A stimuli will be created with the help of the editor and use these stimuli to simulate the operation of the code theory on cible. This Fig.13 shows the top-level module of our volume module.

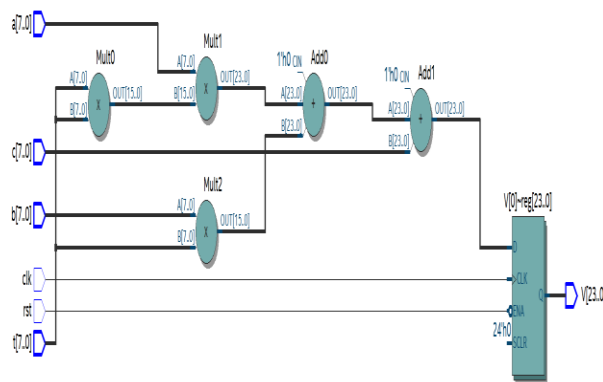


Figure 13. High level diagram of the volume module.

After generating the two .vhd files (the primary file system and the bench to "Test Bench" test) with the "System Generator" comes the role of the Quartus Prime Navigator that will synthesize the design to generate the RTL files. Now that the board must be specified, a high-performance DE1 card were chosen that is widely used in industry, the Altera FPGA board of DE1 cyclone V as family and the 5CSEMA5F31C6 as a device as is shown in Fig. 13.

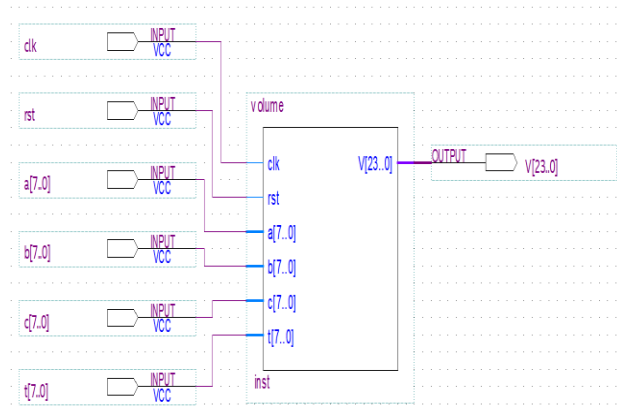


Figure 14. Structure of the volume module in Quartus Prime.

The structure of the volume module after synthesis with Quartus Prime from Altera shows the way to calculate the volume V , intermediate values of the following parameters were used: a , b , c and t . The VHDL code implanted was validated against the study before based on the theoretical analysis and finite element method (FEM). The around volume values increased as shown by the results of the comparison show the following Fig. 14.

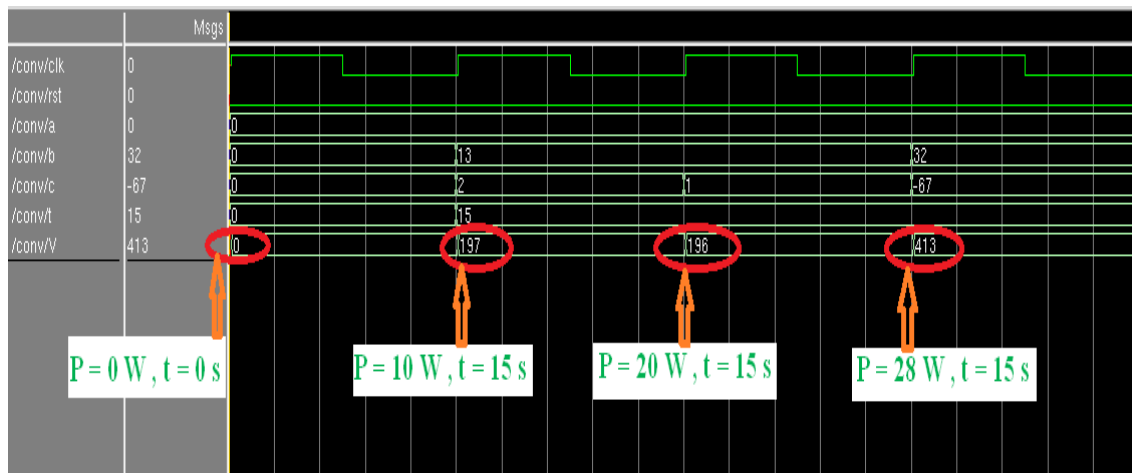


Figure 15. Display results of simulation the VHDL code.

The VHDL code was validated against the study before based on the theoretical analysis and finite element method (FEM) with COMSOL tool. Practically even volume values increased as shown by the results of the comparison show the following Fig. 15. As part of this paper, a simulation and synthesis of an equation of volume and its advantage through the VHDL code were developed here at the laboratory LIMA and a 'test bench' that is to verify the ability of our

algorithm to operate per the initial specifications were also developed. Then created test vectors to ensure a specific fault coverage optimizing the time of the test or minimizing the following performance degradation and Fig.15 summarizes the volume results at $0 \mu\text{m}^3$, $197 \mu\text{m}^3$, $196 \mu\text{m}^3$ and $413 \mu\text{m}^3$.

B. Implementation and download the VHDL code on DE1

Once compiled after the assignment of the pins, our program is ready to be downloaded on the card DE1 cyclone V as family and 5CSEMA5F31C6 as device and the code to be downloaded successfully on the card. Right now, our program is rolling and should produce outputs. The clock is at 50 MHz, so the outputs should change with a frequency of 50 MHz and the following Fig. 15 shows the last value ($413 \mu\text{m}^3$) at 15 second to implement on LCD the reader without floating point.



Figure 16. The code value and implement on DE1 Altera cyclone.

Physical implementation: The implementation of damage volume estimation formula using FPGA applied in any kind of environment to get improved performance with respect to the conventional scheme (figure 16), also able to keep the temperature constant at the desired value regardless of changes in the load or the environment. Thus, the overshooting problem can be solved up to a great extent.

V. CONCLUSION

In this paper, an approach for volume damage analysis and a validation of its effectiveness were proposed. Also proposed an approach for delimitating the healthy and tumor tissues. The new geometry with thermal switches were used and three mathematical formulations of the laser ablation sources were compared to real cases and used the best one to predict the volume damage.

The results were used to help physicians to predict the volume damage during laser ablation planning. Next step will be a proposition for an automatic procedure for the LITT.

REFERENCES

1. Margaret, Riordan and Zulma Tovar-Spinoza, "Laser induced thermal therapy (LITT) for pediatric brain tumors: case-based review," *Transactional Pediatrics*, vol. 3, pp. 229, 2014.

2. Ahrar, Kamran, et al, "Preclinical assessment of a 980-nm diode laser ablation system in a large animal tumor model," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 21, no. 4, pp. 555-561, 2010.
3. Mohammed, Yassene, and Janko F. Verhey, "A finite element method model to simulate laser interstitial thermo therapy in anatomical inhomogeneous regions," *Biomedical engineering online*, vol. 4, no. 1, pp. 2, 2005.
4. Lehmann, Kai Siegfried, et al, "In vivo validation of a therapy planning system for laser-induced thermotherapy (LITT) of liver malignancies," *International journal of colorectal disease*, vol. 26, no. 6, pp. 799, 2011.
5. Ritz, Joerg P., et al, "Laser-induced thermotherapy for lung tissue evaluation of two different internally cooled application systems for clinical use," *Lasers in medical science*, vol. 23, no. 2, pp. 195-202, 2008.
6. Ritz, Jörg-P., et al, "Ex vivo and in vivo evaluation of laser-induced thermotherapy for nodular thyroid disease," *Lasers in surgery and medicine*, vol. 41, no. 7, pp. 479-486, 2009.
7. Mhamed, Nour, Aziz, Oukaira, Mohammed, Bougataya and Ahmed Lakhssassi, "Using Virtual Bang-Bang Controllers to Optimize Treatment of Brain Tumors," *ICAR Bahrein*, vol. 1, no. 6, pp. 173-182, 2017.
8. Nour, Mhamed, et al, "3D Simulation of the Laser Interstitial Thermal Therapy in Treatment (LITT) of Brain Tumors," *Proceedings of the 2015 COMSOL Conference in Boston*, pp. 1-6, 2015.
9. Oukaira, A, Lakhssassi, A, Fontaine, R, & Lecomte, R, "Thermal Model Development for LabPET II Scanner Adapter Board Detector Module", *Proceedings of the COMSOL Conference in Boston*, pp. 1-5, 2014.
10. Abdulghani, Omar, et al, "Modeling and simulation of laser assisted turning of hard steels," *Modeling and Numerical Simulation of Material Science*, vol. 3, no. 4, pp. 106, 2013.
11. Rossmann, Christian and Dieter Haemmerich, "Review of temperature dependence of thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation temperatures," *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, vol. 42, no. 6, pp. 467-492, 2014.
12. Iizuka, Megumi N, et al, "The effects of dynamic optical properties during interstitial laser photocoagulation," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45, no. 5, pp. 1335, 2000.
13. Fujita, Satoru, Motohisa Tamazawa and Kagayaki Kuroda, "Effects of blood perfusion rate on the optimization of RF-capacitive hyperthermia," *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 45, no. 9, pp. 1182-1186, 1998.
14. Oukaira, A, Pal, N, Ettahri, O, Kengne, E and Lakhssassi, A "Simulation and FPGA Implementation of Thermal Convection Equation for Complex System Design", (*IREA*) *International Journal on Engineering Applications*, vol. 4, no. 6, 2016.
15. Oukaira, A, Ettahri, O and Lakhssassi, A "Modeling and FPGA implementation of a thermal peak detection unit for complex system design", (*IJACSA*) *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*, vol. 8, no. 6, pp. 307-312, 2017.
16. Mhamed, Nour, Mohammed, Bougataya, Ahmed, Lakhssassi, *Modeling the Laser Thermal Therapy in Treatment of Brain Tumors, ICECS 2016, Toronto September 24-26.*
17. Mhamed, Nour, Mohammed, Bougataya, Emmanuel Kengne, Ahmed, Karim, El Guemhioui, Lakhssassi, *Optimization of the Laser Cancer Treatment Planning and Thermal Dosimetry Control , ICBEM2016, Toronto September 24-26.*

18. Mhamed, Nour, Mohammed, Bougataya, Ahmed, Emmanuel Kengne, Karim, El Guemhioui, Lakhssassi, Optimization of the Laser Cancer Treatment Planning and Thermal Dosimetry Control , ICBEM2016, Toronto September 24-26.

7 Thérapie thermique automatique interstitielle au laser pour la chirurgie assistée par robot.

Résumé

La performance de la chirurgie mini-invasive (MIS) est renforcée par de nouveaux assistants chirurgicaux robotiques (RSA) en raison des nombreux avantages, notamment de petites incisions, une diminution des pertes sanguines, moins de douleur, un temps de chauffe plus court.

Afin de maximiser les effets thérapeutiques de la LITT (thérapie thermique interstitielle au laser) tout en minimisant les effets secondaires, des capteurs thermiques doivent être installés à la frontière entre les tissus sains et les tissus tumoraux. Ces interrupteurs thermiques enverront un signal pour arrêter le processus de chauffage dès que la température dépasse un déclenchement. Une formulation mathématique et une procédure sont proposées qui aideront le médecin à hiérarchiser les emplacements de dosimétrie et à fournir une dose sûre par emplacement. Une telle procédure qui définit la distribution de puissance du laser et la position d'ablation peut être utilisée pour une chirurgie assistée par robot.

Nous avons utilisé un système sur puce pour contrôler le bras robotique et la led laser afin de procéder à la procédure automatique LITT.

Article publié au:

GLOBAL JOURNAL OF ADVANCED ENGINEERING TECHNOLOGIES & SCIENCES. March 2018.

<http://www.gjaet.com/>

AUTOMATIC LASER INTERSTITIAL THERMAL THERAPY FOR ROBOT-ASSISTED SURGERY

Mhamed Nour*, **Michel Gendreau****, **Ahmed Lakhssassi***

* Université du Québec en Outaouais, Québec, Canada

** Polytechnique Montréal, Québec, Canada

ABSTRACT

The performance of the minimally invasive surgery (MIS) is enhanced by new Robotic surgical assistants (RSAs) because of the many advantages including small incisions, decreased blood loss, less pain, quicker heating time and the ability to pinpoint locations very precisely [1].

In order to maximize therapeutic effects of the LITT (Laser interstitial thermal therapy) while minimizing side effects, thermal sensors need to be installed at the border between healthy and tumorous tissues. These thermal switches will send a signal to stop the heat process as soon as the temperature is exceeding a trigger. A mathematical formulation of the laser ablation is proposed. Such procedure which defines the laser power distribution and the ablation position can be used for robot-assisted surgery. Such smart procedure will use a tissue damage prediction tool and bang-bang switch at the edges between healthy and unhealthy tissue to prevent side effect (laser ablation of the healthy tissue).

We used a system on chip to control the robotic arm and laser led in order to proceed with the automatic LITT procedure.

KEYWORDS: Laser Interstitial Thermal Therapy, thermal damage, brain cancer, bio heat transfer simulation, Thermal sensor, minimally invasive surgery, Robotic surgical assistants, Robotic arm, Raspberry Pi B+, Matlab, Comsol.

INTRODUCTION

The brain tumor tissue is modelled as a 3D domain with a structure of spheres after the laser ablation. In this paper, the form of the deformation caused by the laser ablation is assumed to be as a sphere. The volume of the sphere will be defined during the simulation with respect to the temperature limit at the border between healthy and tumor tissues.

Each sphere represents the volume deformation of the tissue caused by a laser ablation of its sphere volume. Any sphere ablation will be represented with a sphere volume, sphere radius, laser power distribution through a time limit.

Since the tumor tissue is surrounded at the edge with thermal sensors, so they will not exceed a temperature limit, each sphere ablation assigned to the structure should verify this side effect constraint.

The laser ablation process is defined in the following steps:

1. Assignment of the laser ablation point with spheres structure. The sphere ablation shouldn't have any side effect.
2. An automatic ablation process will visit the structure within certain order and place the laser led at the center of the structure and proceed with the laser ablation of the spheres attached.

We defined the following thermal and optical properties for the brain tissue: conductivity, density, specific heat, diffusivity, relative permeability and electrical conductivity. The results will be the thermal distribution of the temperature and the volume of tissues damaged with the thermal switches [2]. These results will be used to plan the dosimetry.

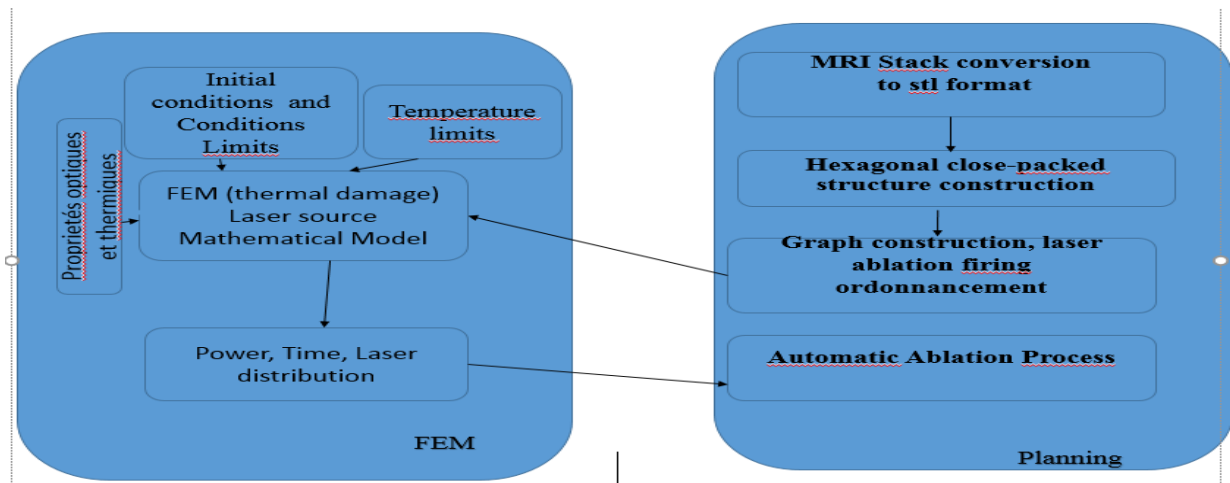


Figure 1. System Overview: The Planner relies on the FEM simulator. At each laser firing point, the planner will call the FEM.

The system has three modules:

Planner.

First convert the MRI Stack to stl format, then the algorithm will construct the firing graph, and generate the laser ablation firing points. For each firing point call the FEM function.

FEM.

Simulation software is used to simulate the mathematical model which uses thermal conduction based on Fourier's law and constant blood perfusion. Predicting the results in terms of volume damage will help the physician to plan the dosimetry.

Robotic Arm.

The robotic arm will receive the laser power distribution and the coordinate of the laser ablation point. Then put the laser head at the specified point and fire with the respect of the laser power ordered during the specified time.

As stated in [1], the planning process is divided into three steps :

- The selection of the number of beams and the direction from which to focus the laser ablation on the patient tumor tissue (geometry problem or beam angle optimization problem),
- The selection of intensity patterns for the directions selected in Phase 1 (intensity problem or fluence map optimization problem), and
- The selection of a delivery sequence that efficiently administers the treatment (realization problem or segmentation problem).

GENERAL MATHEMATICAL FORMULATION

The following paragraphs will specify the mathematical formulation of the automatic LITT, the description of the hexagonal close-packed structure, the graph construction and the algorithm for the automatic ablation process.

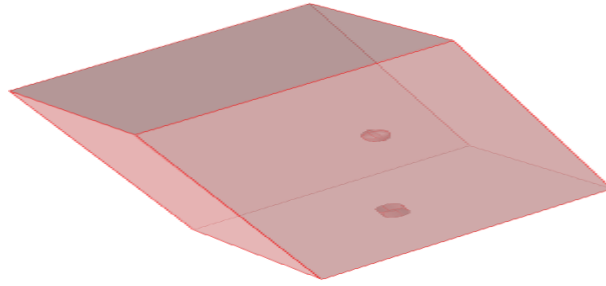
Mathematical formulation of the Automatic LITT.

Let us assume that the laser beams of power $p = 1, \dots, n$ are available for a treatment and that each laser beam is fired on the tumor tissue to form a sphere with radius $r = 1, \dots, f$ at a specific point P with coordinates (x,y,z) with an angle $\alpha = 1, \dots, a$ to the z axis and within an exposition time $t = 1, \dots, m$ to kill the tissue in the volume of that sphere.

We denote $D_{(x,y,z),\alpha,p,r,t}$ the dose deposited at Point P with coordinate (x,y,z) , with an angle α , and with an exposition time of t.

We assume that there is a process which will divide the stl tissue topology to many boxes. Then for each box, the algorithm will execute the following automatic LITT procedure.

The tissue brain geometry is represented as a box of D_x mm width by D_y mm length by D_z mm height, as shown in Figure 2. The tissue is then heated up to t minutes by a P Watt laser heat source. The initial temperature of the brain tissue is 37 degC.



.Figure 2. The tissue brain geometry is represented as a box.

We will represent the laser ablation point by a seven component vector :

$$(x_i, y_i, z_i, p_i t_i, \alpha_i, V_i) \quad (1)$$

Where x_i, y_i, z_i represented the three dimensional coordinates, P_i is the power, t_i is the time, α is the angle and V_i is the binary variable between points that correspond to a new laser ablation entry from another.

$V_i = 1$, for any new laser ablation entry.
 $V_i = 0$, else.

Rule 1. Belonging to the same axle tire:

Whenever the point $x_2, y_2, z_2, P_2, t_2, \alpha_2, v_2$ belong to the same entry laser ablation point as $x_1, y_1, z_1, P_1, t_1, \alpha_1, v_1$ then one must have $(x_2, y_2) = (x_1, y_1)$, furthermore the coordinate of the entry point in the two dimensions, then z_2 must be less than z_1 and $Z_2=0$.

$$Si \ x_1 = x_2 \ et \ y_1 = y_2 \ alors \ z_2 < z_1 \ et \ V_2 = 0 \quad (2)$$

Rule 2. X 1 is the smallest of the x-axis coordinate.

We number the ablation point in such a way that x_i is the smallest x coordinate. Furthermore, we made the assumption that the ablation points are numbered in the increasing order of the x coordinate.

$$x_{i+1} \geq x_i \text{ is always true.} \quad (3)$$

Condition 1. Limit size of the tissue in axis x.

$$x_{i+1} - x_i \leq V_{i+1} D_x \quad (4)$$

Observation. If the (i+1)th point correspond to a new entry (X_{i+1} Greater than X_i) then the Y coordinate of this point is free.

There is not necessarily $y_{i+1} \geq y_i$

$$If \ x_{i+1} > x_i \ then \ y_{i+1} \ is \ free \quad (5)$$

Rule 3.

$$1. \text{ If } x_{i+1} = x_i \text{ then } y_{i+1} > y_i \quad (6)$$

$$2. \text{ If } D_{i+1} = 0 \text{ then } y_{i+1} > y_i \quad (7)$$

$$3. y_i - y_{i+1} \leq D_{i+1} D_y \quad (8)$$

$$\text{If } D_{i+1} = 1 \text{ then } y_i - y_{i+1} \leq D_y \quad (9)$$

$$\text{If } D_{i+1} = 0 \text{ then } y_i - y_{i+1} \leq 0 \quad (10)$$

Condition 2 Belonging to the same axis shooting.

We know that if $V_{i+1} = 0$ then

$$\text{If } z_{i+1} < z_i \text{ then } z_{i+1} - z_i \leq v_{i+1} D_z \quad (11)$$

Condition 3.

$$y_i - y_{i+1} \leq v_{i+1} D_y$$

And

$$y_{i+1} - y_i \leq v_{i+1} D_y \quad (12)$$

$$\text{If } V_{i+1} = 0 \text{ Then } y_i > y_{i+1} \quad (13)$$

Condition 5. Total covering the Tumor tissue:

For any volume v of the Tumor Tissue, v should be part of at least one or many VD within the total Tumor Tissue.

Constraint of coverage: case of the spherical approximation.

Let the center of the sphere (x_i, y_i, z_{i+r}) and the laser ablation $(x_i, y_i, z_i, p_i, t_i, \alpha_i)$

The question is: did we did the laser ablation at this point (x, y, z) ?

$$(x_l - x_i)^2 + (y_l - y_i)^2 + (z_l - (z_i + r))^2 \leq r^2 + (1 - w_{il}) K$$

$$k = D_x^2 + D_y^2 + D_z^2$$

The constraint of coverage is :

We have $\sum_{i \in l} w_{il} \geq 1$ regardless of $l \in T$

With $w_{il} = 1$ if voxel l is burned by the laser ablation i

With $w_{il} = 0$ else.

Covering cubes constraint of coverage: case of the cubic approximation.

Cube in the sphere and point in (x_i, y_i, z_i)

(x, y, z) with $x \in (x_i - r, x_i + r)$ and $y \in (y_i - r, y_i + r)$ and $z \in (z_i, z_i + 2r)$

We have $\Delta_x = |x - x_i|$ then $\Delta_x \geq x - x_i$ and $\Delta_x \geq x_i - x$

We have $\Delta_y = |y - y_i|$ then $\Delta_y \geq y - y_i$ and $\Delta_y \geq y_i - y$

We have $\Delta_z = |z - (z_i + r)|$ then $\Delta_z \geq z - z_i - r$ and $\Delta_z \geq z_i + r - z$

If $\Delta_x + \Delta_y + \Delta_z \leq r_i$ then (x, y, z) belongs to a cube.

The cube coverage constraint is

$$\Delta_{x_i} + \Delta_{y_i} + \Delta_{z_i} \leq r + (1 - w_{il})K$$

Condition 6. Side effect constraint:

At each laser ablation point, and when firing the laser, there should be no violation at the thermal switches located at the edge points.

For each thermal switch TS:

$$\forall t, Temp(Ts) \leq Tlimit \tag{14}$$

The objective function is to minimise the number of laser ablations:

$$\min \sum_{i=1}^n u_i + \beta \sum_{i=1}^n v_i \tag{15}$$

U is the number of reprints, and V the number of axes of tires, and B is a parameter.

Definition of the Thermal damage:

We used the first order Arrhenius equation to compute the damage integral [3]:

$$\Omega(t) = \ln \frac{C_0}{C_{UD}(t)} = \int A \exp \left[-\frac{E_a}{RT(t)} \right] dt \tag{16}$$

where C_0 is the original concentration of undamaged cells, C_{UD} is the concentration of the remaining living cells after time t, the treatment time, A is the frequency factor, E_a is the activation energy and R is the universal gas constant. ($R=8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$).

A damage integral of $\Omega = 1$, corresponds to 63% percent probability of cell death, and damage integral of $\Omega = 4.6$, corresponds to 99% percent probability of cell death at a specific point.

DESCRIPTION OF THE AUTOMATIC ABLATION PROCESS

Either the number of division on nx x axis.

$NX = x/a$.

The same way, we can calculate N_y and N_z .

Then a plan of treatment with $(N_x.N_y.N_z)$ cubes. With $N_x.N_y.N_z$ is equal the number of reprints. If we vary the edge has, we'll have another tire plan.

Among the plans drawn, you evaluate them based on the side effect the objective function and offer the best.

To the edges of the fabric, we will propose a refinement.

To optimize the number of ablation, a combination of Side Fire and Full fire will be proposed as follow:

When the firing point is in the center of the Tissue, The NeuroBlate diffusing laser (Full Fire) is designed to provide fast, volumetric ablation in a concentric zone of hyperthermia.

While the firing point is near the edges of the Tissue, The NeuroBlate directional laser (SideFire) is the preferred tool for contoured ablation of targets while sparing adjacent healthy tissue.

All full Fire and Side Fire have to verify the side effect constraints.

MATERIALS AND METHODS

A. Modeling in COMSOL Multiphysics

A.1. Heat distribution and damage estimation.

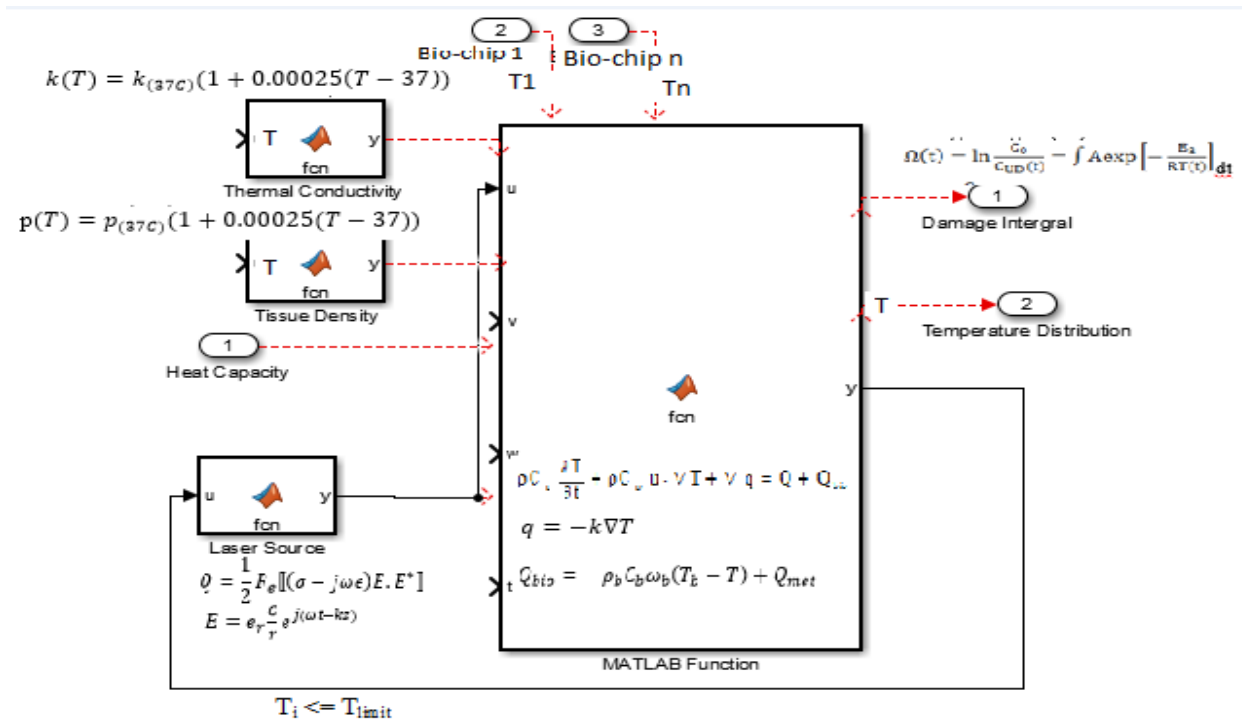


Figure 3. Validation process and damage estimation tool.

In [3] a validation process was done between mathematical modelisation and many real data. The result was to propose an estimation tool for the tissue damage during the laser ablation. This tool

can be used by physician to predict tissue damage and plan the dosimetry. Figure 3 shows the process of this validation which include the variation of the thermal conductivity and tissue density, the edge temperature detection and their feedback in case they exceed a temperature limit.

A.2 Bang-bang Controller

In [2], visual thermal sensors were implemented at the border between healthy and tumorous brain tissues. Events interface to control the heating process, by either allowing or stopping the source function depending on a temperature limit. As soon as the thermal controller reaches the temperature limit at the border, it will send a signal to stop the heating process immediately.

B Matlab, Comsol simulation and robotic arm.

B1. Matlab codes to access the Comsol simulation.

```
model = mphload('busbar.mph');
```

Then working with the geometry, working with meshes, modeling physics, executing the comsol program within matlab.

A matlab loop will go through the geometry and call Comsol simulation using thermal switches at the edges of the tumor tissue. If the power proposed does not permit the temperature to exceed the temperature limit, the robotic arm can proceed with the laser ablation.

B.2 Matlab codes to control the laser LED through a Raspberry PI B+

The following program will check the temperature at the edges, if temperature limit is exceeded, the program will display 'do not proceed' else the program will display 'Please proceed with the laser ablation.' Figure 4 shows the Led simulating the laser ablation process.

```
clear;
mypi=raspi;%
filename=fullfile('C:\users\mhamed\desktop\max-op2.txt');
fid = fopen(filename, 'r') ;
    %Opensourcefile.
fori=1:8
fgetl(fid) ;
    %
    Read/discardline.
end;
buffer=fread(fid, Inf) ;
    %Readrestofthefile.
fclose(fid)
fid = fopen('C:\users\mhamed\desktop\max-
output.txt', 'w') ; % Open destination file.
fwrite(fid, buffer) ;
% Save to file.
fclose(fid) ;
%
filename = fullfile('C:\users\mhamed\desktop\max-output.txt');
T1 = readtable(filename);
```

```

C = table2cell(T1);
C
max([C{:, :}])
if any([C{:, :}] > 37)
    disp('There is at least one value above the limit. Please do not proceed !!!')
else
    disp('All values are below the limit. Please Proceed.')
end
%
%
filename = fullfile('C:\users\mhamed\desktop\donne-binaire.txt');
fid = fopen(filename, 'r') ;
    % Open source file.
for i=1:8
    fgetl(fid) ;
    % Read/discard line.
end;
buffer = fread(fid, Inf) ;
    % Read rest of the file.
fclose(fid)
fid = fopen('C:\users\mhamed\desktop\donne-output.txt', 'w') ; % Open destination file.
fwrite(fid, buffer) ;
    % Save to file.
fclose(fid) ;
%
filename = fullfile('C:\users\mhamed\desktop\donne-output.txt');
T = readtable(filename);
for i=1:30
    writeDigitalPin(mypi, 25,T(i,2));
    pause(0.03);
end;

```



Figure 4. Raspberry Pi and Laser ablation.

B3. Matlab codes to control the Robotic Arm.

To control the 6-axis robotic arm, there are manual and an automatic option:
Option 1 is to use the March 3 CNC controller software to send the coordinates of the firing points to the robotic arm. The MATLAB script will execute the COMSOL program, then via the CNC controller, we will control the robotic arm using the Mach 3 program.

Option 2 is to automatically control the robotic arm by using ABB robot Studio. Selecting the robot and tool to simulate the robotic arm and led. The Rapid program includes the path (set of

positions) received from the Matlab. The command MoveL with data from the file as positions with move to different positions in order to proceed with the laser ablation. The syntax of the Move l is MoveL RelTool (p1, 0, 0, 100), v100, fine, tool1; the robot is moved to a position that is 100 mm from p1 in the z direction of the tool.

CONCLUSION

In this paper, a mathematical formulation of the automatic laser ablation process was proposed, which include all steps from the calculation of the temperature distribution and tissue damage, the control of the temperature at the edges, to the safe automatic ablation process with no side effects. Next step will be the implementation of the whole framework.

REFERENCES

- [1] Sachin, Ron Alterovitz, Automated Tissue Retraction for Robot-Assisted Surgical Surgical Procedures, Department of Computer Science, University of North Carolina at Chapel Hill, USA.
- [2] Mhamed Nour, Mohammed Bougataya Ahmed Lakhssassi, , Using Virtual Bang-Bang Controllers to Optimize Treatment of Brain Tumors, 1st International Conference on Advanced Research (IACR 2017) Manama, Bahrein, Jan 25-26, 2016.
- [3] Mhamed Nour, Aziz Oukaira, Mohammed Bougataya, and Ahmed Lakhssassi, "Thermal Damage Modeling Analysis and Validation during Treatment of Tissue Tumors," International Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences, Vol. 6, No. 4, pp. 98-104, October 2017. doi: 10.18178/ijpmb.6.4.98-104
- [4] [Matlab] Matlab numeral computing. Tutorialspoint.

8 Automatic Laser Interstitial Thermal Therapy for Robot-Assisted Surgery: Implementation

Abstract—The performance of the minimally invasive surgery (MIS) is enhanced by new Robotic surgical assistants (RSAs) because of the many advantages including small incisions, decreased blood loss, less pain, quicker heating time and the ability to pinpoint locations very precisely.

To optimize the LITT (Laser interstitial thermal therapy), an automatic procedure will improve the health service while using thermal sensors installed at the border between healthy and tumorous tissues to prevent side effect. A damage volume estimation procedure has been validated with real data and can be used during the dosimetry planning process.

In this paper, an implementation of an automatic laser interstitial thermal therapy for robot-assisted surgery is presented which include all steps of the laser thermal dosimetry: damage volume estimation, thermal sensor control at the border, robot arm positioning and laser ablation.

Keywords—Laser Interstitial Thermal Therapy, thermal damage, brain cancer, bio heat transfer simulation, Thermal sensor, minimally invasive surgery, Robotic surgical assistants, Robotic arm, Raspberry Pi B+, Matlab, Comsol, Robot Studio.

Submitted to

2019 6th International Conference on Chemical and Biological Sciences (ICCBS 2019)

Published by IJCEA

The University of Auckland, New Zealand | March 09-11, 2019

I. INTRODUCTION

In this paper, an implementation of the Laser interstitial thermal therapy is presented, which include the thermal damage calculation, the thermal control at the edges, robot arm positioning and the laser ablation. In [1], a laser ablation demo shows the laser ablation sphere deformation formed during the ablation. The form of the deformation caused by the laser ablation is assumed to be as a sphere. The volume of the sphere will be defined during the simulation with respect to the temperature limit at the border between healthy and tumor tissues.

Each sphere represents the volume deformation of the tissue caused by a laser ablation of its sphere volume. Any sphere ablation will be represented with a sphere volume, sphere radius, laser power distribution through a time limit.

Since the tumor tissue is surrounded at the edge with thermal sensors, so they will not exceed a temperature limit, each sphere ablation assigned to the structure should verify this side effect constraint.

II. Description of the automatic ablation process

In [1] a mathematical formulation of the laser ablation process has been defined.

The application includes the following modules:

- Matlab module. This module will go through the ablation points of the tissue. For each one, it will call the Comsol procedure to check if it is safe to proceed with the ablation. If it is safe, this module will call the RobotStudio to positionne the robotic arm at the ablation point, and Raspberri to simulate the laser ablation.

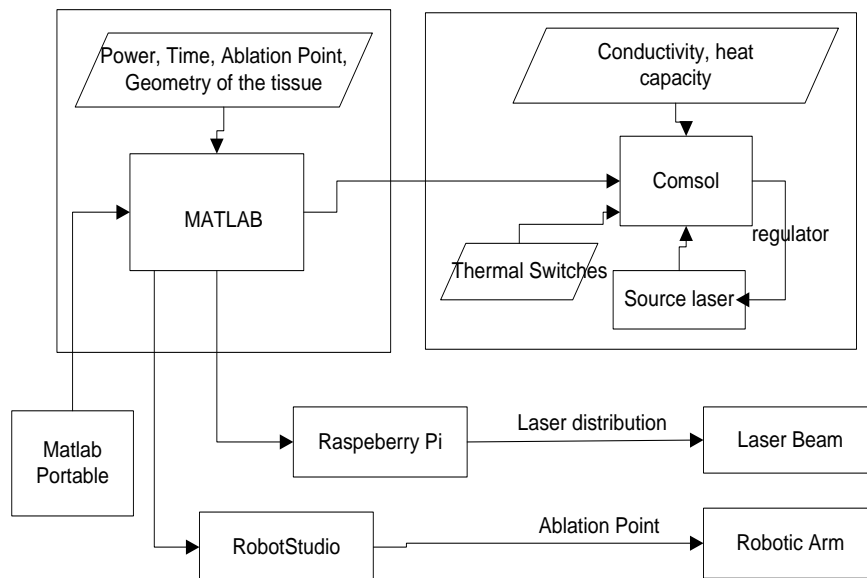


Figure 1. General description of the implementation of the automatic ablation process.

- Console module: For a specific point, this procedure will check if the temperature at the edges exceed the temperature limit, and return the information to Matlab. It will also return the power distribution that has to be executed by the Led to have a safe laser ablation.
- Raspberry Module: This module will simulate the laser ablation using the power distribution.
- RobotStudio module: This module will move the 6-axis robotic arm to the point for the laser ablation.
- Matlab Portable: all these applications can be run from Matlab Portable App on any Phone.

II.1 Hexagonal Close Packed (HCP) Structure.

A 3D domain D defined in space R^3 , with coordinate (L, W, h). It is to fill the sphere D of spheres so that each represents a deformation caused by laser ablation with its coordinate, power source and distribution of the power source.

In the following, we will describe how we will populate the spheres in domain D, how to create a routing tree so that an automatic laser ablation procedure can use it.

Due to the side effect constraint, before placing a sphere in domain D, we will check whether the ablation of this spherical volume does not increase the temperature limit of the sensor edges to exceed a preset limit. While placing the sphere, the process will call a verification process that will approve or decline the placement.

II.2. Building stages of the HCP structure.

In 1D, the spheres are placed in a touching row. Each sphere in contact with two adjacent spheres. In 2D, a row of nearby spheres is placed above the other so that the spheres of the second row fit into the depression of the first row. Continue to place lines up to the 2D boundary of the tissue domain space

In 3D, a row of nearby spheres is placed above the other so that the spheres of the second row fit into the depression of the first row. The second layer hides the avoid from the first layer. The new vacuum is called tetrahedral empty.

Similar a 3rd row is placed on the second row such that the spheres adapt to the depression of the second row [2].

The 3rd layer is adjusted in exactly the same way as the first layer, so we have an HCP ABAB structure (figure 2). Continue to add lines until you reach the space limit of the 3D tissue domain.

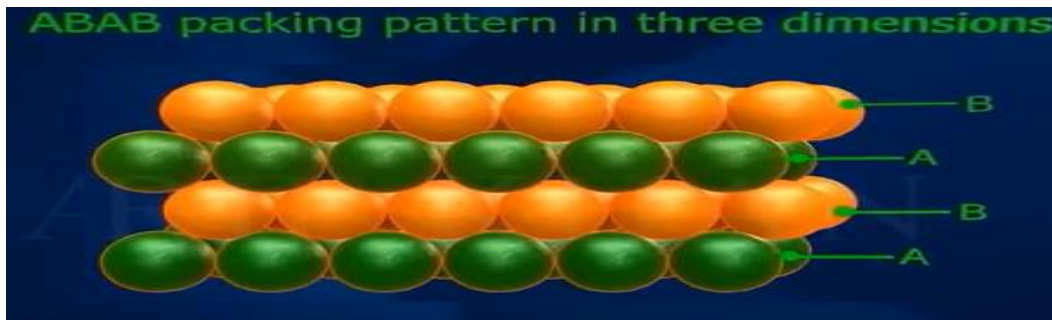


Figure 2. ABAB packaging model in three dimensions. [2]

During the filling of the spheres, two type of Void will exist:

- Tetrahedral Void is an unoccupied empty space formed by three adjacent spheres.
- Octahedral Void is an unoccupied empty space formed by six adjacent spheres.

II.3. Construction of the topological diagram.

Each time a Void is formed, an entry to the topology graph will be added. The input will include the type of the vacuum and its coordinate in the 3D domain D. Figure 6 shows the tetrahedral and octahedral voids formed during the slurring process.

With the HCP structure, we can fill up to 74% of domain D. To solve this problem, we will place the Led Laser in the center of the voids tetrahedral and octahedral so that all these voids will be included in the selection of the domain and be part of the ablation process.

In [3] a validation process was done between mathematical modelisation and many real data. The result was to propose an estimation tool for the tissu damage during the laser ablation. This tool can be used by physician to predict tissu damage and plan the dosimetry. Using the estimation tool, we can define the radius of the sphere from the estimated damage volume.

Let's define the position of these Void in order to position the Led of the laser ablation. Figure 3 define the x position of the Void relative to the center of the sphere, the Y as the distance between the Void center, the contact point of two spheres and a/2 is the sphere radius:

$X = a/\sqrt{3}$ after solving X in $\cos(30^\circ) = (a/2)/x = \sqrt{3}/2$ and $Y = 0.288 * a$ after solving Y in $x^2 = y^2 + (a/2)^2$.

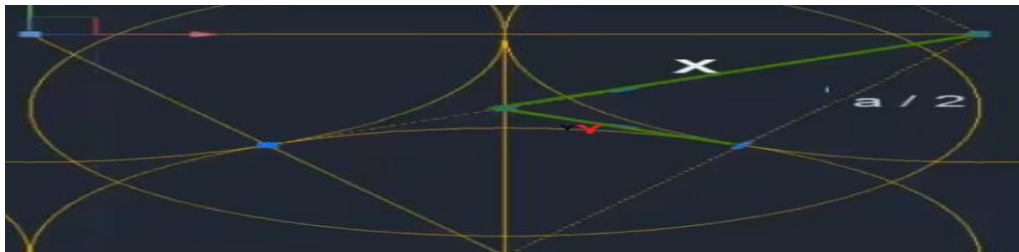


Figure 3 defines the x position of the Void relative to the center of the sphere.

Let's define c as a plus the void.

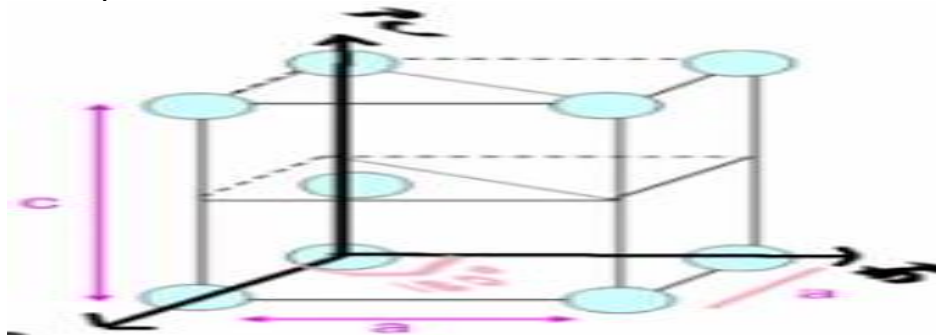


Figure 4 defines the value of c.

Figure 4 define the value of c which equal to a plus the Void.

And the Void is equal to $0.63*a$.
 $C=1.63*a$ after solving C in $a^2=(c/2)^2+(a/\sqrt{3})^2$ as shown on figure 5.

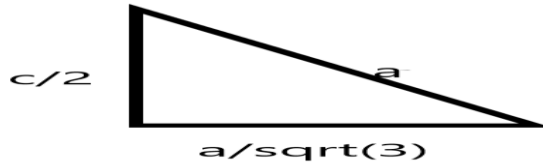


Figure 5 defines the value of c .

II.4. Construction of the graph and automatic ablation process

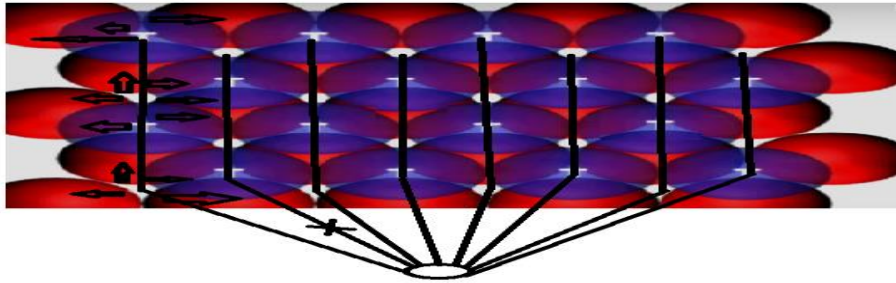


Figure 6. Visit graph of the Void Points. [4]

During the visit of the tetrahedral Voids, the LED can fire three spheres. During the visit of the octahedral Voids, the LED can fire six spheres.

The following loop will go through all possible laser ablation points on the tissue, and then proceed with the laser ablation if it is safe.

To optimize the number of ablation, a combination of Side Fire and Full fire will be proposed as follow.

III. Implementation

III.1. Modeling in COMSOL Multiphysics

In [3] a procedure can be used by physicians to predict the tissue damage and plan the dosimetry. This procedure will receive as input the laser power and the time, and then provide an estimated damage volume and an estimated sphere radius. The sphere radius will be used by the matlab.

III.2 Bang-bang Controller

In [5], visual thermal sensors were implemented at the border between healthy and tumorous brain tissues. Events interface to control the heating process, by either allowing or stopping the source function depending on a temperature limit. As soon as the thermal controller reaches the temperature limit at the border, it will send a signal to stop the heating process immediately. Figure 7 shows the power laser distribution that should be applied in order to prevent any side effect.

III.3. Matlab, Comsol simulation and robotic arm.

III.3.1. Matlab codes to access the Comsol simulation.

Lunch Comsol 5.2. and Lunch Comsol Multiphysics 5.2 Server and provide userId/Password.
Connecting MATLAB to the COMSOL Server:

In Matlab added the path of the COMSOL5.4\mil directory (ans =
'C:\Program Files\COMSOL\COMSOL52\Multiphysics\mli') and enter this command at the
MATLAB Prompt: mphstart(2026)

The following matlab commands get the graph of the state of the heater [6]:

```
import com.comsol.model.*  
import com.comsol.model.util.*  
model = mphload('c:\users\u\desktop\sim');  
mphplot(model, 'pg8');
```

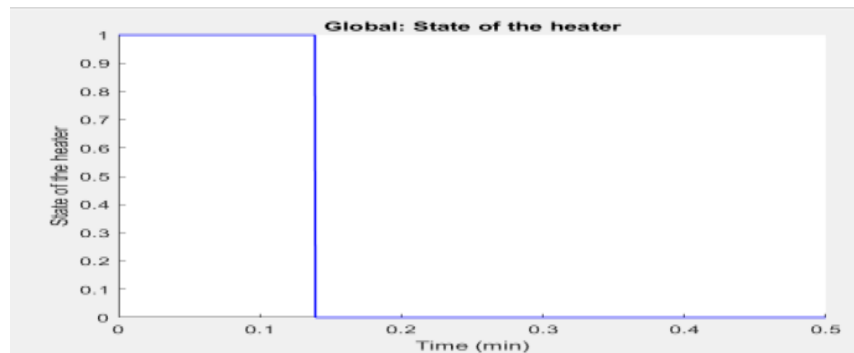


Figure 7. State of the laser power distribution. [5]

These values are exported to a table and will be used by matlab raspberry program to control the laser led.

A matlab loop ($x=a:a:1-a$, $y=a:0.22*a:m-a$ and $z=t-a:-1.63*a:a$) will go through the geometry and call Comsol simulation using thermal switches at the edges of the tumor tissue. The robotic arm can proceed with the laser ablation if temperature at the edges does not exceed the temperature limit,

III.3.2. Matlab codes to control the Robotic Arm.

A socket communication has been established between matlab and Robotstudio [7], then a CNC program has been used to control the robotic arm [1]. Next step will be to send Matlab command to control the ABB Robot in the LAB. Figure 8 and 9 show the rapid program and the robotic arm setup using RobotStudio 6.06.

```

1  MODULE Module1
2  LOCAL CONST robtarget Target_10:=[[1000,1000,1000],[1,0,0,0],[0,0,0,0],[9E+09,9E+09,9E+09,9E+09,9E+09,9E+09]];
3  LOCAL CONST robtarget Target_50:=[[575.564223248,1121.959460551,1016.38819619],[1,0,0,0],[0,0,0,0],[9E+09,9E+09,9E+09,9E+09,9E+09,9E+09]];
4  LOCAL CONST robtarget Target_50_3:=[[871.471547416,1121.959460551,1016.38819619],[1,0,0,0],[0,0,0,0],[9E+09,9E+09,9E+09,9E+09,9E+09,9E+09]];
5  !*****
6  !
7  PROC main()
8  !Ajoutez votre code ici
9  Path_10;
10 ENDPROC
11 LOCAL PROC Path_10()
12 MoveJ Target_10,v1000,z100,tool0\Wobj:=wobj0;
13 MoveJ Target_50,v1000,z100,tool0\Wobj:=wobj0;
14 MoveJ Target_50_3,v1000,z100,tool0\Wobj:=wobj0;
15 ENDPROC
16 ENDMODULE

```

Figure 8. Rapid Program using RoboStudio 6.06.

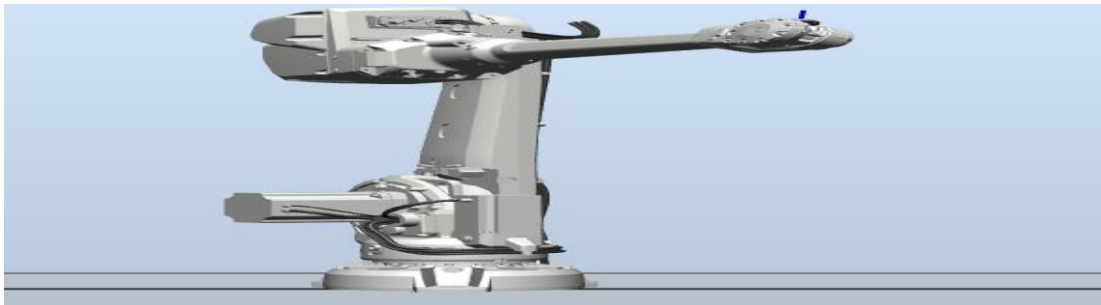


Figure 9. Robotic arm setup using RoboStudio 6.06.

III.3.3 Matlab codes to control the laser LED through a Raspberry PI B+

To install Hardware support package for Raspberry:

- Format the micro SD on NTFS format
- Download Raspbian stretch with desktop.
- Use etcher pro to install image on the micr sd
- Matlab/add-ons/get hardware support package/raspberry pi/matlab support package for raspberry pi hardware/install.
- Configure hardware support package on matlab will update the image on the sd.
- To add Wi-Fi to the Raspberry Pi [8].
- To download Raspberry Pi IOS image [9].
- To configure connection between Matlab and Raspberry Pi [10].
- To Install Support for Raspberry Pi Hardware [11].

The following program will check the temperature at the edges, if temperature limit is exceeded, the program will display ‘do not proceed’ else the program will display ‘Please proceed with the laser ablation.’. Figure 10 shows the result; the led is up to simulate the laser ablation process.

```

clear;
mypi = raspi;
%
filename = fullfile('C:\users\mhamed\desktop\max-op2.txt');
fid = fopen(filename, 'r'); % Open source file.
for i=1:8

```

```

fgetl(fid) ;          % Read/discard line.
end;
buffer = fread(fid, Inf) ; % Read rest of the file.
fclose(fid)
fid = fopen('C:\users\mhamed\desktop\max-output.txt', 'w') ; % Open destination file.
fwrite(fid, buffer) ; % Save to file.
fclose(fid) ;
%
filename = fullfile('C:\users\mhamed\desktop\max-output.txt');
T1 = readtable(filename);
C = table2cell(T1);
max([C{:, :}])
if any([C{:, :}] > 37)
    disp('There is at least one value above the limit. Please do not proceed!!!')
else
    disp('All values are below the limit. Please Proceed.')
end
%
filename = fullfile('C:\users\mhamed\desktop\donne-binaire.txt');
fid = fopen(filename, 'r') ; % Open source file.
for i=1:8
    fgetl(fid) ;          % Read/discard line.
end;
buffer = fread(fid, Inf) ; % Read rest of the file.
fclose(fid)
fid = fopen('C:\users\mhamed\desktop\donne-output.txt', 'w') ; % Open destination file.
fwrite(fid, buffer) ; % Save to file.
fclose(fid) ;
%
filename = fullfile('C:\users\mhamed\desktop\donne-output.txt');
T = readtable(filename);
for i=1:30
    writeDigitalPin(mympi, 25, T(i,2));
    pause(0.03);
end;

```



Figure 10. Led up to simulate the laser ablation.

III.3.4 Matlab Mobile.

To start the connector: connector on
Start the Matlab App on the Iphone.

<https://www.mathworks.com/videos/matlab-mobile-setup-tutorial-69046.html>

VI.CONCLUSION

In this paper, a framework for automatic laser ablation was implemented, which include all steps from the calculation of the temperature distribution and tissue damage, the control of the temperature at the edges, then the safe automatic ablation process with no side effects. Next step will be the implementation of the whole framework on a bizard geometry structure which will be more realistic and extracted from the geometry of MRI stacks.

REFERENCES

- [1] Mhamed Nour, Michel Gendreau, Ahmed Lakhssassi, Automatic Laser Interstitial Thermal Therapy for Robot-Assisted Surgery, submitted to The 4th International Conference on Optimization and Applications, April 26-28, 2018 Mohammedia, Morocco.
- [2]https://en.wikipedia.org/wiki/Close-packing_of_equal_spheres and <https://www.youtube.com/watch?v=uKpr-9vmgsc>
- [3] Mhamed Nour, Aziz Oukaira, Mohammed Bougataya, and Ahmed Lakhssassi, "Thermal Damage Modeling Analysis and Validation during Treatment of Tissue Tumors," International Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences, Vol. 6, No. 4, pp. 98-104, October 2017. doi: 10.18178/ijpmb.6.4.98-104.
- [4] <https://www.youtube.com/watch?v=uKpr-9vmgsc>
- [5] Mhamed Nour, Mohammed Bougataya Ahmed Lakhssassi, Using Virtual Bang-Bang Controllers to Optimize Treatment of Brain Tumors, 1st International Conference on Advanced Research (IACR 2017) Manama, Bahrein, Jan 25-26, 2016.
- [6] LiveLink for MATLAB User's Guide Version 4.3 Comsol.
- [7] <https://www.youtube.com/watch?v=JGJt17c69Bk>
- [8] <https://raspberrypi.org/how-to-add-wifi-to-the-raspberry-pi/>
- [9] <https://www.raspberrypi.org/downloads/raspbian/>
- [10] <https://www.mathworks.com/videos/install-the-matlab-support-package-for-raspberry-pi-94266.html>
- [11]<https://www.mathworks.com/help/supportpkg/raspberrypiio/ug/install-support-for-raspberry-pi-hardware.html>

Annexe 1. Démonstration pratique de tout l'environnement de travail de recherche réalisé au laboratoire LIMA à l'université du Québec en Outaouais.

Cette annexe comprend plusieurs démonstrations. Démonstration 1 est la modélisation du tissu cerveau humain, démonstration 2 montre surtout l'intérêt de mettre des contrôleurs de températures à l'intersection entre les tissus sains et cancérogènes.

1. Démonstration 1. Modélisation du tissu cerveau humain.

A partir des modélisations de la littérature, nous avons modélisé le traitement thermique du cancer à l'aide du laser.

Nous avons également utilisé le modèle abstrait décrit dans [45] qui se compose de nombreux compartiments (voir figures 22 et 23) : A - artères (combinées aux artérioles), C - capillaires, V - veines (combinées avec les veinules), S - sagittal sinus, B - tissu cérébral, F - liquide céphalo-rachidien, E - volume supplémentaire décrivant le gonflement du cerveau. Les entrées et sorties du système sont données par q_x , la résistance entre les compartiments X et Y par R_{XY} . La pression à l'intérieur d'un compartiment X est déterminée par p_x . Les compartiments, qui peuvent varier en taille, sont décrits par la conformité C_{XY} .

Le modèle abstrait du cerveau tel que décrit dans [45] a deux entrées (une pour chaque hémisphère) et deux lits vasculaires séparés, qui se réunissent dans les compartiments décrivant les sinus. De plus, les deux hémisphères (compartiments C^L et C^R) contribuent à la production de liquide céphalo-rachidien (LCR). Figure 1 montre la simulation du tissu du cerveau, la boîte crânienne et le led laser.

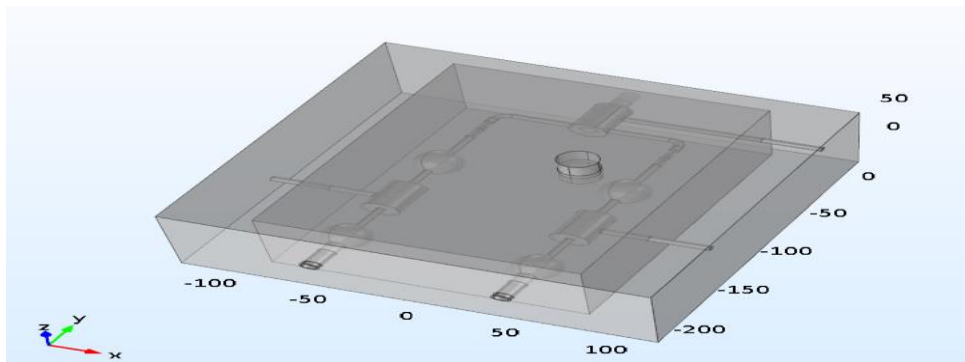


Figure 1. Figure 1 montre la simulation du tissu du cerveau, la boîte crânienne et le led laser.

La figure 2 montre l'entrée de la valeur source de chaleur en Watt par mètre carré.

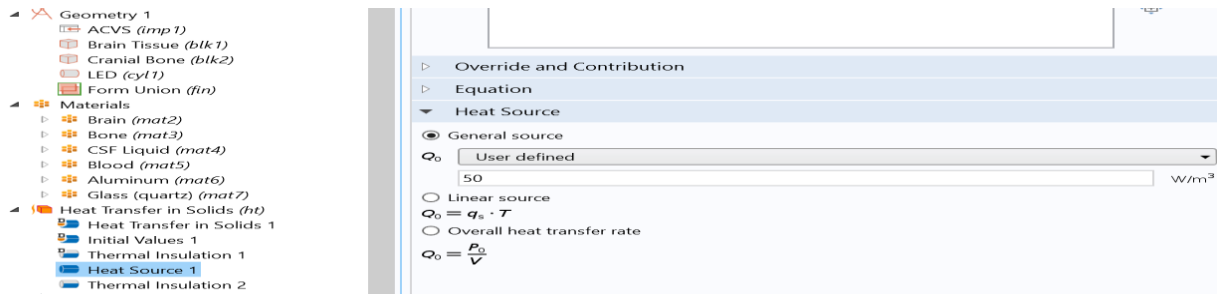


Figure 2. Spécification de la valeur source de chaleur.

Les figures 3 et 4 montrent le résultats de la simulation en terme de distribution de chaleur et dommage thermique suite au traitement laser.

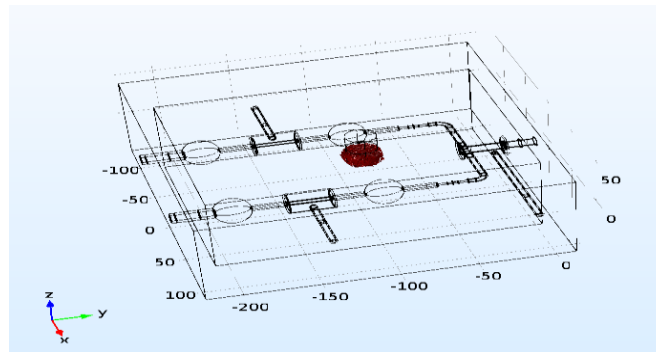


Figure 3. Le dommage thermique suite au traitement thermique.

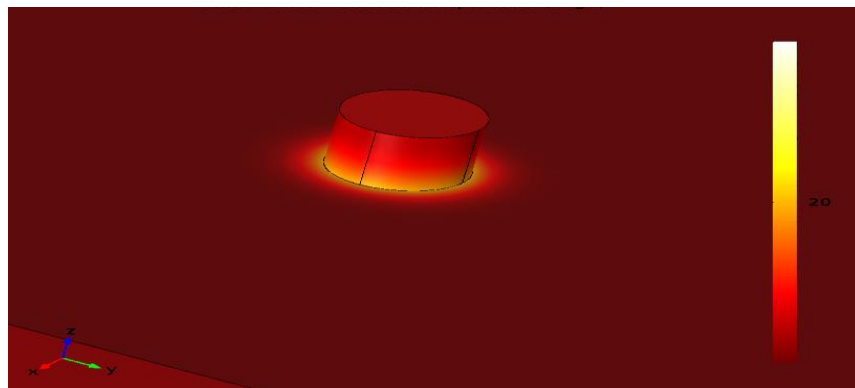


Figure 4. Distribution de chaleur suite au traitement thermique.

2. Démonstration 2. Bang-bang switch contrôleurs.

Dans cette simulation, on montre surtout l'intérêt de mettre des contrôleurs de températures à l'intersection entre les tissus sains et cancérogènes.

Sur la figure 5. Le médecin peut entrer les valeurs suivantes :

- Dimension du tissu cancérogène.
- Position du led laser.
- Puissance laser
- Temps d'exposition.

Le système donne comme résultats :

- La distribution de température a la frontière entre les deux tissus.
- Et ce que doit suivre le led laser distributions laser afin d'éviter les effets de bords.

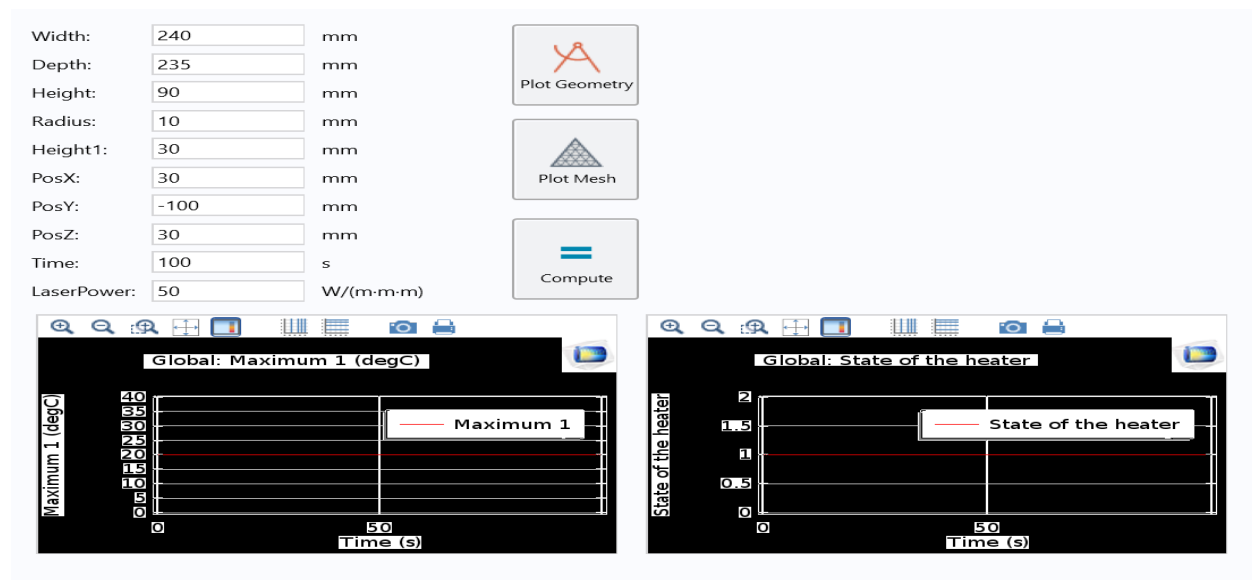


Figure 5. Résultat de l'application que peut utiliser le médecin.

3. Démonstration 3 : La validation.

Comme déjà décrit dans l'article de validation du modèle mathématique, on a pu générer une fonction mathématique qui donne une estimation du volume du dommage thermique en fonction de la puissance et du temps. Après on a aussi estimé le rayon du sphère brulé par le laser. Les tableaux I et II ont été réalisé sur Excel a partir des résultats de simulations.

POWER	EQUATION	R ²
10 W	$v = -2E-0.5t^2 + 0.0135t + 0.002$	0.99
20 W	$v = -2E-0.5t^2 + 0.0134t + 0.0044$	0.99
28 W	$v = -2E-0.5t^2 + 0.0325t - 0.1281$	0.99
32 W	$v = -2E-0.5t^2 + 0.0295t - 0.0905$	0.99

TABLE I. Formule du dommage thermique.

Power [W]	Time [s]	D Volume [mm3]	Radius-sphere	Cube - edge
20	15	0.19131	0.357511291	.576207921
20	30	0.38503	0.451379739	0.72749753
20	45	0.57446	0.515779175	.831291356
20	60	0.75578	0.565165535	.910888317
20	75	0.92171	0.603821591	.973191035

TABLE II. Un exemple de rayon du sphère pour la puissance laser 20 Watt.

Cette fonction mathématique a été programmée sous forme de code VHDL au LAB, et donne ainsi le même résultat.

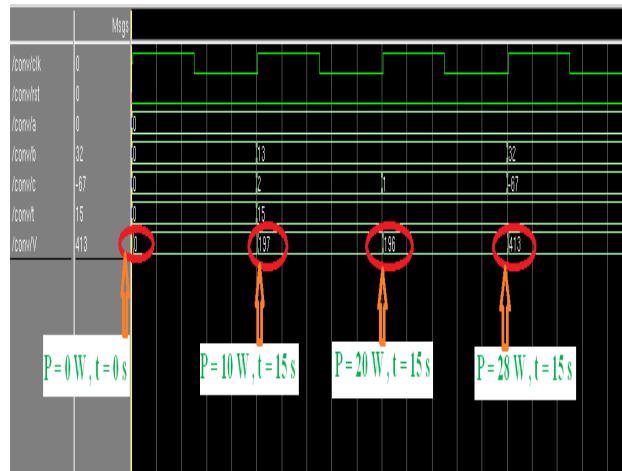


Figure 6. Résultats de l'exécution du code VHDL.

4. Démonstration 4 : Traitement thermique automatique

La figure 7 montre les différentes étapes suivantes :

- Le programme Matlab Portable accès à toute la simulation.
- Le programme Matlab qui commande le parcours du tissu, ordonne le bras robotique de se positionner a un point spécifique puis finalement le Led laser pour simuler le traitement thermique.

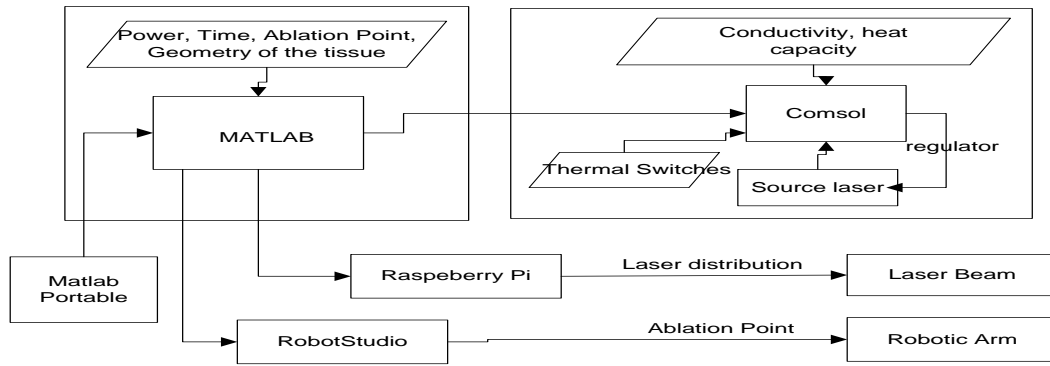


Figure 7. Modèle de simulation du traitement thermique automatique du laser.

Les Figures 8 à 10 montrent les résultats. Figure 8 montre l'état de la distribution de la puissance laser, figure 9 montre le positionnement du bras robot et finalement la figure 10 montre la simulation des tirs laser.



Figure 8. Etat de la distribution de la puissance laser.



Figure 9. Robotic arm setup using RoboStudio 6.06.



Figure 10. Simulation du tirs laser.

Annexe 2. Le code VHDL.

--This VHDL allowed to determine the volume injected

--create this code by Aziz Oukaira The April 1, 2017

```
LIBRARY IEEE;
```

```
use ieee.numeric_std.all;
```

```
use ieee.std_logic_1164.all;
```

```
entity conv is
```

```
port (
```

```
    clk, rst : in std_logic;
```

```
    a       : in signed (7 downto 0);
```

```
    b       : in signed (7 downto 0);
```

```
    c       : in signed (7 downto 0);
```

```
    t       : in signed (7 downto 0);
```

```
    V       : out signed (23 downto 0)
```

```
);
```

```
end entity;
```

```
architecture V_tumor of conv is
```

```
-- SIGNAL A : signed (1023 downto 0);
```

```
begin
```

```
process (rst,clk)
```

```
begin
```

```
if(rst = '0') then
```

```
if(clk'event and clk = '1') then
```

```
--A <= 1 + B;
```

```
V <= a*(t*t) + b*t + c;
```

```
end if;
```

```
end if;
```

```
end process;
```

```
end V_Tumor;
```

Références.

- [1] Alireza M Mohammadi and Jason L. Schroeder, Laser Interstitial thermal therapy in treatment of brain tumors – the NeuroBlate System, 2014, Informa, UK Ltd.
- [2] Sabrina Bramki, Interaction laser Nd-Yag pulse –peau Application en dermatologie, Mémoire master en physique, Université Mentouri Constantine, Algérie.
- [3] J.M. Brunetand, Les applications thérapeutiques du Laser, unité INSERN 279 et laboratoire des lasers, Hôpital C. Huriez, Lille France.
- [4] F.C. Henriques, Studies of thermal injury V: The predictability and significance of thermally induced rate processes leading to irreversible epidermal injury, Arch. Pathol, 43, pp. 489-502 (1947).
- [5] J.M. Brunetaud, S. Mordon, T. Desmettre et C. Beacco, Les Applications thérapeutiques du LASER, Unite INSERM 279 et Laboratoire des Lasers, Hopital C. Huriez, 59037 Lille cedex, France.
- [6] - MODELING HEAT TRANSFERT IN biomechanics - a review Part I. Soft tissue. Acta of Bioengineering and Biomechanics. Vol. 4, No.1, 2002.
- [7] - Pennes' 1948 paper revisited, EUGENE H. WISSLER, Department of Chemical Engineering, The University of Texas at Austin, Austin, Texas 78712.
- [8] in Chen, Gerald M. Saidel, Modeling of Laser Coagulation of Tissue with MRI Temperature Monitoring, Journal of Biomechanical Engineering, 2010.
- [9] Weinbaum S, Jiji LM. A new simplified bioheat equation for the effect of blood flow on local average tissue temperature. J Biomech Eng 1985;107:131–9.
- [10] Weinbaum S, Jiji LM, Lemons DE. Theory and experiment for the effect of vascular temperature on surface tissue heat transfer—part 11: model formulation and solution. J Biomech Eng 1984;106:331–41.
- [11] Keller KH, Seiler L. An analysis of peripheral heat transfer in man. J Appl Physiol 1971;30:779–86.
- [12] Baish JW, Ayyaswamy PS, Foster KU. Small scale temperature fluctuations in perfused tissue during local hyperthermia. J Biomech Eng 1986;108:246–51.

- [13] Baish JW, Ayyaswamy PS, Foster KR. Heat transport mechanisms in vascular tissues: a model comparison. *J Biomech Eng* 1986;108:324–31.
- [14] Wissler EH. Comments on the new bioheat equation proposed by Weinbaum and Jiji. *J Biomech Eng* 1987;109:131–9.
- [15] Wissler EH. Comments on Weinbaum and Jiji discussion of their proposed bioheat equation. *J Biomech Eng* 1987;109:355–6.
- [16] Charny CK, Weinbaum S, Levin UL. An evaluation of the Weinbaum-Jiji bioheat equation for normal and hyperthermic conditions. *J Biomech Eng* 1990; I(12):80–7.
- [17] Wulff, W. (1974). The Energy Conservation Equation for Living Tissues. *IEEE Transactions Biomedical Engineering*, vol. 21, pp. 494-495, ISSN 0018-9294.
- [18] M.M. Tung a,*, M. Trujillo b, J.A. López Molina b, M.J. Rivera b, E.J. Berjano c, Modeling the heating of biological tissue based on the hyperbolic heattransfer equation, *Mathematical and Computer Modelling* 50 (2009) 665-672.
- [19] C. Cattaneo, Sur une forme de l'équation de la chaleur éliminant le paradoxe d'une propagation instantanée, *Les Comptes rendus de l'Académie des sciences* 247, p. 431, (1958).
- [20] M. M. Tung, M. Trujillo, J.A. López Molina, M.J. Rivera, and E.J. Berjano, Modeling the Heating of Biological Tissue based on the Hyperbolic Heat Transfer Equation. *Mathematical and Computer Modelling*, 50 (2009) 665-672, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, Spain.
- [21] M. M. Tung, M. Trujillo, J.A. López Molina, M.J. Rivera, and E.J. Berjano Modeling the Heating of Biological Tissue based on the Hyperbolic Heat Transfer Equation. *Mathematical and Computer Modelling*, 50 (2009) 665-672, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, Spain.
- [22] AZhong-Shan Deng, Jing Liu, analytical Study on Bioheat Transfer Problems with Spatial or Transient Heating on Skin Surface or Inside Biological Bodies, Vol 124, December 2002, *Transactions of the ASME*.
- [23] Serge R Mordon, Benjamin Wassmer and J. Zemmouri, Mathematical Modeling en endoveneous laser treatment (ELT), *BioMedical Engineering OnLine* 2006, 5:26 doi:10.1186/1475-925X-5-26.
- [24] Iizuka MN, Vitkin IA, Kolios MC, Sherar MD: The effects of dynamic optical properties during interstitial laser photocoagulation. *Phys Med Biol* 2000, 45(5):1335-1357.

[25] AZ Hong-Shan Deng, Jing Liu, analytical Study on Bio heat Transfer Problems with Spatial or Transient Heating on Skin Surface or Inside Biological Bodies, Vol 124, December 2002, Transactions of the ASME.

[26] Maged M Elwassif, Qingjun Kong, Maribel Vazquez and Marom Bikson, Bio-heat transfer model of deep brain stimulation-induced temperature changes, Journal of Neural Engineering, Volume 3, , 2006.

[27] Ozen S, Helhel S, Cerezci O., Heat analysis of biological tissue exposed to microwave by using thermal wave model of bio-heat transfer (TWMBT). Burns : Journal of the International Society for Burn Injuries [2008, 34(1):45-49].

[28] H. W. Huang, C. L. Chan and R. B. Roemer, Analytical Solutions of Pennes Bio-Heat Transfer Equation With a Blood Vessel, *J Biomech Eng* 116(2), 208-212 (May 01, 1994).

[29] Megan Jaunich· Shreya Raje, Kyunghan Kim· Kunal Mitra· Zhixiong Guo· Bio-heat transfer analysis during short pulse laser irradiation of tissues, International Journal of Heat and Mass Transfer, Volume 51, Issues 23–24, November 2008, Pages 5511–5521, Biomedical-Related Special Issue.

[30] Sundeep Singh , ArkaBhowmik , RamjeeRepaka , RADIO FREQUENCY ABLATION OF MALIGNANT BREAST TUMOR: A NUMERICAL STUDY. Proceedings of the 23rd National Heat and Mass Transfer Conference and 1st International ISHMT-ASTFE Heat and Mass Transfer Conference IHMTTC2015 17-20 December, 2015, Thiruvananthapuram, India.

[31] Sundeep Singh , RamjeeRepaka a Pre-clinical Modelling and Simulation of Hepatic Radiofrequency Ablatio, <https://www.researchgate.net/publication/286026168>.

[32] Sundeep Singh and Ramjee Repaka, Effects of Target Temperature on Ablation, Volume During Temperature-controlled RFA of Breast Tumor, <https://www.researchgate.net/publication/310441873>

[33] Arrhenius, S., Z. Physik. Cham., 4, 226 (1889).

[34] Ashwin A Kamath, 304 Safety Laser Ablation for Brain Tumors: Preliminary Results From the Laser Ablation of Abnormal Neurological Tissue Using LAANTERN, Neurosurgery 123-124, Septembre 2018.

[35] Mayur Sharma, Daria Krivosheya, , Laser interstitial thermal therapy for an eloquent region supratentorial brian lesion, JMS Journl of Neurosurgery 123-124, April 2018.

[36] Daria Krivosheya, Hamid Borghei-Razavi , Laser interstitial thermal therapy; a novel minimally invasive surgery for gliomaJMS Journal of Neurosurgery intechopen, November 2018.