



طرح پژوهشی در قالب گرنت

عنوان طرح:

بهینه سازی میزان دوز در روش برکی تراپی با میزان دوز بالا

مجری طرح:

محمد محمدی نجف آبادی

خاتمه طرح:

شهریور ماه ۱۳۹۸

این طرح با بهرگیری از اعتبار ویژه پژوهشی دانشگاه پیام نور در قالب اعتبار گرنت تهیه شده است لذا کلیه حقوق این طرح متعلق به دانشگاه پیام نور می باشد.

۴	براکی تراپی	-۱
۵	مقدمه بر دانش بالینی براکی تراپی	۱-۱
۷	چالش های حل مسائل برنامه ریزی درمان BT	۲-۱
۱۰	الگوریتم های تکاملی	-۲
۱۱	تعریف و تاریخچه الگوریتم های تکاملی	۱-۲
۱۴	برنامه ریزی تکاملی	۲-۲
۱۵	الگوریتم زنتیک	۳-۲
۱۷	استراتژی تکاملی	۴-۲
۱۹	بررسی روند کلی الگوریتم های تکاملی	-۳
۲۰	مقدمه ای بر روند اجرایی الگوریتم های تکاملی	۱-۳
۲۵	نظریه مجموعه های فازی	-۴
۲۶	مقدمه ای بر نظریه مجموعه های فازی	۱-۴
۳۰	بهینه سازی و تصمیم گیری	۲-۴
۳۱	برنامه ریزی خطی فازی	۳-۴
۳۳	برنامه ریزی خطی فازی متقارن	۴-۴
۳۴	برنامه ریزی خطی فازی باتابع هدف قطعی	۵-۴
۳۵	تابع عضویت	۶-۴
۳۶	بهینه سازی میزان دوز در روش براکی تراپی	-۵
۳۷	ارائه مدل ریاضی	۱-۵
۳۹	مدل ریاضی با محدودیت های فازی	۲-۵
۴۵	منابع	-۶

فصل اول

براکی تراپی

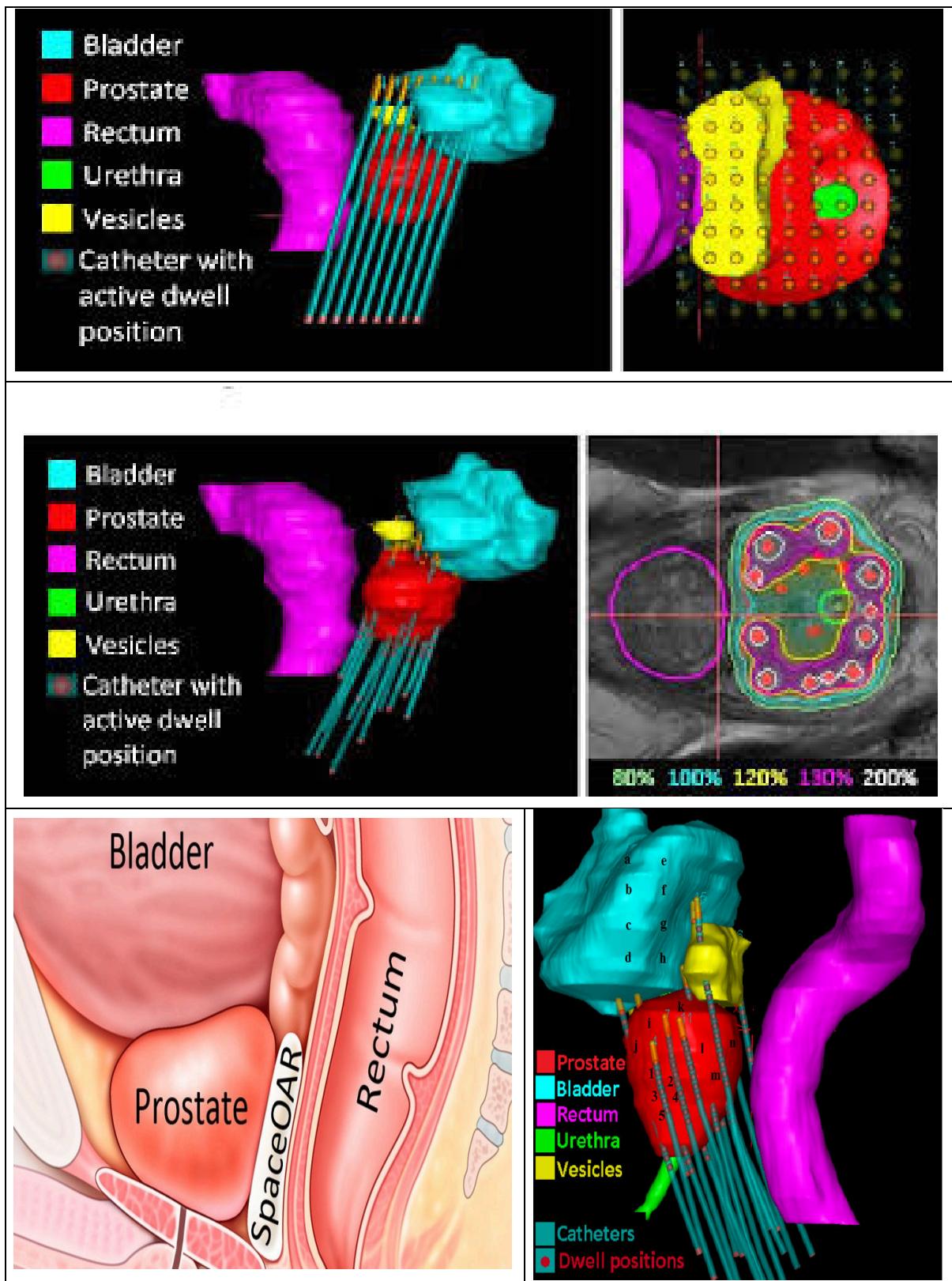
۱- مقدمه بر دانش بالینی برآکی تراپی

هر سال ۱۲ میلیون نفر در سراسر جهان به بیماری سرطان مبتلا می شوند". سرطان را می توان با روش های مختلف درمان کرد. پرتو درمانی یکی از رایج ترین روش های درمان سرطان است که همراه با عمل جراحی و شیمی درمانی است. این یک درمان موضعی با اشعه یونیزاسیون برای استریل کردن سلول های سرطانی است. هدف این روش، رساندن حداکثر دوز مورد نیاز به تومور و حداقل کردن ریسک برای اندام های در خطر می باشد. تابش می تواند به صورت خارجی یا داخلی انجام شود. در رادیوتراپی خارجی، تومور از جهات مختلف خارج از بدن تابش می شود. در پرتو درمانی داخلی یا برآکی تراپی، تومور با استفاده از منابع رادیواکتیو در داخل بدن تابش می شود. این درمان درونی دارای مزایای کاهش میزان دوز و کاهش زمان عمل تابش دوز است و به همین علت اندامهای دیگر بیمار کمتر در خطر می باشد. برآکی تراپی با میزان دوز بالا فرم پرتو درمانی داخلی است که در آن تومور موقتا در معرض تابش با دوز بالا قرار می گیرد.

برآکی تراپی (BT) شامل استفاده از منابع اشعه دهی برای درمان سرطان از طریق اشعه دهی به بافت های سرطانی از داخل بدن بیمار می باشد، در حالی که اشعه درمانی پرتوی خارجی (EBRT) اشعه را به وسیله عبور پرتوها از میان بدن بیمار تحويل می دهد. از آنجایی که اشعه دهی در روش BT در نزدیکی حجم های هدف انجام می شود، لذا می توان توزیع دوزهای اشعه دهی را برای وفق دادن به حجم هدف تنظیم کرد، در حالی که اندام های سالم اطراف از خطر اشعه دهی در امان بمانند. علاوه بر این، منابع اشعه دهی با قدرت EBRT بالا، یا منابع با نرخ دوز بالا (HDR) را می توان مورد استفاده قرار داد، تا جلسات درمانی نسبت به HDR-BT کمتر بشود. در این تحقیق، روش HDR-BT را برای سرطان پروستات بررسی می کنیم، اما این روش را می توان برای سایر انواع BT، از جمله با نرخ دوز پایین (LDR) یا با نرخ دوز نسبی (PDR)، که در آنها منبع اشعه دهی توان پایین تری دارند، به کار برد.

حجم های هدف در درمان سرطان پروستات، پروستات و (بخشی از) وزیکول سمینال می باشد در حالی که اندام های در معرض خطر (OAR) شامل مثانه، رکتوم، و میزراه هستند. بسته به اندازه و محل دقیق حجم های هدف، بین ۱۴ تا ۲۰ کاتتر از طریق پوست ترانس پرینئال وارد بدن بیمار شده، و به حجم های هدف می رسانند. مثالی از کاشت کاتتر در درمان HDR-BT برای سرطان پروستات در شکل ۱ آورده شده است.

اسکن های توموگرافی رایانه ای (CT) یا تصویر برداری رزونانس مغناطیسی (MRI) از ناحیه لگنی بیمار گرفته شده، و در نرم افزار برنامه ریزی درمانی برای استفاده در جلسات برنامه ریزی درمان وارد می شود. سپس برنامه ریزهای درمان BT (انکولوژیست های اشعه دهی، متخصصین اشعه درمانی، و پزشکان بالینی) کاترهاي ورودی، حجم های هدف، و OARها را بر اساس تصاویر پزشکی بدست آمده معین می کنند. هر کاتر دربرگیرنده تعدادی از نقاط به اصطلاح استراحت یا سکون می باشد، که معمولاً اندازه گام ۲/۵ میلیمتری دارد. تنها نقاط استراحت در محدوده ۵/۰ میلی متر فراتر از سطح حجم هدف فعال می شوند، در حالی که آنهایی که دورتر از سطح حجم هدف قرار دارند، غیر فعال باقی می مانند. منبع اشعه دهی هنگام عبور از میان کاترها می تواند در هر کدام از نقاط استراحت فعال شده و برای مدت زمان خاصی باقی بماند، که به آن زمان استراحت می گویند، و پس از آن به نقطه استراحت فعال بعدی می رود. هرچه منبع بیشتر در آن نقطه بماند، اشعه بیشتری به بافت اطراف آن وارد خواهد شد. پس از تعیین حجم های هدف و OARها، برنامه ریزهای درمان BT به برنامه مناسب درمانی می رسند. انکولوژیست ها سطح دوز اشعه مناسب را تعیین کرده، که به آن دوز هدف برنامه می گویند و برای استریلیزه کردن سلول های تومور مناسب می باشد. برنامه درمانی برآکی تراپی با میزان دوز بالا (HDR-BT) شامل زمان استراحت در تمام نقاط استراحت فعال شده می باشد. زمان های استراحت باید به اندازه ای طولانی باشند که میزان دوز وارد به حجم های هدف حداقل برابر دوز هدف برنامه باشد، و باعث ازدیاد دوز به سلول های سالم نشود. یک برنامه درمان قابل قبول از نظر بالینی، می بایست پروتکل بالینی که شامل معیارهای درمان (آستانه موثر دوز حجم هدف و آستانه ایمنی دوز OARها) می باشد را داشته باشد. بعد از ساخت و تایید برنامه درمانی قابل قبول، کاترهاي وارد شده به پس بارگیر (afterloader)، که حرکت منبع اشعه را کنترل می کند، متصل می شوند. منبع اشعه از میان کاترها به صورتی می گذرد که در هر نقطه استراحت برای مدت زمان از پیش تعیین شده، ساکن بماند. پس از اجرای برنامه درمانی، منبع به پس بارگیر (afterloader) مجدداً بازگردانده می شود.



شکل ۱: نمایش محل قرار گیری اندامهای در معرض خطر و حجم هدف و نحوه کاشت کاتتر و اجرای برآکی تراپی با میزان دوز بالا

۱-۲- چالش های حل مسائل برنامه ریزی درمان BT

مسائل برنامه ریزی درمان برآکی تراپی با میزان دوز بالا (HDR-BT)، به ساده ترین شکل ممکن، شامل تعیین زمان مناسب استراحت به گونه ای که حجم های هدف به طور مناسب با دوز کافی پوشش داده شوند در حالی که OARها اشعه فراتر از آستانه قابل قبول بالینی دریافت نکنند. در عمل، ایجاد چنین برنامه هایی ساده نیست. بودجه زمانی در دسترس، که نباید بیش از یک ساعت باشد، به شدت محدود کننده بوده، در حالی که برنامه های HDR-BT عمدتاً شامل صدها زمان استراحت می باشد که بایستی برای رسیدن به معیارهای بالینی، تنظیم بشوند. علاوه بر این، پروتکل بالینی شامل معیارهای به اصطلاح دوز-حجم (DV) هستند که شامل مقررات گسترده ای بوده، و حل مستقیم مسئله بهینه سازی مرتبط با برنامه ریزی درمان، به خاطر عدم وجود اطلاعات گردایانی مناسب، مشکل خواهد بود. بنابراین، این مسائل اغلب با استفاده از مدل های ساده شده که به سرعت با برنامه ریزی های دیگر حل می شوند، بررسی می گردد. راه های بهینه این مدل های ساده شده، لزوماً راه حل ایده آل مسئله اصلی نبوده، و بنابراین نمی توان رسیدن به تمام معیارهای پروتکل بالینی را تضمین کرد. مطالعات متعددی برای برطرف کردن معیارهای DV به صورت مستقیم انجام شده اند؛ با این حال، زمان مورد نیاز برای رسیدن به راه حل بهینه، استفاده از این راه حل هایی دقیق را از نظر بالینی گران می کند.

یکی دیگر از چالش های مرتبط با مسائل برنامه ریزی روش BT در طبیعت چند هدفی آن می باشد. از یک سوی حجم های هدف باید با دوز هدف تا حد ممکن پوشش داده شوند، که در غیر این صورت درمان غیر موثر خواهد بود زیرا تومور به اندازه کافی اشعه دهی نشده است. از سوی دیگر، OARها باید در کمترین حد ممکن اشعه بینند؛ در غیر این صورت، اشعه دهی بیش از حد منجر به عوارض جانبی ناخواسته می شود. بنابراین، به حداکثر رساندن پوشش هدف و همینطور به حداقل رساندن پوشش OARها دو هدف متضاد بوده، و برنامه درمانی ایده آلی که تمام حجم هدف را با دوز کافی پوشش داده و در عین حال هیچ اشعه ای به OARها وارد نکند، وجود ندارد. در عوض، یک دسته راه حل (روش درمان) غیر غالب بهینه پارتویی موجود می باشند. بردارهای تابع هدف این راه حل های غیر غالب، جبهه ای به اصطلاح بهینه پارتویی را تشکیل می دهند، که معامله بهینه بین اهداف را به گونه ای نشان می دهد که بهبود پوشش اهداف باعث کاهش دوری جستن از OARها می شود و بالعکس. موارد خاص بیماران ویژه که در مدل های بهینه سازی نیستند (مثل شرایط جسمی یا سن بیمار) و ترجیح پزشک درمانگر، باعث این می شود که روش های مختلف درمانی برای انجام بهترین آنها مورد آزمایش قرار بگیرند. با این حال، ابزارهای بهینه سازی موجود در نرم افزار برنامه ریز BT بالینی، این مسئله را به شکل چند هدفی حل نمی کنند. در عوض، آنها روش وزن مجموع را برای جمع کردن تمام معیارهای بالینی به صورت یک تابع بهینه سازی تک هدفی به کار می بند. حل کردن یک مسئله

تک هدفی شده برای یک ترکیب وزنی، باعث بدبست آمدن یک راه حل می شود. علاوه بر این، هر کدام از این مسئله ها به یک اندازه سخت بوده، و بنابراین همانطور که پیشتر گفته شد، یا زمان بر بوده یا نیازمند تغییر می باشند. مورد دومی که در نرم افزارهای بالینی وجود دارد این است که علاوه بر این، تعیین اولویت تنظیمات مطلوب ضریب ها، امری مشکل می باشد زیرا به هندسه ایمپلنت (یعنی محل قرارگیری ارگان ها و کاترهای وارد شده)، و مجدداً به جزئیات ویژه بیمار تحت درمان و همچنین ترجیحات پزشک درمانگر وابسته است. لذا، برای بیماران مختلف، تنظیمات یکسان ضرایب باعث معاملات (بردارهای ارزش هدف) مختلف می شود. در نتیجه، برنامه ریزهای درمان معمولاً نیاز دارند تا ابزارهای بهینه سازی بالینی در دسترس را چند مرتبه با تنظیمات ضریب متفاوت امتحان کرده تا به پیشنهادات متفاوتی برسند، و می بایست معمولاً راه حل های بدبست آمده را دستکاری کرده تا به برنامه درمانی دلخواه برسند.

فصل دوم

الگوریتم‌های تکاملی

۲-۱- مقدمه بر الگوریتم های تکاملی

الگوریتم های تکاملی [۳] شاخه ای از تکنیک های بهینه سازی اجتماعی هستند که در آنها از سیستم های بیولوژیکی و اصول حاکم بر آنها بهره گیری می شود. اگر چه این الگوریتم ها ارائه دهنده مدل های ساده ای از فرایندهای بیولوژیکی در شرایط واقعی هستند اما در عمل توانائی و کارایی زیادی را از خود نشان داده اند. ایده اولیه ای ارائه الگوریتم های تکاملی استفاده از جمعیت محدودی از عناصر است، به طوری که هر یک از آنها دقیقاً نقطه ای از فضای جستجو را مشخص می کند. پس از ایجاد، این جمعیت اولیه در یک فرایند خودسامانی توسط فرایندهای آماری توسعه می یابد و در جهت یافتن مناطق بهتر و بهینه تر از فضای جستجو با یکدیگر ترکیب می شوند. فرایند انتخاب، عناصری را از لحاظ اطلاعات ژنتیک جدید تأمین کرده و عملگر باز ترکیبی نیز اطلاعات را با هم ترکیب و کنترل می کند.

الگوریتم های تکاملی یکی از سیستم های حل مسئله با استفاده از کامپیوتر که از بعضی از مدل های تکاملی الگوبرداری شده است. [۷].

الگوریتم های تکاملی دارای انواع مختلف است که مهمترین آنها عبارتند از [۳]:

۱- برنامه تکاملی [Evolutionary programming (Fogl، ۱۹۶۶)

۲- الگوریتم های ژنتیک [Genetic algorithm (Holland، ۱۹۷۵)]

۳- استراتژی های تکامل [Evolution strategic (Rechen berg، ۱۹۷۳)]

انواع الگوریتم های تکاملی به طور مفهومی تکامل ساختارهای افراد در طبیعت بر طبق روندهای انتخاب، جهش و باز ترکیبی می باشد. این عملگرها قابلیت ذخیره سازی ساختارهای افراد که به وسیله محیط تعریف شده، را دارا می باشند.

هر فرد در جامعه یک اندازه برازنده گی در محیط دریافت می کند. کانون توجه عملگر باز ترکیبی روی افراد با برازنده گی بالا می باشد. باز ترکیبی و جهش باعث آشفتگی می شوند.

الگوریتم های تکاملی اگرچه در بیشتر سطح ها با هم شبیه هستند ولی در روش انجام با هم متفاوت هستند. این اختلاف بیشتر روی ویژگی های الگوریتم های تکاملی مشاهده می شود که شامل انتخاب

اطلاعات برای ساختار افراد و انواع مکانیسم انتخاب زیرا اندازه قابلیت عملگرهای مختلف باهم متفاوت هستند.

انواع دیگر از الگوریتم‌های تکاملی که توسعه یافته‌تر از بقیه انواع دیگر است، نیز وجود دارد که عبارتند از [۱۶]:

- سیستم‌های طبقه‌بندی [Classifier systems (Holland، ۱۹۸۶)]

- برنامه ژنتیک [Genetic programming (Garis، ۱۹۹۰؛ Koza، ۱۹۹۱)]

- سیستم‌های LS [LS systems (Smith، ۱۹۸۳)]

- سیستم‌های عملگر وفقی ["adaptive operator" systems (Davis، ۱۹۸۹)]

پایه‌های زیست‌شناسی [۳۲]

برای درک درست الگوریتم‌های تکاملی کافی است که روندهای زیست‌شناسی که عملگرهای الگوریتم‌های تکاملی براساس آن الگوبرداری شده است را مورد توجه قرار دهیم.

ابتدا ما باید در نظر بگیریم که تکامل (در طبیعت یا در هر چیز دیگر) یک روند جهت‌دار و با قصد و هدف می‌باشد. تکامل وسیله انتخاب طبیعی یا رقابت افراد مختلف برای منابع محدود در طبیعت است. افراد بهتر باقی می‌مانند و ژنهای آنها توسعه پیدا می‌کنند.

باز ترکیبی جنسی به بعضی از کروموزوم‌ها اجازه تولید فرزند را می‌دهد. از نظر ملکولی بازترکیبی عبارت است از تغییر یا جابجایی قسمتی از کروموزوم به کروموزوم دیگر است. این عملگر بازترکیبی از عمل crossover که باعث تغییر ژنهای بین دو کروموزوم در طبیعت می‌شود الگوبرداری شده است.

عمل بازترکیبی در محیطی رخ می‌دهد که ابتدا افراد خوب انتخاب می‌شوند و سپس با هم ترکیب می‌شوند تا افراد با برآزندگی بالا تولید کند.

اغلب الگوریتم‌های تکاملی از یک تابع ساده به عنوان تابع برآزندگی افراد برای انتخاب والدین (به طور تصادفی) که تحت تأثیر عملگرهای ژنتیک قرار گیرند مانند crossover استفاده می‌کنند.

تکامل نیاز به گوناگونی و تنوع در حین کار دارد. در طبیعت، یک منبع ایجاد‌کننده گوناگونی مهم، جهش است. اهمیت جهش به خاطر ایجاد تنوع زیاد می‌باشد.

برنامه کلی الگوریتم‌های تکاملی به صورت زیر می‌باشد:

Algorithm EA is:

```
//start with an initial time  
t:=0;  
// initialize a usually random populayion of individuals  
initpopulation p(t);  
// evaluate fitness of all initial individuals in population  
evaluate p(t);  
//test for termination crierion (time, fitness,etc)  
While not done do  
    //increase the time counter  
    t:=t+1;  
    // select sub-population for offspring production  
    p':=select parents p (t);  
    // recombine the "genes" of selected parents  
    recombine p' (t);  
    // perturb the mated population stochastically  
    mutate p' (t);  
    // evalutate its new fitness  
    evaluate p'(t);  
    // select the survivors from actual fitness  
    p:=survive p,p'(t);  
    do  
        end EA.
```

برنامه‌ریزی تکاملی [۴۴] و [۴۵]، که به منظور دستیابی به اطلاعات لازم برای ماشین ایجاد شده، عمدتاً الگوئی را مورد استفاده قرار می‌دهد که با دامنه‌ی مسئله تناسب داشته باشد. فرض کنید جمعیتی به بزرگی N داشته باشیم که همه اعضای آن به عنوان والدین انتخاب می‌شوند و همچنین الگوی عملگر جهش مشخصی برای تولید N نوزاد مورد استفاده قرار می‌گیرد. سپس همان N نوزاد تکامل خواهند یافت و نسل بعد با استفاده از یکتابع احتمال برازنده‌ی برای تعداد $2N$ عضو انتخاب خواهد شد. عملگر جهش در برنامه‌ریزی تکاملی معمولاً دارای قدرت تطابق با مسئله است.

Algorithm Ep is:

```

// start with an initial time
t:=0;
// initialize a usually random populayion of individuals
Initpopulation p(t);
// evaluate p(t);
// test for termination criterion (time, fitness, etc.)
While not done do
    // perturb the whole population stochastically
    p' (t):= mutate p(t);
    //evaluate p' (t);
    //stochastically select the survivors from actual fitness
    p (t+1):=survive p (t), p' (t);
    // increase the time counter
    t:= t+1
do
end EP.

```

۲-۳- الگوریتم‌های ژنتیک

الگوریتم‌های ژنتیک [۱۶] یک مدل از الگوریتم‌های تکاملی است که رفتارش از مکانیسم‌های تکاملی در طبیعت الگوبرداری شده است به طوری که مکانیسم افراد جامعه به وسیله کروموزوم مشخص می‌شوند. جمعیت کروموزوم‌ها (افراد جامعه) بعد از این وارد مرحله شبیه تکامل می‌شوند.

الگوریتم‌های ژنتیک در سطح‌های مختلف کاربرد دارند. یک مثال از کاربردهای آنها برای مسائل بهینه‌سازی چندبعدی که کروموزوم‌های آن به وسیله‌ی مقادیر مختلف کدبندی می‌شوند تا بهینه شوند.

در عمل، محاسبات مدل ژنتیک روی آرایه‌های بیتی یا کارکترهایی که کروموزوم را مشخص می‌کند، انجام می‌شود. عملگرهای انجام کار روی یک بیت ساده اجازه انجام کار توسط عملگرهای crossover و جهش و دیگر عملگرها را می‌دهد.

الگوریتم‌های ژنتیکی به طریق و روش دوره‌ای زیر عمل می‌کنند:

ابتدا به طور تصادفی جامعه‌ای از کروموزوم‌ها پدید می‌آوریم و سپس برازنده‌گی تمام کروموزوم‌های (افراد) داخل جامعه محاسبه و تعیین می‌شود. به وسیله عملگرهای crossover و جهش و دیگر عملگرها جامعه‌ای جدید به وجود می‌آوریم. تکرار یک بار حلقه بالا باعث به وجود آمدن یک نسل می‌شود. در هر با انجام حلقه، از جامعه قبلی صرفه‌نظر می‌شود و به جای آن جامعه جدید قرار می‌گیرد. هیچ دلیل برای این که، این مدل انجام می‌شود، وجود ندارد در حقیقت ما این مدل را مانند یک اصل و قانون نمی‌بینیم اما آن یک مدل و نسخه مناسب است.

نسل اول (نسل صفر) در حقیقت به طور تصادفی انتخاب می‌شوند و سپس با توجه به برازنده‌گی افراد (کروموزوم‌ها) و عملگرهای موجود جامعه به طرف برازنده‌گی بالا سوق پیدا می‌کند.

برنامه کلی الگوریتم‌های ژنتیک:

Algorithm GA is:

```
//start with an initial time  
t:=0;  
//initialize a usually random population of individuals  
Initialize a usually random population of individuals  
Initpopulation p(t);
```

```

//evaluate fitness of all initial individuals of population
Evaluate p (t);

//test for termination criterion (time, fitness, etc)

While not done do

    //increase the time counter
    T: =t+1;

    // select a sub-population for offspring production
    p' : =selectparents p(t);

    //recombine the "genes" of selected paterns
    Recombine p'(t);

    //perturb the mated population stochastically
    mutate p'(t);

    //evaluate its new fitness
    evaluate p'(t);

    // select the survivors from actual fitness
    P:=survive p,p'(t);

    Do

End GA.

```

یکی دیگر از انواع الگوریتم‌های تکاملی استراتژی‌های تکاملی [۱] و [۳] است. استراتژی‌های تکاملی الگوریتم‌هایی هستند که از قواعد تکامل طبیعی به عنوان یک راه حل در مورد مسائل بهینه‌سازی پارامتری استفاده می‌کنند. این استراتژی‌ها در دهه‌ی ۶۰ میلادی در آلمان رواج یافتند که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد:

در سال ۱۹۶۳ دو دانشجوی دانشگاه فنی برلین به طور مشترک آزمایش‌هایی را انجام می‌دادند. آنها برای انجام این آزمایش‌ها از تونل هوای بخش مهندسی سیالات استفاده می‌کردند. در حین تحقیقات برای ایجاد سازه‌های بهینه در یک جریان هوا، این ایده به ذهن دانشجویان خطور کرد که این مسئله را به عنوان یک استراتژی مطرح کنند. اما تلاش‌هایی که برای استراتژی ساده و مشابه به کار گرفته شدند، همگی ناموفق بودند. سپس یکی از دانشجویان به نام ایگنوریچنبرگ که اکنون بیونیک و مهندسی تکامل است، به این فکر افتاد که تغییرات تصادفی پارامترهای معرف سازنده را مورد آزمایش قرار دهد و مثال‌های جهش‌های طبیعی را پیگیری کند بدین ترتیب استراتژی تکاملی شکل گرفت.

استراتژی‌های تکاملی ابتدائی، تقریباً همانند برنامه‌های تکاملی بودند که در آنها از یک شیوه‌ی عددی متغیر استفاده می‌شد و عملگر جهش صرفاً یک عملگر ترکیبی به شمار می‌رفت. آنها در بسیاری از مسائل بهینه‌سازی کاربرد دارند و پارامترهای آنها مدام قابل تغییر می‌باشد. اخیراً این استراتژی‌ها برای مسائل دیگر هم به کار رفته شده‌اند که اجزای اصلی این استراتژی عبارتند از:

برازندگی

برازندگی یک عنصر، میزانارزشی است که آن عنصر تحت تابع هدف موردنظر دارد. بهترین عناصر آنایی هستند که با استفاده از آنها تابع هدف به سمت بهینه‌ترین مقدار میل می‌کند.

جمعیت اولیه

جمعیت اولیه یا جهش از یک نقطه دیگر حرکت می‌کند که خود این نقطه ممکن است یا به طور تصادفی و یا به طور تقریبی از اطلاعات کلی از منطقه‌ای که جواب در آن واقع شده، انتخاب گردد.

جهش

در استراتژی‌های تکاملی عملگر جهش، عملگر اصلی است و نقش ابداع کننده در جمعیت را دارا می‌باشد. این تغییرات در پارامترهای استراتژی توسط عملگر جهش را «خودسازگاری» نامیده است.

Algorithm ET is:

```
// start with an initial time  
t:=0;  
// initialize a usually random population of individuals  
Initpopulation p(t);  
// evaluate p(t);  
// test for termination criterion (time, fitness, etc.)  
While not done do  
    // perturb the whole population stochastically  
    p'(t):= mutate p(t);  
    //evaluate p'(t);  
    //stochastically select the survivors from actual fitness  
    p(t+1):=survive p(t), p'(t);  
    // increase the time counter  
    t:= t+1  
do  
end ET.
```

فصل سوم

بررسی روند کلی الگوریتم‌های تکاملی

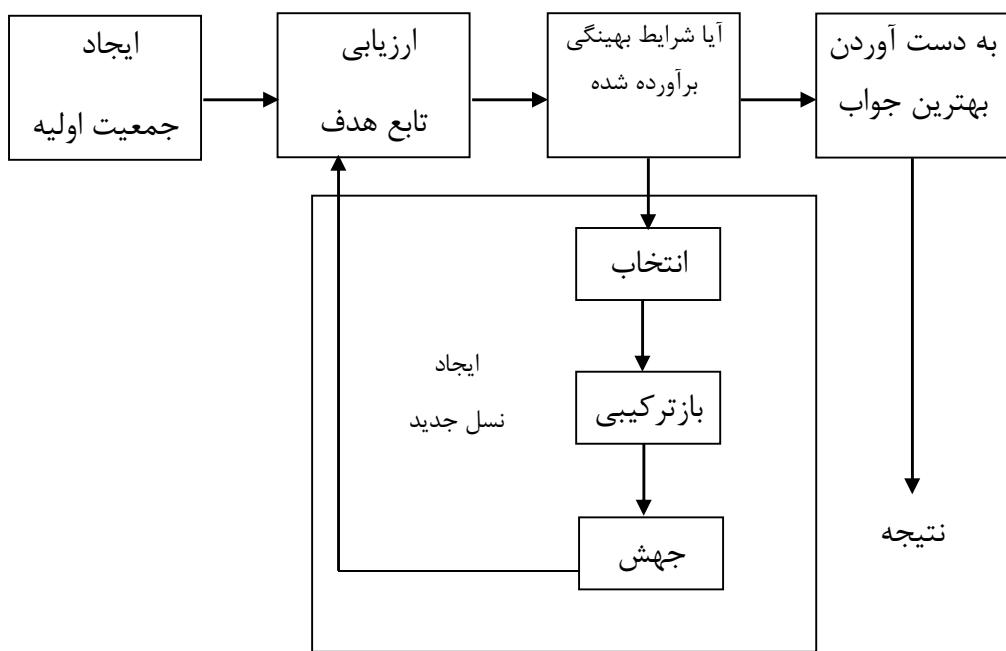
۳-۱- مقدمه ای بر روند اجرایی الگوریتم های تکاملی

الگوریتم های تکاملی [۲۱]، روشهای جستجوی تصادفی هستند که از روند تکامل در طبیعت تقلید و الگوبرداری شده است. این الگوریتم ها بیشتر برای مسائل بهینه سازی کاربرد دارد. و دارای این قابلیت می باشند که جوابی بهتر برای مسئله تولید می کند. روش کلی الگوریتم های تکاملی بدین صورت است که ابتدا برای مسئله به طور تصادفی جواب های اولیه که در شرایط مسئله صدق می کند در نظر می گیرد و سپس با توجه به عملگرهای موجودی الگوریتم های تکاملی جوابها را به سوی جواب بهتر سوق می دهیم.

در هر نسل یک مجموعه جدید از جواب ها به وسیله روندهای انتخاب افراد مطابق سطح برازنده ای شان در دامنه مسئله، و جفت گیری کردن آنها با یکدیگر با استفاده از عملگرهایی که از ژنتیک طبیعی و روند تکامل طبیعی، الگوبرداری شده است، تولید می شود. این روندها به تکامل جمعیت های افراد با برازنده ای بهتر از افراد دیگر در محیط شان منتهی می شود.

عملگرهای مدل طبیعی الگوریتم های تکاملی عبارت است از: انتخاب، باز ترکیبی و جهش شکل زیر ساختار یک الگوریتم تکاملی ساده را نشان می دهد. الگوریتم های تکاملی روی یک جمعیت از افراد (راه حل) به جای یک فرد و یک راه حل اعمال می شود.

شکل صفحه بعد روند کلی الگوریتم های تکاملی را نشان داده است. همانطور که در شکل مشخص است ابتدا یک جمعیت اولیه که شامل جوابهایی برای مسئله می شود ایجاد می کنیم لازم به ذکر است که این تعداد اعضای این جمعیت اولی در طول مراحل الگوریتم های تکاملی باد ثابت باشد. بعد از اینکه جامعه اولیه جوابها ارزیابی می شود و سپس معیارهای بهینگی بررسی می شوند. اگر معیارهای بهینگی برآورد شوند که الگوریتم متوقف می شود و بهترین جواب بدست می آید در غیر این صورت عملکرد مختلف بر روی جواب های داخل جمعیت اعمال می شود. (روند کلی عملگرهای در فصل های آتی به طور کامل مورد بررسی قرار می گیرد). سپس جمعیت جدید با همان تعداد اعضاء ایجاد می شود. دوباره این جوابها ارزیابی می شود و مانند حالت قبل شرایط بهینگی بررسی می شود. این مراحل تا برآورده شدن شرایط بهینگی ادامه پیدا می کند. شکل صفحه بعد تمام این روند را نشان می دهد.



در شروع روند کلی الگوریتم‌های تکاملی، جمعیت اولیه به طور تصادفی ایجاد می‌شوند و سپس تابع هدف را برای هر یک از افراد جامعه محاسبه وارزیابی می‌شود و به این طریق است که نسل اول تولید می‌شود. حال اگر معیارهای بهینگی برای نسل کنونی برآورده شود، نتیجه می‌شود این نسل بهینه است و در غیر این صورت یک نسل جدید تولید می‌شود. بدین صورت که افراد طبق برآندگی شان انتخاب می‌شوند و سپس باهم ترکیب می‌شوند (والدین با هم ترکیب می‌شوند و فرزند تولید می‌کنند). سپس فرزندان تحت عمل جهش قرار می‌گیرند. فرزندان در جامعه به جای والدین جایگزین می‌شوند و نسل جدید به وجود می‌آید و دوباره مثل قبل برآندگی افراد محاسبه وارزیابی می‌شود. این چرخه تا برآورده شدن معیارهای بهینگی ادامه پیدا می‌کند.

از بحث بالا اختلاف الگوریتم‌های تکاملی با دیگر روش‌های بهینه سازی و جستجوهای قدیمی مشخص می‌شود.

مهمترین اختلافات عبارتند از:

- الگوریتم‌های تکاملی، جستجو روی یک جمعیت از نقاط به طور موازی انجام می‌دهد و نه تک نقطه‌ای
- الگوریتم‌ها تکاملی نیاز به اطلاعات زیاد و معین ندارد تنها نیاز به تابع هدف دارد.
- الگوریتم تکاملی، برای کاربران بسیار ساده و قابل فهم می‌باشند.
- الگوریتم تکاملی، تعداد زیادی جواب برای یک مسئله بدست می‌دهد و از بین این جوابها، جوابنهایی که شرایط بهینگی را برآورده، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

در ادامه این فصل، لیست بعضی از روش‌ها و عملگرها الگوریتم‌های تکاملی آورده شده است و توضیحات بیشتر در فصل‌های آتی آورده شده است.

انتخاب

عملگر انتخاب تعیین می‌کند که کدام یک از افراد برای جفت‌گیری (بازترکیبی) انتخاب شود و این عمل جفت‌گیری، چه تعداد فرزند بوجود می‌آید.

والدین طبق برازنده‌گی‌شان به وسیله یکی از روش‌های زیر انتخاب می‌شود:

- انتخاب بر اساس رتبه‌بندی
- انتخاب چرخ‌گردان
- انتخاب بر اساس نمونه تصادفی
- انتخاب محلی
- انتخاب هرس
- انتخاب مسابقه‌ای

باز ترکیبی

باز ترکیبی، افراد جدیدی را از ترکیب اطلاعات افراد انتخاب شده (والدین) به وجود می‌آورد. این عمل توسط ترکیب مقادیر متغیرهای والدین انجام می‌شود و فرزند به وجود می‌آید. انواع روش‌های باز ترکیبی عبارت است از:

- باز ترکیبی مجزا
- باز ترکیبی میانی
- باز ترکیبی خطی
- باز ترکیبی خطی توسعه یافته
- عملگر crossover تک نقطه‌ای / دونقطه‌ای / چند نقطه‌ای
- عملگر crossover یک شکل
- عملگر crossover بر زننده
- عملگر crossover با کاهش جایگزینی

باز ترکیبی‌های میانی و خطی و خطی توسعه یافته روی مقادیر حقیقی عمل می‌کند و باز ترکیبی‌های که روی متغیرهایی با مقادیر باینری عمل می‌کنند به عملگر crossover مشهور است برای کسب اطلاعات بیشتر به فصل ۵ مراجعه کنید.

جهش

بعد از باز ترکیبی هر فرزند باید جهش را تحمل کند و این مرحله را طی کند. عملگر جهش باعث تغییراتی در هر فرزند می‌شود که این تغییرات خیلی کوچک می‌باشند دو نوع عملگر جهش وجود دارد:

جهش مقادیر حقیقی

- جهش مقادیر باینری

دوباره گنجاندن ، دوباره جا دادن

وقتی که فرزندی توسط عملگرهای انتخاب، باز ترکیبی و جهش از والدین شان به وجود می‌آید. برازنده‌گی افراد و فرزندان بسیار مهم و تعیین کننده است و باعث حذف شدن تعدادی از فرزندان می‌شود. اگر تعداد فرزندان تولید شده کمتر از تعداد افراد جامعه عمومی باشد در این صورت برای رسیدن به آن تعداد کافی است که افراد جمعیت قبلی را داخل جامعه فعلی دوباره بگنجانیم. دوباره گنجاندن روش‌های مختلف دارد که عبارتند از:

- دوباره گنجاندن عمومی و کلی

- دوباره گنجاندن محلی

فصل چهارم

نظریه مجموعه های فازی

۴-۱- مقدمه ای بر نظریه مجموعه های فازی

از آن زمانی که انسان اندیشیدن را آغاز نمود ، همواره کلمات و عباراتی را بر زبان جاری ساخته که مرزهای روشنی نداشته اند . کلماتی نظیر " خوب "، " بد "، " جوان "، " پیر "، " بلند "، " کوتاه "، " قوی "، " ضعیف "، " گرم "، " سرد "، " خوشحال "، " باهوش "، " زیبا " و قیودی از قبیل " معمولاً "، " غالباً "، " تقریباً "، " بندرت " . روشن است که نمیتوان برای این کلمات مرز مشخصی یافت، برای مثال در گزاره " علی باهوش است " یا " گل رز زیباست " نمیتوان مرز مشخصی برای " با هوش بودن " و " زیبا بودن " در نظر گرفت . اما در بسیاری از علوم نظیر ریاضیات و منطق، فرض بر این است که مرزها و محدوده های دقیقاً تعریف شده ای وجود دارد و یک موضوع خاص یا در محدوده آن مرز میگنجد یا نمیگنجد . مواردی چون همه یا هیچ، فانی یا غیرفانی، زنده یا مرده، مرد یا زن، سفید یا سیاه، صفر یا یک، یا " این " یا " نقیض این ". در این علوم هر گزارهای یا درست یا نادرست، پدیده های واقعی یا " سفید " هستند یا " سیاه ". این باور به سفید و سیاه ها، صفر و یک ها و این نظام دو ارزشی به گذشته باز میگردد و حداقل به یونان قدیم و ارسطو میرسد . البته قبل از ارسطو نوعی ذهنیت فلسفی وجود داشت که به این ایمان دودویی با شک و تردید مینگریست . بودا در هند، پنج قرن قبل از مسیح و تقریباً دو قرن قبل از ارسطو زندگی میکرد . اولین قدم در سیستم اعتقادی او گریز از جهان سیاه و سفید و برداشتن این حجاب دو ارزشی بود . نگریستان به جهان به صورتی که هست . از دید بودا جهان را باید سراسر تناقض دید، جهانی که چیزها و ناچیزها در آن وجود دارد . در آن گلهای رز هم سرخ داریم و هم غیرسرخ . در منطق بودا هم A هست، هم نقیض A هستند.

منطق ارسطو، اساس ریاضیات کلاسیک را تشکیل میدهد . بر اساس اصول و مبانی این منطق همه چیز تنها مشمول یک قاعده ثابت می شود که به موجب آن یا آن چیز درست است یا نادرست . دانشمندان نیز بر همین اساس به تحلیل دنیای خود می پرداختند . گرچه آنها همیشه مطمئن نبودند که چه چیزی درست است و چه چیزی نادرست و گرچه درباره درستی یا نادرستی یک پدیده مشخص ممکن بود دچار تردید شوند ، ولی در یک مورد هیچ تردیدی نداشتند و آن اینکه هرپدیدهای یا " درست " است یا " نادرست ". هر گزاره، قانون یا قاعدهای یا قابل استناد است یا نیست . بیش از دو هزار سال است که قانون ارسطو تعیین میکند که از نظر فلسفی چه چیز درست است و چه چیز نادرست . این قانون " اندیشیدن " در زبان ، آموزش و افکار ما رسوخ کرده است . منطق ارسطویی ، دقت را فدای سهولت میکند . نتایج منطق ارسطویی، " دو ارزشی "، " درست یا نادرست "، " سیاه یا سفید " و " صفر یا یک " میتواند مطالب ریاضی و پردازش رایانهای را ساده کند . میتوان با رشتهای از صفر و یک ها بسیار ساده تر از کسرها کار کرد . اما حالت دو ارزشی نیازمند انطباق ورزی و از بین بردن زوائد است . به عنوان مثال هنگامی که می پرسید : آیا شما از کار خود راضی هستید ؟ نمی توان انتظار جواب بله یا خیر داشت ، مگر آنکه با تقریب بالایی صحبت کنید .

"سورن کرکنگاد" فیلسوف اگزیستانسیالیست ، در سال 1843 کتابی در رابطه با تصمیم گیری و آزاد اندیشی به نام " یا این یا آن " نوشت . او در این کتاب بشر را برده کیهانی انتخابهای " دودویی " در تصمیم گیری هایش نامید . تصمیم گیری به انجام یا عدم انجام کاری و تصمیم گیری درباره بودن یا نبودن چیزی .

گر چه می توان مثالهای فراوانی را ذکر کرد که کاربرد منطق ارسطویی در مورد آنها صحیح باشد ، اما باید توجه داشت که نباید آنچه را که تنها برای موارد خاصی مصدق دارد به تمام پدیده ها تعمیم داد . در دنیایی که ما در آن زندگی میکنیم، اکثر چیزهایی که درست به نظر میرسند، "نسبتاً" درست هستند و در مورد صحت و سقم پدیدههای واقعی همواره درجاتی از "عدم قطعیت" صدق میکند. به عبارتی دیگر پدیده های واقعی تنها سیاه یا تنها سفید نیستند، بلکه تا اندازهای " خاکستری " هستند . پدیده های واقعی همواره "فازی" ، " مبهم " و " غیردقیق " هستند . تنها ریاضی بود که سیاه و سفید بود و این خود چیزی جز یک سیستم مصنوعی متشکل از قواعد و نشانه ها نبود . علم، واقعیتهای خاکستری یا فازی را با ابزار سیاه و سفید ریاضی به نمایش میگذاشت و این چنین بود که به نظر می رسید واقعیتها نیز تنها سیاه یا سفید هستند . بدین ترتیب در حالیکه در تمامی جهان حتی یک پدیده را نمیتوان یافت که صد درصد درست یا صدرصد نادرست باشد، علم با ابزار ریاضی خود همه پدیده های جهان را این طور بیان میکرد . در اینجا بود که علم دچار اشتباه شد .

مجموعه های فازی در ریاضیات جدید به مجموعه هایی اطلاق میشوند که عناصر آن بطور نسبی متعلق به آن مجموعه باشند . به عنوان مثال وقتی میگوییم " حسن جوان است "، " حسن "عضو مجموعه ای به نام " جوان " است که عناصر آن یعنی اشخاص در سنین مختلف به اندازه های متفاوت عضو این مجموعه هستند . میزان عضویت افراد در مجموعه " جوان " را با عددی بین صفر و یک نشان می دهند که درجه عضویت نامیده می شود . درجه عضویت " صفر " یعنی فرد در این مجموعه هیچ عضویتی ندارد ، مانند یک فرد هفتاد ساله که می توان میزان عضویتش را در مجموعه فازی جوان " صفر " در نظر گرفت و درجه عضویت " یک " یعنی فرد صد درصد عضو مجموعه است مانند یک فرد 18 ساله . از طرفی اگر " حسن 30 " ساله باشد میتوان او را به اندازه 7/0 عضو مجموعه " جوان " دانست .

همانطور که مشاهده میشود، در مجموعه های فازی برخلاف مجموعه های قطعی عناصر به دو دسته عضو و غیرعضو تقسیم نمی شوند، بلکه بر اساس آنچه ما تعریف می کنیم میزان عضویت عناصر در مجموعه های فازی بین صفر و یک متغیر است . درک مجموعه های فازی اولین قدم در ورود به مبحث ریاضیات فازی است که در مقابل ریاضیات کلاسیک قرار دارد . مبنای ریاضیات کلاسیک، منطق ارسطویی است که در آن پدیده های مختلف تنها دو جنبه دارند، " درست " یا " نادرست "، " صفر " یا " یک ". در منطق ارسطویی حالت میانه ای وجود ندارد و شیوه استدلال " قطعی و صریح " است . از طرف دیگر ریاضیات فازی بر پایه

استدلال تقریبی بنا شده که منطبق با طبیعت و سرشت سیستم های انسانی است. در این نوع استدلال، حالت های صفر و یک تنها مرزهای استدلال را بیان میکنند و در واقع استدلال تقریبی حالت تعییم یافته استدلال قطعی و صریح ارسسطوی است.

منطق فازی نیز یک منطق چند ارزشی است. در این منطق به جای درست یا نادرست، سیاه و سفید و صفر یا یک و سایه های نامحدودی از خاکستری بین سیاه و سفید وجود دارد تمایز عمدۀ منطق فازی با منطق چند ارزشی آن است که در منطق فازی حقیقت و حتی ذات مطالب هم می تواند نادقيق باشد در منطق فازی مجاز به بیان جملاتی از قبیل "کاملاً درست است" یا "کم و بیش درست است" هستیم و حتی می توان از احتمال نادقيق مثل "تقریباً غیرممکن" "نه چندان" و "بندرت" نیز استفاده کرد بدین ترتیب منطق فازی نظام کاملاً منعطفی را در خدمت زبان طبیعی قرار میدهد.

منطق فازی یک جهان بینی جدید است که علیرغم ریشه داشتن در فرهنگ مشرق زمین با نیازهای دنیا پیچیده امروز بسیار سازگارتر از منطق ارسسطوی است منطق فازی جهان را آن طور که هست به تصویر میکشد بدیهی است چون ذهن ما با منطق ارسسطوی پرورش یافته برای درک مفاهیم فازی در ابتدا باید کمی تأمل کنیم ولی وقتی آن را شناختیم دیگر نمیتوانیم به سادگی آن را فراموش کرد.

منطق فازی عبارت است از نیم دنیایی که ما در آن زندگی میکنیم دنیای مبهمات و عدم قطعیت است. مغز انسان عادت کرده است که در چنین محیطی فکر کند و تصمیم بگیرد و این قابلیت مغز که میتواند با استفاده از داده های نادقيق و کیفی به یادگیری ونتیجه گیری بپردازد در مقابل منطق ارسسطوی که لازمه آن داده های دقیق و کمی است قابل تأمل است. منطق فازی را میتوان منطق خاکستری نامید منطق دو ارزشی منطق خاکستری را نا دیده میگیرد آن را نفی میکند یا آن را تماماً سیاه و سفید فرض میکند منطق فازی بیان میدارد که تقریباً تمام حقیقت حقیقتی خاکستری است اما منطق دو مقداری بیان میدارد که تمام حقیقت، حقیقتی سیاه و سفید است حقیقتی کاملاً درست یا کاملاً نادرست.

در سال 1965 پروفسور لطفی زاده مقاله "مجموعه های فازی" را در مجله اطلاعات و کنترل منتشر ساخت در این مقاله لطفی زاده چیزی را که برتراند راسل و جان لوکاسیه ویج و ماکس بلک و دیگران آن را "ابهام" یا "چند ارزشی" نامیده بودند" فازی "نامید مجموعه های فازی با مثال مجموعه قد انسان آغاز به کار کرد این مورد اولین مجموعه فازی معروفی شده توسط لطفی زاده بود. لطفی زاده مفهوم بلندی قد انسان را با منحنی متناسب آن بیان کرد.

در سال 1973، لطفی زاده مقاله دیگری منتشر کرد و در آن با جزئیات بیشتری در مورد منطق و ریاضیات فازی و بکار گیری آن در سیستمهای کنترل بحث کرد . در سال 1974 اولین سیستم کنترلی که مربوط به تنظیم یک موتور بخار بود و بر اساس منطق فازی کنترل می شد پیاده سازی گردید . در سال 1985 در آزمایشگاه بل اولین تراشه نادقيق ساخته شد و بعد از آن تراشه هایی با که در سال 1989 ساخته شد

قادر است بالغ بر 50 F قدرت بیشتر تولید شد تراشه ای به نام 310 هزار استنتاج فازی را در یک ثانیه انجام دهد . بدیهی است که روند توسعه و استفاده از تراشه های فازی راه را برای استفاده از رایانه هایی که از این سخت افزار استفاده میکنند، باز خواهد کرد.

۲-۴- بهینه سازی و تصمیم گیری

بهینه سازی و تصمیم سازی فازی انواع مختلفی دارد که میتوان به روش‌های بهینه سازی فازی زیر اشاره کرد

الف) برنامه ریزی ریاضی فازی:

در سطوح و متعدد برنامه ریزی و تصمیم گیری بهینه سازی از برنامه ریزی ریاضی کلاسیک استفاده می‌شود در چنین مواردی توابع هدف و محدودیتهای قطعی به کار گرفته می‌شود. اما در مسایل واقعی همواره انحراف نوسان و انعطاف وجود دارد از این رو در این موارد از برنامه ریزی ریاضی فازی با محدودیتها و توابع هدف فازی استفاده می‌شود علاوه بر این بلمن و زاده معتقدند که در تصمیم گیری تفاوت میان اهداف و محدودیت‌ها از بین می‌رود سایمون معتقد است که مفهوم هدف به عنوان مجموعه‌ای محدودیتها میتواند مورد بررسی دقیقتری قرار گیرد.

ب) برنامه ریزی چند هدفی فازی:

در دنیای واقعی برای برنامه ریزی و تصمیم گیری در مدیریت محدودیتها و اهداف متضاد و چند گانه زیادی باید در نظر گرفته شود از طرفی از آنجا که این اهداف و محدودیتها اغلب فازی هستند برنامه ریزی چند هدفی فازی کاربرد می‌یابد.

ج) تصمیم گیری چند معیاره فازی:

اغلب مسائل تصمیم گیری در دنیای واقعی دارای معیارهای سنجش متفاوت و متضاد و چند گانه هستند چنانچه در تصمیم گیری عوامل کیفی متعدد و متضاد مورد ارزیابی قرار گیرند و راهکار مناسب از بین چند گزینه انتخاب شود این نوع تصمیم گیری را تصمیم گیری چند معیاره گویند.

۴-۳- برنامه ریزی خطی فازی

مدل برنامه ریزی خطی فازی گونه خاصی از مدل‌های تصمیم گیری است که راهی را برای مواجهه با عدم قطعیت حاکم بر برنامه ریزی خطی کلاسیک قرار میدهد در این قسمت پس از بیان تئوری تصمیم کلاسیک و گسترش آن به محیط فازی برنامه ریزی خطی فازی در حالت متقارن تابع هدف و محدودیتها به صورت فازی و غیرمتقارن تابع هدف قطعی و محدودیتها به صورت فازی مورد مطالعه قرار می‌گیرد.

مدل برنامه ریزی خطی را می‌توان به عنوان نوع خاصی از مدل تصمیم گیری در نظر گرفت در این مدل فضای تصمیم توسط محدودیتها تعریف می‌گردد هدف مطلوبیت با تابع هدف مشخص می‌شود و نوع تصمیم گیری، تصمیم گیری در شرایط قطعیت است. مدل کلاسیک برنامه ریزی خطی را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$\begin{aligned} \max \quad & f(x) = C^T X \\ \text{s.t.} \quad & AX \leq b \\ & X \geq 0 \end{aligned}$$

اعداد قطعی هستند علائم $=$ ، \leq و \geq نشانگر تساوی یا نامساوی C و A و b در این مدل ضرایب قطعی می‌باشند و ماکریم و مینیمم بیانگر یک جمله امری قاطع می‌باشد. صورت LP حال اگر بخواهیم تصمیم در محیط فازی اخذ گردد باید تعديلاتی در مدل کلاسیک دهیم اول تصمیم گیرنده ممکن است واقعاً نخواهد تابع هدف را ماکریم یا مینیمم نماید بلکه ممکن است بخواهد به یک سطح دلخواه که شاید به صورت قطعی قابل تعریف نباشد دست یابد. مثل تابع هدف " کاهش هزینه های فعلی به طور قابل ملاحظه ای صورت گیرد. "

دوم محدودیتها ممکن است به چندین صورت مبهم نادقيق باشد. مثلاً علائم $=$ ، \leq و \geq ممکن است به معنی مساوی کوچکتر یا مساوی و بزرگتر یا مساوی قطعی نباشد بلکه انحراف کوچکی می‌توانند شاخصهای A و ماتریس C و b از آنها قابل قبول تلقی شود . همچنین ضرایب بردارهای فازی داشته باشند چرا که یا طبیعت آنها و یا درک آنها فازی مبهم است.

سوم نقش محدودیتها می‌تواند متفاوت از برنامه ریزی خطی کلاسیک باشد که در آن انحراف کوچکی از هر یک از محدودیتها منجر به جواب غیرموجه می‌شود در محیط فازی تصمیم گیرنده ممکن است انحرافات کوچک از محدودیتها را قبول نماید اما ضرایب اهمیت متفاوتی قطعی یا فازی به انحراف از محدودیتها مختلف دهد.

بر این اساس می‌توان گفت که برنامه ریزی خطی فازی راهی را برای مواجه با این نوع ابهامها نادقيق بودنها قرار می‌دهد که تعدادی از آنها در ادامه مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد . البته قبل از توسعه یک مدل برنامه ریزی خطی در محیط فازی متذکر می‌شویم که برخلاف برنامه ریزی خطی کلاسیک، " برنامه ریزی

خطی فازی "یک نوع مدل منحصر به فرد تعریف شده نیست و گونه های مختلفی از آن بر حسب مفروضات یا جنبه های واقعی مساله امکان پذیر است.

۴-۴- برنامه ریزی خطی متقارن

مدل تصمیم گیری متقارن بلمن و زاده را در نظر بگیرید همچنین در مدل برنامه ریزی خطی کلاسیک فرض کنید که تصمیم گیرنده یک سطح دلخواه Z برای تابع هدف قرار داده است و محدودیتها نیز به عنوان مجموعه های فازی در نظر گرفته شده اند. آنگاه مدل برنامه ریزی خطی فازی به صورت زیر خواهد شد.
باید X طوری بدست آید که در شرایط زیر صدق کند.

$$\begin{aligned} & (FLP) \\ & C^T X \tilde{\geq} z \\ & AX \tilde{\leq} b \\ & X \tilde{\geq} 0 \end{aligned}$$

که در آن علائم $\tilde{\geq}$ و $\tilde{\leq}$ به ترتیب گونه های فازی شده علائم \geq و \leq می باشند که تفسیر زبانی آنها "اساساً بزرگتر یا مساوی" و "اساساً کوچکتر یا مساوی" میباشد. این مدل کاملاً متقارن است.

۴-۵- برنامه ریزی خطی فازی با تابع هدف قطعی

یک مدل برنامه ریزی خطی که در آن تابع هدف قطعی بوده و قسمتی یا کل محدودیتها فازی است دیگر متقارن نیست و نقش تابع هدف و محدودیتها متفاوت می باشد در مدل غیر متقارن فضای تصمیم به صورت قطعی یا فازی تعریف میشود اما در مدل متقارن ترتیبی از گزینه های تصمیم گیری ارائه می گردد بر این اساس روش‌های حل ارائه شده دیگر قابل استفاده برای حل مسائل برنامه ریزی خطی با تابع هدف قطعی نیست.

برای حل مسائل برنامه ریزی خطی با تابع هدف قطعی نیازمند به تعیین اکسترمم تابع هدف قطعی بر روی دامنه فازی میباشیم در تعیین اکسترمم نیز از مفهوم مجموعه ماکزیمم کننده استفاده شده که تعریف آن به صورت زیر می باشد:

تعریف (زاده ۱۹۷۲):

تابع f در X را در نظر بگیرید. فرض کنید که f از پایین به $\inf(f)$ و از بالا به $\sup(f)$ محدود باشد. حال مجموعه فازی $\tilde{M} = \{(x, \mu(x)), x \in X\}$

$$\mu(x) = \frac{f(x) - \inf(f)}{\sup(f) - \inf(f)}$$

این مجموعه، مجموعه ماکزیمم کننده نامیده می شود.

مفاهیم فازی از فن آوری پیشرفته "اندیشیدن" خبر میدهد. این ادعاهای را مدارهای مجتمع متنوع، کنترل کننده های فازی برای کاربردهای گسترده عملی، و ابزارهای کنترل کننده در موتور اتومبیل، رباتها، دوربین های عکاسی و فیلمبرداری، لوازم خانگی و وسایل نظامی، اعتبار می بخشدند. بعلاوه در زمینه راه حلهای سختافزاری، میتوان از کاربرد تعداد زیادی "راه حل های الگوریتمی فازی" در مخابرات پردازش سیگنال (صوت، تصویر) و در زمینه های دیگر نام برد.

۴-۶- تابع عضویت

برای هر متغیر، رابطه‌ای برای بیان توزیع صحت آن متغیر تعریف می‌شود. از نظر تئوری، یک مجموعه فازی F از یک مجموعه مرجع $\{x\} = X$ به صورت یک نگاشت $\mu_f(x): X \rightarrow [0, \alpha]$ تعریف می‌شود که در این نگاشت، به ازای هر x یک عدد در محدوده $[0, \alpha]$ تخصیص داده می‌شود و بیانگر مقداری است که اختصاص داشتن x را به مجموعه F نشان می‌دهد. بنابر این اگر x تعداد وسایل نقلیه در یک ردیف از این وسایل باشد، و از طرف دیگر بخواهیم مفهوم "کوچک" را به صورت یک مقدار اختصاصی از متغیر فازی "ردیف وسایل نقلیه" تخصیص دهیم، آنگاه هر x (با مجموعه مقادیر در محدوده صفر تا بینهایت) با مقادیر عضویت $\mu_\alpha(x) \in [0, \alpha]$ مشخص می‌شود. این مقدار، نشان دهنده حدی است که متغیر x را می‌توان "کوچک" در نظر گرفت. مجموعه $\mu_\alpha(x) \in [0, \alpha]$ را تابع عضویت می‌نامند. در صورتی که تابع عضویت نرمال باشد ($\alpha = 1$)، آنگاه تابع عضویت به شکل $\mu_F(x) \in [0, 1]$ خواهد بود و در این حالت، منطق فازی را نرمال می‌گویند. در بدترین حالت که توزیع با دامنه "صفر" باشد، تابع عضویت به یک تابع عضویت یکتا منحصر به فرد خلاصه می‌شود. به عبارت دیگر، منطق فازی، تبدیل به منطق قطعی خواهد شد. اگر یکتا بودن به صورت دو حالت ممکن باشد، منطق باینری را خواهیم داشت.

نرمال کردن یک مجموعه فازی \tilde{F} به صورت زیر بیان می‌شود:

$$\sup_{x \in X} \mu_{\tilde{F}}(x) = 1$$

نرمال کردن مجموعه‌ای از اعداد (با مجموعه‌ای از یک تابع) به وسیله تقسیم کردن هر عدد از این مجموعه بر بزرگترین عدد آن مجموعه به دست می‌آید. سپس بزرگترین عدد مجموعه را مساوی 1 قرار می‌دهیم که این موضوع، بیانگر رابطه فوق می‌باشد.

$$\tilde{F} = [(x, \mu_{\tilde{F}}(x)) : x \in X]$$

که \tilde{F} تابع عضویتی است که مجموعه X را به فضای عضویت M نگاشت می‌دهد و $(x, \mu_{\tilde{F}}(x))$ درجه عضویت (با درجه درستی) متغیر x را در مجموعه \tilde{F} نشان می‌دهد.

فصل پنجم

بهینه سازی میزان دوز در روش براکی تراپی

۵-۱- ارائه مدل ریاضی

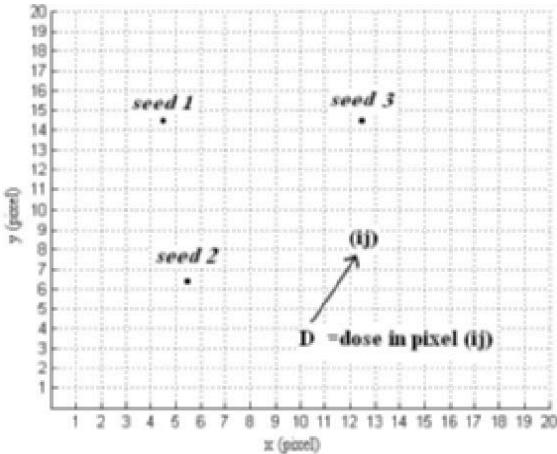
در این بخش، یک برنامه عدد صحیح مختلط با محدودیت های فازی برای برنامه ریزی بروی روش برآکسی تراپی با میزان دوز بالا توسعه داده شده است. شرح زیرساخت ها، پارامترها و متغیرها در این مدل در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱: تعاریف اصطلاح IPIP.

اصطلاح	شرح
S	مجموعه برای اندام ها
I	مجموعه برای نقاط دوز
J	مجموعه برای موقعیت های در حالت سکونت
G_s	مجموعه ای از مقادیر دوز در ارگان S
P_{si}	مختصات سه بعدی نقطه دوز در s
N_s	تعداد نقاط دوز در G_s
T_j	مختصات سه بعدی موقعیت J
N_T	تعدادی از موقعیت های سکون برای این بیمار
D_{sij}	میزان دوز انتقالی از P_{si} به T_j
t_j	زمان توقف در T_j
D_{si}	میزان دوز در P_{si}
R_s	مقدار آستانه تحمل برای G_s
M_s	حداکثر دوز برای G_s
X_{si}	متغیر شاخص برای P_{si}
V_s	شاخص دزیمتری برای G_s
L_s	کران پایین برای V_s
U_s	کران بالا برای V_s

فرمولبندی مدل ما همان مجموعه ای از مقادیر دوز را در نظر می گیرد. مجموعه ای از نقاط_دوز در یک عضو، G_s است و P_{si} مختصات سه بعدی یک نقطه_دوز در G_s است. تعداد نقاط_دوز در یک عضو N_s است. موقعیت های توقف توسط T_j مشخص می شود و تعداد موقعیت های توقف N_T است. پارامتر میزان دوز D_{sij} ، دوز دریافت شده در P_{si} برای هر ثانیه که منبع تایش در موقعیت T_j باقی می ماند.

دوز مورد نیاز برای P_{si} است که در شاخص دوزیمتری برای G_s شمارش می‌شود. حداکثر دوز مجاز برای مقادیر دوز در G_s , M_s [cGy] است. زمانهای توقف، متغیرهای پیوسته هستند که نشان دهنده زمان توقف منبع در T_j است. مجموع دوز دریافت شده در P_{si} مجموع دوزهای دریافتی از هر موقعیت مکانی $D_{si} = \sum_{j=1}^{N_T} D_{sij} t_j$ است.



نمودار ۲: تاثیر هم زمان میزان دوز از کاتترهای مختلف بر یک نقطه دوز و محاسبه میزان دوز در آن نقطه $D_{si} = \sum_{j=1}^{N_T} D_{sij} t_j$. با خواندن هر یک از تصاویر با استفاده از نرم افزار متلب، مختصات هر نقطه داخل پیکسل CTV را مشخص کرده تا بتوان از آنها در الگوریتم های تکاملی استفاده کرد.

متغیرهای شاخص، متغیرهای باینری هستند که باید رفتار زیر را داشته باشند:

$$X_{si} = \begin{cases} 1 & D_{si} \geq R_s \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

در نهایت، شاخص دوزیمتر برای G_s مجموع تمام متغیرهای نشانگر است، بطوریکه داریم $V_s = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_s} X_{si}$. ما مدل برنامه ریزی صحیح را IP می نامیم. این مدل در زیر ارائه شده است.

(IP)

Maximize V_0

Subject to:

$$D_{si} = \sum_{j=1}^{N_T} D_{sij} t_j, \quad \forall s, i \in G_s, \quad (1)$$

$$R_s X_{si} \leq D_{si} \leq R_s + (M_s - R_s) X_{si} - \varepsilon, \quad \forall s, i \in G_s, \quad (2)$$

$$V_s = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_s} X_{si}, \quad \forall i \in G_s, \quad (3)$$

$$L_s \leq V_s \leq U_s, \quad \forall s \quad (4)$$

$$t_j \geq 0, \quad \forall j \quad (5)$$

$$X_{si} \in \{0,1\} \quad \forall s, i \in G_s, \quad (6)$$

هدف IP به حداکثر رساندن پوشش CTV، V_0 است.

۵-۲- مدل ریاضی با محدودیت های فازی

با توجه به ماهیت اینگونه مسائل، دو هدف در اینجا بررسی میشود. هدف اول ماکزیمم کردن پوشش هدف میباشد که بصورت زیر بیان میگردد:

$$f_o(t_j) = \sum_{j=1}^{N_T} D_{oij} t_j \gg R_o + \delta \quad \forall i \in G_o$$

که در آن نامساوی بصورت فازی میباشد. هدف دوم، کاهش پرتو افشاری ارگانهای در معرض خطر میباشد که بصورت محدودیت زیر در مسئله وارد میشود.

$$f_s(t_j) = \sum_{j=1}^{N_T} D_{sij} t_j \ll M_s - \varepsilon \quad \forall s, i \in G_s$$

باز هم در محدودیت فوق نامساوی بصورت فازی میباشد. چون لازم است ارگانهای در معرض خطر تا حد امکان در معرض پرتو افشاری قرار نگیرند. در هر دو محدودیت فوق t_j زمان توقف میباشد و نباید بیشتر از یک ساعت باشد که باعث آسیب به سلولهای سالم میشود که بهینه سازی روی این متغیرها انجام میشود. و داریم

$$0 \leq t_j \leq 3600 \quad \text{second} \quad \forall j$$

حال میبایست ابتدا با استفاده ازتابع عضویت مربوطه، نامساوی های فوق را ابتدا از حالت غیر فازی تبدیل کرده و سپس مدل ریاضی آن را طراحی کرد. تابع عضویت مربوط به رابطه (1) را بصورت زیر تعریف میکنیم.

$$\mu_o(t_j) = \begin{cases} 1 & f_o(t_j) \geq R_o + \delta \\ \frac{f_o(t_j) - R_o}{\delta} & R_o \leq f_o(t_j) \leq R_o + \delta \\ 0 & f_o(t_j) \leq R_o \end{cases}$$

و همچنین تابع عضویت رابطه (2) بصورت زیر می باشد.

$$\mu_s(t_j) = \begin{cases} 1 & f_s(t_j) \leq M_s - \varepsilon \\ 1 - \frac{f_s(t_j) - (M_s - \varepsilon)}{\varepsilon} & M_s - \varepsilon \leq f_s(t_j) \leq M_s \\ 0 & f_s(t_j) \geq M_s \end{cases}$$

حال با توجه به روابط فوق مدل مسئله ما بصورت زیر تبدیل میشود

$$\begin{aligned}
\max \quad & f(t_j) = \sum_{i=1}^{N_0} X_{0i} + \sum_{s=0}^T w_s \mu_s(t_j) \\
s.t. \quad & \sum_{j=1}^{N_T} D_{oij} t_j - \delta \times \mu_o(t_j) \geq R_o \\
& (\mu_s(t_j) - 1) \times \varepsilon + f_s(t_j) \leq M_s - \varepsilon \\
& \sum_{s=0}^T w_s = 1 \\
& 0 \leq X_{si} \leq 1 \quad \forall i \in G_0
\end{aligned}$$

در این بخش، ما یک روش ابتکاری جدید و سریع برای تعیین متغیرهای شاخص در FIP ایجاد می‌کنیم. با استفاده از این برنامه ابتکاری، برنامه‌های دوز تجویزی را می‌توان از طریق مسائل FIP محاسبه کرد. محدودیت‌های محدود کننده مسائل FIP با استفاده از این روش ابتکاری، کمتر و کمتر می‌شود. نتیجه مدل بهینه سازی، یک مسئله برنامه‌ریزی خطی LP است که می‌تواند آن را به سرعت حل کرد. برنامه دوز که از این روش محاسبه شده و براساس این تحلیل، متغیرهای شاخص از نقاط دوز مرتبط با اورگانهای در معرض خطر OAR به ۱ یا ۰ تنظیم می‌شوند. با تعیین متغیرهای شاخص، یک برنامه دوز به عنوان راه حلی برای یک برنامه خطی دیگر محاسبه می‌شود.

کوتاه سازی‌ها و ساده سازی‌ها زیر برای FIP اعمال می‌شود: (۱) ابتدا محدودیت دودویی برای متغیرهای شاخص در FIP را از شکل باینری خارج می‌کنیم (به عنوان مثال، محدودیت $\{0,1\}$ را به $X_{si} \in \{0,1\}$ تبدیل می‌شود) و (۲) محدودیت‌ها در شاخص‌های دوزیمتری حذف می‌شوند. پس از تعدیلات ذکر شده، نتیجه بهینه سازی مسئله، برنامه خطی است که به عنوان ساده سازی ابتکاری نامیده می‌شود.

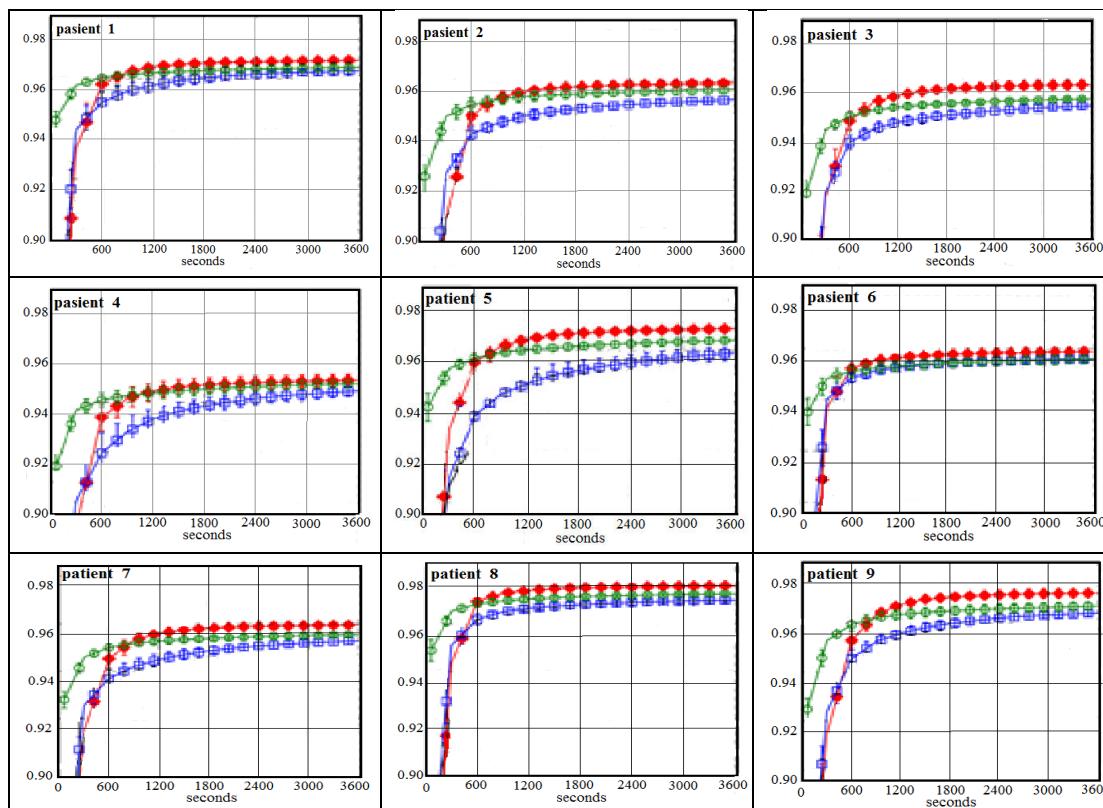
روش ابتکاری FIP ما به شرح زیر است:

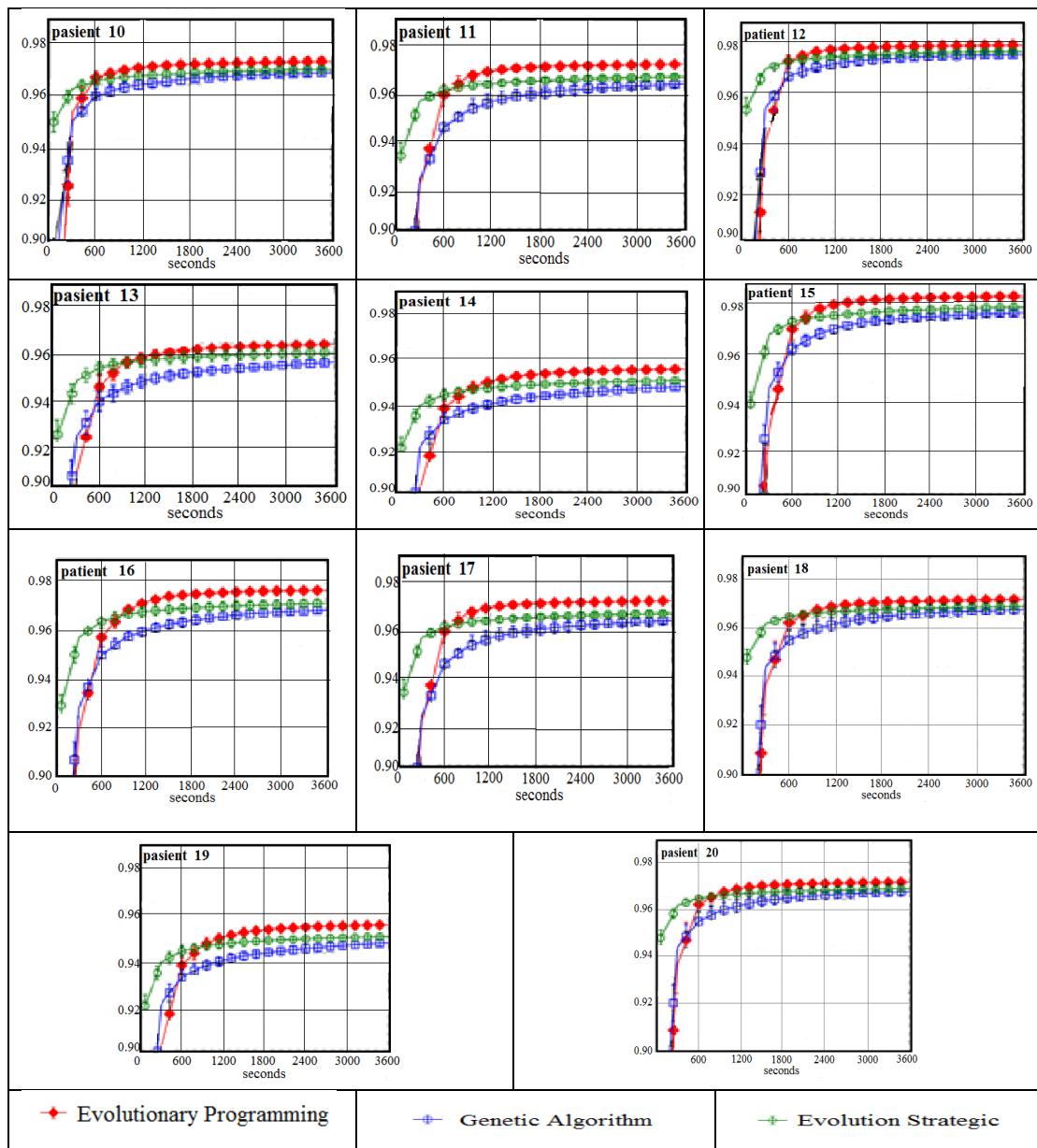
- (۱) حل مسئله FIP با استفاده از یکی از سه روش الگوریتم‌های تکاملی و ذخیره سازی زمانهای توقف.
- (۲) با استفاده از زمانهای توقف از FIP، برای هر ارگان به استثنای CTV، اجازه دهید P_{si}^* را تعریف کنیم نقطه_دوزهایی از U_s را که اکثر دوزهای آن ارگان را دریافت می‌کند، نشان می‌دهد.
- (۳) برای هر $P_{si}^* \notin P_{si}$ محدودیت $\sum_{j=1}^{N_T} D_{sij} t_j \leq R_s - \varepsilon$ را به مسئله FIP اضافه می‌شود.
- (۴) حل FIP و به روز رسانی آن برای دریافت برنامه دوز.

۳-۵- مجموعه داده های بیمار

ما FIPPI را با استفاده از پرونده های ۲۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات به طور برگشتی انجام دادیم. این بیماران انتخاب شدند که طیف وسیعی از حجم پروستات بین $23 \text{ to } 103$ سانتیمترمکعب داشته باشد. پس از کاشت کاتتر، یک اسکن لگنی (CT) برای هر بیمار گرفته شد. تکه های CT با ضخامت سه میلی متر با استفاده از یک CT مارپیچ جمع آوری شد. OAR (مجرای ادرار، روده راست و مثانه) و CTV شامل تنها پروستات بود و هیچ حاشیه ای اضافه نشد. با خواندن هر یک از تصاویر با استفاده از نرم افزار متلب، مختصات هر نقطه داخل پیکسل CTV را مشخص کرده تا بتوان از آنها در الگوریتم های تکاملی استفاده کرد. هر چه مجموعه نقاط محاسبه دوز D بزرگتر باشد، دقت شاخص DV نیز بیشتر خواهد بود. در این مقاله، ما D را معادل ۴۰۰۰ در نظر گرفتیم (یعنی 4000 نقطه در هر حجم هدف)، که باعث می شود کار ما از کارهای موجود در تحقیقات گذشته، دقیقتر باشد.

طبق اطلاعات بدست آمده بوسیله سه نوع الگوریتم بهینه سازی تکاملی، میزان پوشش حجم هدف با توجه به محدودیت ها و معیارهای بالینی در شکل ۱ برای این بیست بیمار مشخص شده است. برای هر مورد بیمار، هر یک از الگوریتم ها ۲۰ بار بطور مستقل اجرا شده اند. هر اجرای الگوریتم مجاز است تا یک ساعت کار کند تا یک مجموعه جواب ایجاد کند که این جوابها بصورت نقطه هایی روی نمودار مشخص شده اند که برای تحلیل نتایج از آنها استفاده می شوند.





شکل: این الگوریتم ها هر کدام ۲۰ بار حداکثر در زمان کمتر از یک ساعت برای هر بیمار اجرا شده و جواب های بدست آمده را بصورت نقاطی روی نمودار مشخص شده است. نمودار بدست آمده برای هر بیمار مشخص کننده قابلیت هر یک از الگوریتم ها می باشد.

مسائل برنامه ریزی درمان BT، به ساده ترین شکل ممکن، شامل تعیین مدت زمان مناسب توقف در نقاط استراحت یا توقف به گونه ای که حجم های هدف به طور مناسب با دوز کافی پوشش داده شوند در حالی که OARها اشعه فراتر از آستانه قابل قبول بالینی دریافت نکنند. در عمل، ایجاد چنین برنامه هایی ساده نیست. بودجه زمانی در دسترس، که نباید بیش از یک ساعت باشد، به شدت محدود کننده بوده، در حالی که برنامه های HDR-BT عمدتاً شامل صدها زمان توقف می باشد که بایستی برای رسیدن به معیارهای بالینی، تنظیم بشوند. علاوه بر این، پروتکل بالینی شامل معیارهای به اصطلاح دوز-حجم (DV) هستند که شامل مقررات گسترده ای بوده، و حل مستقیم مسئله بهینه سازی مرتبط با برنامه ریزی درمان، مشکل خواهد بود. بنابراین، این مسائل اغلب با استفاده از مدل های ساده شده که به سرعت با برنامه ریزی های دیگر حل می شوند،

بررسی می گردد. راه حل های بهینه این مدل های ساده شده، لزوماً راه حل ایده آل مسئله اصلی نبوده، و بنابراین نمی توان رسیدن به تمام معیارهای پروتکل بالینی را تضمین کرد. مطالعات متعددی برای برطرف کردن معیارهای DV به صورت مستقیم انجام شده اند؛ با این حال، زمان مورد نیاز برای رسیدن به راه حل بهینه، استفاده از این راه حلها های دقیق را از نظر بالینی گران می کند. لذا با توجه به محدودیت های ذکر شده، این الگوریتم ها هر کدام ۲۰ بار حداکثر در زمان کمتر از یک ساعت برای هر بیمار اجرا شده و جواب های بدست آمده را بصورت نقاطی روی نمودار مشخص شده است. از اتصال این نقاط منحنی جواب بدست می آید. نمودار بدست آمده برای هر بیمار مشخص کننده قابلیت هر یک از الگوریتم ها می باشد. برای هر مورد بیمار، هر یک از الگوریتم ها بیست بار بطور مستقل اجرا شده اند. هر اجرای بهینه سازی مجاز است تا یک ساعت کار کند تا یک مجموعه جواب ایجاد کند که این جوابها بصورت نقطه هایی روی نمودار مشخص شده اند که برای تحلیل نتایج از آنها استفاده می شوند. با توجه به اینکه پوشش حجم هدف حدود ۹۵ درصد مطلوب می باشد لذا از روی نمودارهای بیست بیمار مشخص است که الگوریتم استراتژی تکاملی زودتر به جواب لازم میرسد و مطلوب تر است اما لازم باشد که پوشش هدف بالای ۹۶ درصد باشد الگوریتم برنامه تکاملی مطلوبتر می باشد. در بقیه حالتها الگوریتم ژنتیک دارای نتایج ضعیف نسبت به آن دو تا الگوریتم دیگر است.

جدول ۲: جواب های بدست آمده از سه نوع الگوریتم در کمترین زمان ممکن جوابی بدست آمده که بیش از ۹۶ درصد از حجم هدف (تومور) را پوشش داده است.

Patient ID	ES	GA	EP
1	0.965372 (506 second)	0.960003 (853 second)	0.960089 (600 second)
2	0.960007 (1973 second)	-----	0.960033 (1297 second)
3	-----	-----	0.960002 (1410 second)
4	-----	-----	-----
5	0.960001 (600 second)	0.960000 (2400 second)	0.960000 (600 second)
6	0.960000 (2400 second)	0.960000 (2400 second)	0.960000 (853 second)
7	-----	-----	0.960002 (1296 second)
8	0.967947 (214 second)	0.96 (403 second)	0.960000 (403 second)
9	0.96 (411 second)	0.96 (1183 second)	0.965743 (772 second)
10	0.96 (297 second)	0.96 (600 second)	0.968237 (600 second)
11	0.96 (448 second)	0.96 (1500 second)	0.96 (600 second)
12	0.963984 (228 second)	0.962718 (600 second)	0.974823 (600 second)
13	0.96 (1493 second)	-----	0.96 (1352 second)
14	-----	-----	-----
15	0.960015 (287 second)	0.960108 (600 second)	0.97 (600 second)
16	0.96 (442 second)	0.96 (1135 second)	0.962548 (772 second)
17	0.96 (445 second)	0.96 (1503 second)	0.960023 (600 second)
18	0.964288 (441 second)	0.96 (944 second)	0.962842 (600 second)
19	-----	-----	-----
20	0.964711 (443 second)	0.96 (975 second)	0.962219 (600 second)

جدول ۳: جواب های بدست آمده از سه نوع الگوریتم در کمترین زمان ممکن جوابی بدست آمده که بیشترین حجم هدف (تومور) را پوشش داده است.

Patient ID	ES	GA	EP
1	0.967453 (600 second)	0.967752 (1890 second)	0.970013 (1325 second)
2	0.960007 (1973 second)	-----	0.962356 (1526 second)
3	-----	-----	0.962865 (2097 second)
4	-----	-----	-----
5	0.966293 (1987 second)	0.960089 (2958 second)	0.974821 (1705 second)
6	0.960000 (2400 second)	0.960000 (2400 second)	0.964892 (2400 second)
7	-----	-----	0.964583 (2400 second)
8	0.978432 (2024 second)	0.972371 (2234 second)	0.980000 (1498 second)
9	0.97 (2084 second)	0.967128 (2400 second)	0.976347 (1953 second)
10	0.968919 (1497 second)	0.967593 (2400 second)	0.971642 (1500 second)
11	0.965989 (1662 second)	0.963572 (2400 second)	0.972319 (1849 second)
12	0.972551 (1500 second)	0.975619 (2400 second)	0.978699 (1156 second)
13	0.960014 (2084 second)	-----	0.963728 (1997 second)
14	-----	-----	-----
15	0.978462 (2095 second)	0.977954 (2713 second)	0.980027 (1699 second)
16	0.969187 (1359 second)	0.967232 (2785 second)	0.975831 (1872 second)
17	0.965017 (1311 second)	0.96 (2174 second)	0.970002 (2150 second)
18	0.967719 (1138 second)	0.968723 (2400 second)	0.973368 (1877 second)
19	-----	-----	-----
20	0.968539 (1502 second)	0.968971 (2400 second)	0.962219 (600 second)

- [1] J. L. M. Venselaar, D. Baltas, P. Hoskin, A. S. Meigooni, Introduction and Innovations in Brachytherapy, in: Comprehensive Brachytherapy, Imaging in Medical Diagnosis and Therapy, Taylor & Francis, 2012, pp. 3–8. doi: 10.1201/b13075-3.
- [2] A. M. Dinkla, R. van der Laarse, E. Kaljouw, B. R. Pieters, K. Koedoorder, N. van Wieringen, A. Bel, A comparison of inverse optimization algorithms for HDR/PDR prostate brachytherapy treatment planning, *Brachytherapy* 14 (2) (2015) 279–288. doi:10.1016/j.brachy.2014.09.006.
- [3] E. Lessard, J. Pouliot, Inverse planning anatomy-based dose optimization for HDR-brachytherapy of the prostate using fast simulated annealing algorithm and dedicated objective function, *Medical Physics* 28 (5) (2001) 773–779. doi:10.1118/1.1368127.
- [4] A. Karabis, S. Giannouli, D. Baltas, HIPO: A hybrid inverse treatment planning optimization algorithm in HDR brachytherapy, *Radiotherapy and Oncology* 76 (2005). doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140\(05\)81018-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140(05)81018-7).
- [5] R. Alterovitz, E. Lessard, J. Pouliot, I.-C. J. Hsu, J. F. O'Brien, K. Goldberg, Optimization of HDR brachytherapy dose distributions using linear programming with penalty costs., *Medical physics* 33 (11) (2006) 4012–9.
- [6] T. Siauw, A. Cunha, A. Atamtürk, I.-C. Hsu, J. Pouliot, K. Goldberg, IPIP: A new approach to inverse planning for HDR brachytherapy by directly optimizing dosimetric indices, *Medical Physics* 38 (7) (2011) 4045–4051. doi:10.1118/1.3598437.
- [7] B. L. Gorissen, D. den Hertog, A. L. Hoffmann, Mixed integer programming improves comprehensibility and plan quality in inverse optimization of prostate HDR brachytherapy, *Physics in Medicine and Biology* 58 (4) (2013) 1041–1057. doi: 10.1088/0031-9155/58/4/1041.
- [8] L. De Boeck, J. Beliën, W. Egyed, Dose optimization in high-dose-rate brachytherapy: A literature review of quantitative models from 1990 to 2010, *Operations Research for Health Care* 3 (2) (2014) 80–90. doi:10.1016/j.orhc.2013.12.004.
- [9] R. van der Laarse, P. A. N. Bosman, Dose optimization, in: D. Y. Song, B. R. Pieters, K. Tanderup (Eds.), *Emerging Technologies in Brachytherapy*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 2017, Ch. 6, pp. 79–98.
- [10] M. Lahanas, D. Baltas, N. Zamboglou, A hybrid evolutionary algorithm for multi-objective anatomy-based dose optimization in high-dose-rate brachytherapy, *Physics in Medicine and Biology* 48 (3) (2003) 399.
- [11] K. Deb, *Multi-Objective Optimization Using Evolutionary Algorithms*, John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- [12] M. Lahanas, D. Baltas, N. Zamboglou, Anatomy-based three-dimensional dose optimization in brachytherapy using multiobjective genetic algorithms, *Medical Physics* 26 (9) (1999) 1904–1918. doi:10.1118/1.598697.
- [13] M. Lahanas, N. Milickovic, D. Baltas, N. Zamboglou, Application of multiobjective evolutionary algorithms for dose optimization problems in brachytherapy, in: E. Zitzler, L. Thiele, K. Deb, C. A. Coello Coello, D. Corne (Eds.), *Evolutionary Multi-Criterion Optimization: First International Conference, EMO 2001 Zurich, Switzerland, March 7–9, 2001. Proceedings*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2001, pp. 574–587. doi: 10.1007/3-540-44719-9_40.
- [14] K. Deb, A. Pratap, S. Agarwal, T. Meyarivan, A fast and elitist multiobjective genetic algorithm: NSGA-II, IEEE Transactions on Evolutionary Computation 6 (2) (2002) 182–197. doi:10.1109/4235.996017.
- [15] A. Bouter, N. H. Luong, C. Witteveen, T. Alderliesten, P. A. N. Bosman, The multi-objective real-valued gene-pool optimal mixing evolutionary algorithm, in: *GECCO '17: Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference*, ACM, New York, NY, USA, 2017, pp. 537–544. doi:10.1145/3071178.3071274.
- [16] D. Thierens, P. A. N. Bosman, Optimal mixing evolutionary algorithms, in: *GECCO '11: Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference*, ACM, New York, NY, USA, 2011, pp. 617–624. doi:10.1145/2001576.2001661.
- [17] A. Bouter, T. Alderliesten, C. Witteveen, P. A. N. Bosman, Exploiting linkage information in real-valued optimization with the real-valued gene-pool optimal mixing evolutionary algorithm, in: *GECCO '17: Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference*, ACM, New York, NY, USA, 2017, pp. 705–712. doi:10.1145/3071178.3071272.
- [18] N. H. Luong, A. Bouter, M. C. van der Meer, Y. Niatsetski, C. Witteveen, A. Bel, T. Alderliesten, P. A. N.

Bosman, Efficient, effective, and insightful tackling of the high-dose-rate brachytherapy treatment planning problem for prostate cancer using evolutionary multi-objective optimization algorithms, in: Genetic and Evolutionary Computation Conference, GECCO Companion '17, Berlin, Germany, July 15-19, 2017, ACM, New York, NY, USA, 2017, pp. 1372–1379. doi:10.1145/3067695.3082491.

[19] P. A. N. Bosman, The anticipated mean shift and cluster registration in mixture-based edas for multi-objective optimization, in: GECCO '10: Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference, ACM, New York, NY, USA, 2010, pp. 351–358. doi:10.1145/1830483.1830549.

[20] Q. Zhang, H. Li, MOEA/D: A multiobjective evolutionary algorithm based on decomposition, IEEE Trans. Evolutionary Computation 11 (6) (2007) 712–731. doi:10.1109/TEVC.2007.892759.

[21] P. J. Hoskin, A. Colombo, A. Henry, P. Niehoff, T. P. Hellebust, F. A. Siebert, G. Kovacs, GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update, Radiotherapy and Oncology 107 (3) (2013) 325–332. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.002>.