

## بهینه‌سازی مکان چشمه‌های براکی تراپی در دو و سه بعد با کاربست الگوریتم ژنتیک

علی‌اصغر مولوی<sup>۱\*</sup>، محمود زبینه گرجی<sup>۳</sup>، سعید محمدی<sup>۴</sup> و هادی صدوقی یزدی<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، خراسان رضوی، ایران.

<sup>۲</sup> مرکز بین‌المللی فیزیک نظری عبدالسلام، تریست، ایتالیا.

<sup>۳</sup> مرکز تحصیلات تکمیلی دانشگاه پیام نور تهران، تهران، ایران.

<sup>۴</sup> گروه فیزیک، دانشگاه پیام نور مشهد، مشهد، خراسان رضوی، ایران.

<sup>۵</sup> گروه کامپیوتر، دانشکده علوم پایه، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، خراسان رضوی، ایران.

\* خراسان رضوی، سبزوار، شهرک توحید، دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک، کد پستی: ۹۶۱۷۹-۷۶۴۸۷

پست الکترونیکی: amowlavi@hsu.ac.ir

### چکیده

بهینه‌سازی در روش پرتودرمانی براکی تراپی، یکی از موضوعات مهم و جذاب فیزیک پزشکی است. در این تحقیق، یک گند کامپیوتری برای الگوریتم ژنتیک به کمک نرم‌افزار متلب برای بهینه‌سازی نوشته شده است که مناسب‌ترین مکان‌های چشمه براکی تراپی به همراه بهینه مقدار یک پارامتر وزنی را تعیین می‌کند. این پارامتر وزنی مربوط به فعالیت چشمه‌های براکی تراپی کاشتنی مثل ید-۱۲۵ است یا مدت زمان تابش‌دهی چشمه در هر مکان، برای چشمه‌های براکی تراپی پس-بارگذاری مثل ایریدیم-۱۹۲ است. کد را برای چند شکل اختیاری تومور در فضاها دو بعدی و سه بعدی به کار برده و مناسب‌ترین مکان‌های قرار گرفتن دانه چشمه‌های براکی تراپی  $I^{125}$  و فعالیت هر یک پیدا شده است. برای هر تومور مورد نظر، بهینه‌سازی به گونه‌ای انجام شده که نقاط واقع بر لبه مرز، در حالت دو بعدی یا نقاط روی سطح در حالت سه بعدی، دز معین را داشته و همه نقاط درون تومور، دزی بیشتر یا برابر با دز تعیین شده روی سطح یا نقاط واقع در مرز را داشته باشند. نتایج منحنی‌های هم‌دز نشان می‌دهد که بهینه‌سازی در حد بسیار مطلوبی انجام شده است.

**کلیدواژگان:** الگوریتم ژنتیک، بهینه‌سازی، چشمه براکی تراپی ید-۱۲۵، منحنی‌های هم‌دز.

### ۱. مقدمه

رادیویوتوپ‌های گسیلنده بتا نظیر  $^{32}P$  و  $^{188}W/^{188}Re$  استفاده می‌شود [۱]. برای رسیدن به یک نتیجه مناسب درمان، عواملی نظیر تعداد دانه‌های چشمه و محل قرار گرفتن آن‌ها در درون تومور، بسیار مهم است؛ زیرا محاسبه دقیق توزیع دز در داخل تومور، اهمیت ویژه‌ای برای فرایند پرتودرمانی دارد [۱-۷]. تاکنون تلاش‌ها و تحقیقات زیادی برای بهینه‌سازی این روش پرتودرمانی انجام شده است [۸-۱۷].

Shwetha و همکارانش توزیع دز به‌دست‌آمده با بهینه‌سازی هندسی و بهینه‌سازی حجم در براکی تراپی را مقایسه کرده‌اند [۱۶]. Alterovitz همراه همکارانش

سالانه حدود ۱۲ میلیون نفر در جهان مبتلا به سرطان تشخیص داده می‌شوند که برحسب نوع سرطان و مرحله تشخیص آن، به روش‌های مختلف بهبود یا درمان آن‌ها انجام می‌شود. رادیوتراپی یکی از شایع‌ترین روش‌های درمان سرطان، همراه با جراحی و شیمی‌درمانی است. یکی از مهم‌ترین روش‌های رادیوتراپی برای درمان تومورهای بدخیم، استفاده از پرتوهای نزدیک یا براکی تراپی است. در این روش، چشمه پرتوزا در مجاور یا درون تومور قرار می‌گیرد. در این شیوه درمانی، از ایزوتوپ‌های گسیل‌کننده گامای کم‌انرژی نظیر  $^{103}Pd$  و  $^{192}Ir$  و  $^{125}I$ ، همچنین از

### ۳. محاسبه دز

کُد کامپیوتری نوشته شده در این تحقیق را می توان برای هر نوع چشمه براکی تراپی به کار برد و چون محاسبات بهینه سازی بر اساس شرایطی روی توزیع دز است، پارامترهایی دزسنجی چشمه جزو ورودی های کُد است. تغییرات آهنگ دز در یک فاصله  $r$  از مرکز چشمه نقطه ای را بر اساس دستور کار AAPM<sup>۳</sup> می توان از رابطه زیر محاسبه کرد:

$$\dot{D}(r) = \frac{s_k \Lambda}{r^2} g(r) \phi_{an} \quad (1)$$

که در آن،  $\dot{D}(r)$  آهنگ دز بر حسب  $(cGy h^{-1})$  و  $s_k$  ثابت آهنگ دز که عبارت است از نسبت آهنگ دز در آب و در فاصله یک متری روی محور عمود بر چشمه، به شدت گرمای هوا با یکای  $(1u = 1\mu Gy m^2 h^{-1})$ .  $r$  فاصله از مرکز چشمه با یکای سانتی متر و  $g(r)$  تابع دز شعاعی و  $\phi_{an}$  تابع ناهمسانگردی دز است [۶]. در این تحقیق، از یک چشمه ید-۱۲۵ استفاده شده که برای آن  $\Lambda = 0.88 cGy h^{-1} u^{-1}$  و  $\phi_{an} = 0.993$  و  $s_k = 1u^{-1}$  بوده است. تابع توزیع دز شعاعی آن به روش مونت کارلو محاسبه شده و چون برای بهینه سازی، نیاز به شکل تحلیلی آن بود، در یک تابع چند جمله ای درجه پنج زیر برازش شده است:

$$g(r) = a_0 + a_1 r + a_2 r^2 + a_3 r^3 + a_4 r^4 + a_5 r^5 \quad (2)$$

که در آن، مقادیر ضرایب با حداکثر دو درصد خطا عبارت اند از:

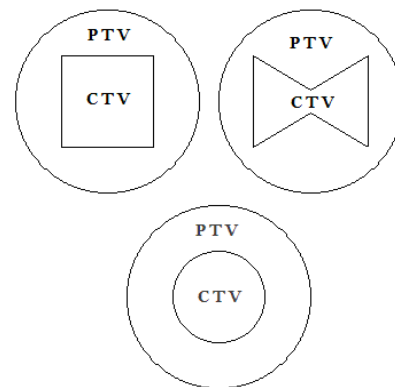
$$\begin{cases} a_0 = 1.01376 \\ a_1 = 0.122747 \\ a_2 = 20.173025 \\ a_3 = 0.0402378 \\ a_4 = 20.00385227 \\ a_5 = 0.000134283 \end{cases}$$

مطابق شکل (۲)، دز ناشی از هر دانه چشمه را در محل پیکسل (ij) محاسبه و سپس مقادیر به دست آمده را با هم جمع کنیم تا مقدار کل دز در هر نقطه به دست آید. از طرفی، چون دو متغیر مکان و پارامتر وزنی متناظر با مدت زمان باقی ماندن چشمه در یک محل یا فعالیت آن، برای محاسبه دز کل اهمیت دارد، یک ضریب وزنی  $w$  را به عنوان پارامتر وزنی در نظر

بهینه سازی توزیع دز براکی تراپی با استفاده از برنامه نویسی خطی را برای چشمه های با آهنگ دز بالا را انجام داده اند [۱۷]. اخیراً در مرکز مدل سازی و شبیه سازی بروکسل بلژیک، De Boeck و همکارانش مرور مفصلی بر روش های بهینه سازی دز در براکی تراپی با آهنگ دز بالا منتشر کرده اند [۱۸]. در این مقاله نیز، بهینه سازی مکان های چشمه براکی تراپی به همراه بهینه مقدار یک پارامتر وزنی مرتبط با فعالیت یا زمان تابش دهی را به کمک الگوریتم ژنتیک با نرم افزار متلب ارائه شده است.

### ۲. مواد و روش ها

شکل تومور: در مرحله اول این پژوهش، مطابق شکل (۱) تصاویری به ابعاد  $202 \times 202$  پیکسل آماده شد و در داخل آن ها دایره ای رسم شده است که مرز حجم هدف برنامه ریزی شده برای درمان یا PTV<sup>۱</sup> را مشخص کند، سپس تصویری به عنوان تومور فرضی به شکل های ساده دایره، مربع و پروانه در داخل آن رسم شد که حجم محدوده هدف کلینیکی یا CTV<sup>۲</sup> را مشخص کند. هدف این است که بتوانیم مناسب ترین مکانی را در درون CTV برای دانه چشمه ها پیدا کنیم که بیشتر نقاط واقع بر روی لبه تومور دز معین را داشته باشند. به عبارتی دیگر، همه نقاط درون تومور فرضی، دزی بیشتر از دز معین شده برای نقاط مرزی را داشته باشند.



شکل ۱: طرح واره تصویر دوبعدی سه تومور فرضی

برای رسیدن به این هدف با خواندن هر یک از تصاویر با متلب، مختصات هر پیکسل داخل CTV را مشخص کرده تا الگوریتم ژنتیک بتواند با استفاده از این نقاط بهینه، مکان چشمه های رادیواکتیو ید-۱۲۵ با نیمه عمر  $59/6$  روز را تعیین کند.

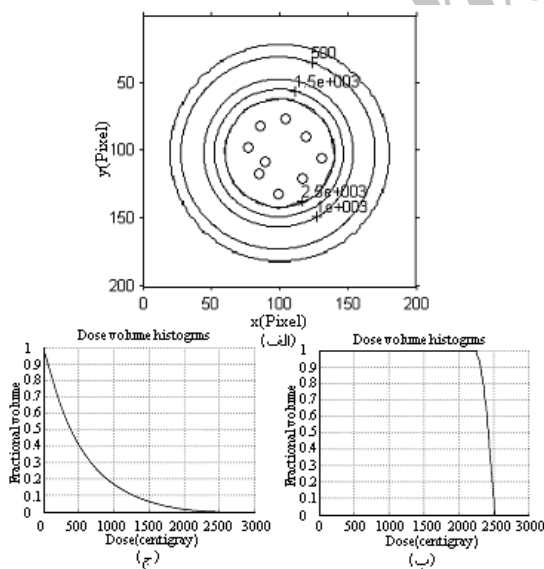
1. Planning Target Volume
2. Clinical Target Volume

3. American association of physicists in medicine

به‌دست آمد که در بخش بعدی گزارش شده‌اند.

### ۵. بحث و نتایج

بعد از نوشتن کد الگوریتم ژنتیک، آن را برای چند وضعیت دو بعدی شکل (۱) به‌کار برده‌ایم و بهینه وضعیت چشمه‌ها را نیز به‌همراه منحنی‌های هم‌دز مربوط به‌دست آورده‌ایم. دز در مرز ناحیه CTV را می‌توان هر مقدار دلخواه در نظر گرفت که ما در این محاسبات، مقدار ۲۰۰۰ سانتی‌گری را انتخاب کرده‌ایم. برای وضعیت دایره‌ای ناحیه CTV منحنی‌های هم‌دز و هیستوگرام حجمی دز برای دو ناحیه CTV و PTV در شکل (۳) نشان داده شده است. به‌وضوح دیده می‌شود که تمامی حجم تومور، دز مورد نظر را دریافت کرده و در خارج آن دز به‌سرعت کاهش یافته است. در شکل‌های (۴) و (۵) همین نمودارها برای وضعیت‌های مربعی و پروانه‌ای ناحیه CTV ارائه شده است. از مقایسه این سه وضعیت، به‌خوبی دیده می‌شود که به‌سبب گوشه‌های تیز در دو شکل مربعی و پروانه‌ای، نمودارهای هیستوگرام حجمی دز با وضعیت دایره‌ای فرق دارد و با شیب کمتری نزول کرده‌اند. همچنین بهینه پارامترهای مکانی و وزنی هر یک از این سه شکل در جدول (۱) درج شده است. نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهد که منحنی‌های هم‌دز خیلی به نقاط مرزی و سطح تومورها نزدیک شده‌اند؛ یعنی مطابقت بسیار خوب با اهداف این تحقیق دارد.

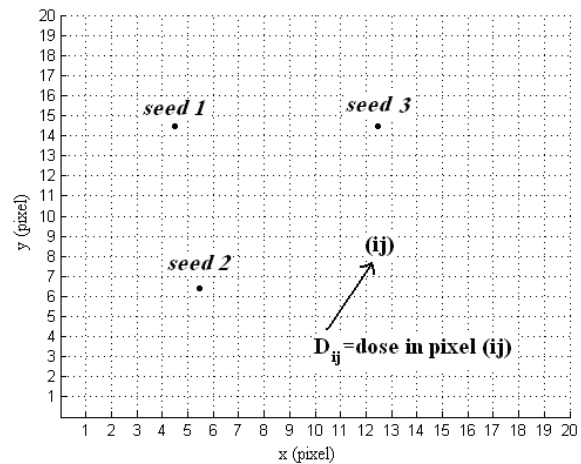


شکل ۳: برای وضعیت دایره‌ای ناحیه CTV: (الف) منحنی‌های هم‌دز (دایره‌های توخالی محل قرار گرفتن چشمه‌ها را نشان می‌دهند)؛ (ب) منحنی هیستوگرام حجمی دز برای ناحیه CTV و (ج) منحنی هیستوگرام حجمی دز برای ناحیه بین PTV و CTV

می‌گیریم. در این صورت، در محل پیکسل (ij) دز عبارت است از:

$$D_{ij} = \sum_{k=1}^9 w_k d_{ij}^k \quad (3)$$

که در آن،  $d_{ij}^k$  دز چشمه k ام در محل پیکسل (ij) و  $D_{ij}$  کل دز ناشی از همه چشمه‌ها در محل همان پیکسل است.



شکل ۴: طرح‌واره قرار گرفتن چشمه‌ها درون تومور برای محاسبه مقدار دز در هر نقطه را نشان می‌دهد.

### ۴. الگوریتم ژنتیک

برای وضعیت دو بعدی، اگر k تعداد چشمه‌های براکی تراپی باشد، هنگام استفاده از الگوریتم ژنتیک یک بردار با ۳k متغیر را در نظر می‌گیریم که k متغیر اول آن مربوط به مختصات X چشمه‌ها و k متغیر بعدی مربوط به متغیر Y چشمه‌ها و k متغیر آخر در فضای دوبعدی مربوط به متغیر وزنی W مربوط به مدت زمان باقی ماندن چشمه در یک محل یا فعالیت چشمه‌هاست؛ اما در فضای سه بعدی، مقدار وزنی همه چشمه را یکسان و برابر یک در نظر گرفته‌ایم. در این صورت، k متغیر آخر مربوط به متغیر Z چشمه‌ها است. به این ترتیب، هر کروموزوم از سه بخش ساخته می‌شود که هر بخش آن دارای k ژن است و شکل کلی آن در فضای دو بعدی به صورت زیر است:

$$C = (x_1 + x_2, \dots, x_k + y_1 + y_2, \dots, y_k + w_1 + w_2, \dots, w_k) \quad (4)$$

در فضای سه‌بعدی که مقدار تابع وزنی را برابر یک فرض

کرده‌ایم، به‌صورت زیر است:

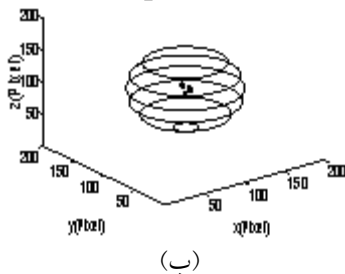
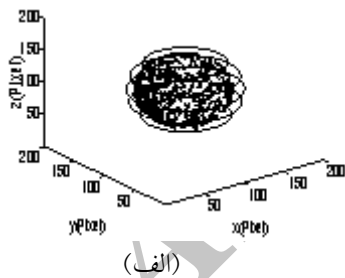
$$C = (x_1 + x_2, \dots, x_k + y_1 + y_2, \dots, y_k + z_1 + z_2, \dots, z_k) \quad (5)$$

با انتخاب مناسب پارامترهای مورد نیاز و اجرای کد الگوریتم ژنتیک، نتایج حاصل از این بهینه‌سازی برای تومورهای فرضی

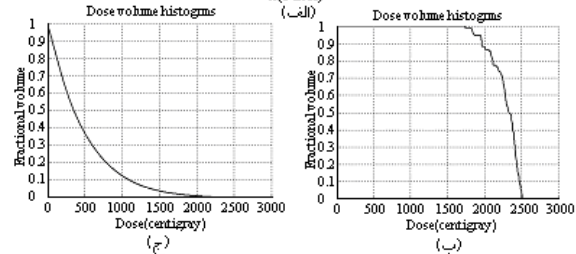
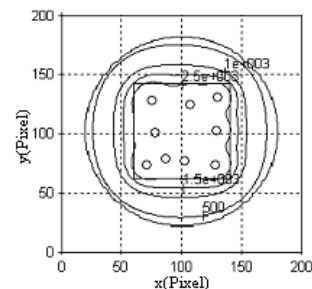
جدول 1: بهینه مختصات چشمه‌ها و تابع وزنی مربوط به آن‌ها برای سه شکل دو بعدی (مختصات مکانی برحسب پیکسل است).

شکل دایره			شکل مربع			شکل پروانه ای		
X	Y	W	X	Y	W	X	Y	W
121	117	0/1336	125	107	0/1609	125	60	0/0736
77	104	0/0899	77	103	0/1012	105	129	0/0722
108	89	0/1486	79	87	0/0732	128	142	0/0477
90	119	0/1763	74	128	0/1114	101	127	0/2056
117	85	0/1657	131	130	0/0766	101	73	0/1259
82	86	0/1150	103	129	0/0749	105	129	0/1066
98	77	0/1087	101	78	0/1572	80	60	0/0832
132	99	0/0343	128	75	0/1589	79	140	0/0737
106	131	0/0278	74	71	0/0857	103	73	0/2114

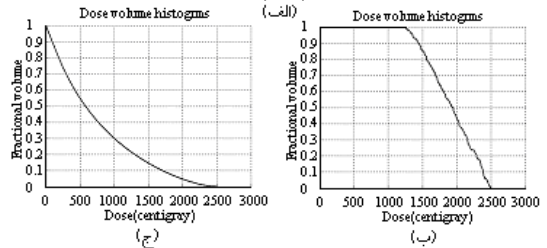
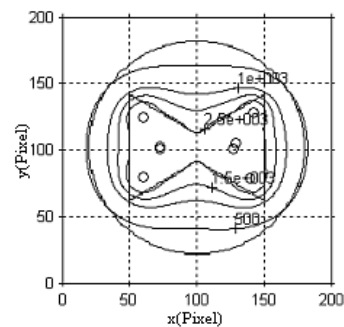
برای موارد سه بعدی، پارامتر وزنی ثابت فرض شده است و به جای آن مؤلفه Z چشمه در فرایند بهینه‌سازی تعیین شده است. گد برای کره‌هایی با شعاع 50، 75 و 90 پیکسل و یک بیضی گون با قطرهای  $a=60$  و  $b=80$  و  $c=100$  پیکسل به کار برده‌ایم که نتایج بهینه‌سازی برای آن‌ها در شکل‌های 6 تا 8 و جدول 2 تا 4 ارائه شده است. از نمودارها به خوبی مشاهده می‌شود که منحنی‌های هم‌دز با دز معین در مرز، بر سطح مرز منطبق شده‌اند که حاکی از عملکرد مناسب گد در بهینه‌سازی است.



شکل 6: منحنی‌های هم‌دز 3 چشمه درون کره‌ای با شعاع 50 پیکسل، مرکز کره (100, 100, 100) است.



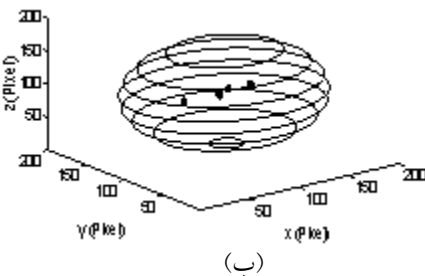
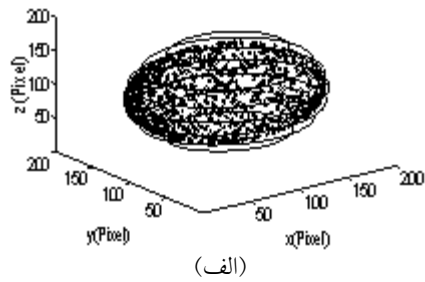
شکل 4: برای وضعیت مربعی ناحیه CTV (الف) منحنی‌های هم‌دز (دایره‌های توخالی محل قرار گرفتن چشمه‌ها را نشان می‌دهند)؛ (ب) منحنی هیستوگرام حجمی دز برای ناحیه CTV و (ج) منحنی هیستوگرام حجمی دز برای ناحیه بین PTV و CTV



شکل 5: برای وضعیت پروانه‌ای ناحیه CTV (الف) منحنی‌های هم‌دز (دایره‌های توخالی محل قرار گرفتن چشمه‌ها را نشان می‌دهند)؛ (ب) منحنی هیستوگرام حجمی دز برای ناحیه CTV و (ج) منحنی هیستوگرام حجمی دز برای ناحیه بین PTV و CTV

جدول ۴: بهینه مختصات چشمه‌ها درون کره‌ای با شعاع ۹۰ پیکسل

X	Y	Z
۱۰۶	۱۰۲	۱۰۲
۹۵	۹۹	۹۷
۶۱	۱۰۱	۱۰۰
۱۲۸	۱۰۲	۱۰۱
۹۳	۹۷	۱۰۲
۱۲۹	۱۰۰	۹۸



شکل ۸: منحنی‌های هم‌دز ۶ چشمه درون بیضی گون

جدول ۵: بهینه مختصات چشمه‌ها درون کره‌ای با شعاع ۵۰ پیکسل

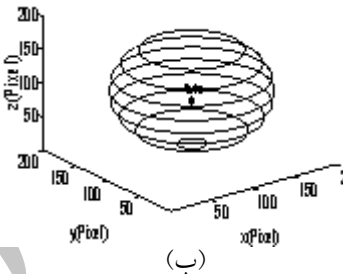
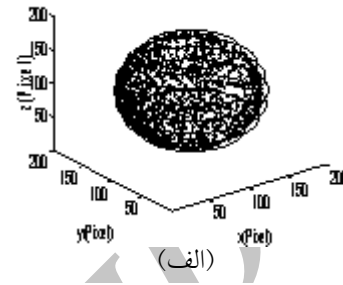
X	Y	Z
۱۱۱	۹۸	۹۹
۱۰۲	۹۳	۱۰۶
۱۰۲	۱۰۰	۸۶
۱۰۰	۱۰۲	۱۰۱
۹۷	۹۷	۱۰۴
۱۰۲	۱۰۷	۱۰۲

### ۶. نتیجه‌گیری

ما در این تحقیق، کد الگوریتم ژنتیک را برای یافتن مناسب‌ترین مکان برای چشمه‌های براکی تراپی ی‌د-۱۲۵ به‌کار برده‌ایم تا در روی سطح تومورهای فرضی و در روی نقاط مرزی تومور در فضای دوبعدی دزی نزدیک به دز تجویز شده را داشته باشند. به عبارتی دیگر، همهٔ نقاط درون سطح یا حجم داخل تومور دزی بیشتر از دز تجویز شدهٔ معین را داشته باشند. کُد را برای سه وضعیت دوبعدی و چهار وضعیت سه‌بعدی به‌کار برده‌ایم. نتایج به‌دست‌آمده نشان می‌دهد که الگوریتم ژنتیک برای بهینه‌سازی طراحی درمان در

جدول ۲: بهینه مختصات چشمه‌ها درون کره‌ای با شعاع ۵۰ پیکسل

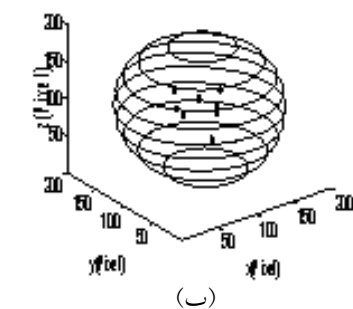
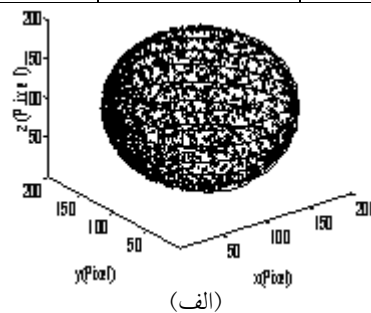
X	Y	Z
۱۲۴	۹۵	۱۱۷
۱۰۱	۱۰۱	۱۱۱
۷۹	۱۱۲	۱۰۰
۱۲۳	۹۸	۸۶
۱۰۳	۸۲	۶۴
۱۰۵	۷۶	۱۱۳
۷۲	۹۰	۱۰۵
۱۰۳	۱۴۶	۱۰۱



شکل ۷: منحنی‌های هم‌دز ۶ چشمه درون کره‌ای با شعاع ۷۵ پیکسل، مرکز کره (۱۰۰،۱۰۰،۱۰۰) است.

جدول ۳: بهینه مختصات چشمه‌ها درون کره‌ای با شعاع ۷۵ پیکسل

X	Y	Z
۱۰۰	۱۰۳	۱۰۵
۹۸	۹۶	۹۵
۱۰۸	۱۰۱	۹۸



شکل ۸: منحنی‌های هم‌دز ۸ چشمه درون کره‌ای با شعاع ۹۰ پیکسل، مرکز کره (۱۰۰،۱۰۰،۱۰۰) است.

که پارامتر وزنی متناظر با مدت زمان باقی ماندن چشمه در یک محل یا فعالیت آن را برای حالت سه بعدی نیز اعمال کنیم.

برای تریابی، هم در فضای دوبعدی و هم در فضای سه بعدی برای هر شکل خاصی، قابل استفاده است. در گام بعدی، در نظر داریم

## ۷. مراجع

- [1] Häfeli U. O., Roberts W. K., Meier D. S. et al., "Dosimetry of a W-188/Re-188 beta line source for endovascular brachytherapy" *Medical Physics*, Vol. 27, No. 4, 2000, pp. 668-675.
- [2] Udale-Smith M., "Monte Carlo calculations of electron beam parameters for three Philips linear accelerators", *Physics in Medicine & Biology*, Vol. 37, No. 1, 1992, pp. 85-105.
- [3] Karaikos P., Angelopoulos A., Baras P., Rozaki-Mavrouli H., Sandilos P., et al., "Dose rate calculations around  $^{192}\text{Ir}$  brachytherapy sources using a Sievert integration model", *Physics in Medicine & Biology*, Vol. 45, No. 2, 2000, pp. 383-398.
- [4] Gifford K. A., Mourtada F., Cho S. H., Lawyer A., Horton J. L., "Monte Carlo calculations of the dose distribution around a commercial gynecologic tandem applicator", *Radiother Oncol*, Vol. 77, No. 2, 2005, pp. 210-215.
- [5] Mowlavi A. A., Cupardo F., Severgnini M., "Monte Carlo and experimental relative dose determination for an Ir-192 source in water phantom", *Iranian Journal of Radiation Research*, Vol. 6, No. 1, 2008, pp. 37-42.
- [6] Ling C. C., Schell M. C., Yorke E. D., Palos B. B., Kubiatowicz D. O., "Two-dimensional dose distribution of  $^{125}\text{I}$  seeds", *Medical Physics*, Vol. 12, No. 5, 1985, pp. 652-655.
- [7] Singh V., Mukherjee L., Xu J., Hoffmann K. R., Dinu P. M., Podgorsak M., "Brachytherapy seed localization using geometric and linear programming techniques", *IEEE Transactions of Medical Imaging*, Vol. 26, No. 9, 2007, pp. 1291-304.
- [8] AAPM Report No. 21, "Recommendations of AAPM Task Group 32: Specification of Brachytherapy Source Strength", New York: American Institute of Physics, 1987.
- [9] Williamson J. F., Thomadsen B. R., Nath R., editors, "Brachytherapy Physics", Medical Physics Publishing, Madison WI, 1995.
- [10] Nath R., Anderson L. L., Luxton G., Weaver K. A., Williamson J. F., Meigooni A.S., "Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43", *Medical Physics*, Vol. 22, No. 2, 1995, pp. 209-234.
- [11] Meyer R. R., D'Souza W. D., Ferris M. C., Thomadsen B. R., "MIP models and BB strategies in brachytherapy treatment optimization", *Journal of Global Optimization*, Vol. 25, No. 1, 2003, pp. 23-42.
- [12] Kolkman-Deurloo I. K. K., Visser A. G., Niël C. G., Driver N., Levendag P.C., "Optimization of interstitial volume implants", *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 31, No. 3, 1994, pp. 229-239.
- [13] Saw C. B., Suntharalingam N. "Quantitative assessment of interstitial implants", *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 20, No. 1, 1991, pp. 135-39.
- [14] Morton G. C., Sankrecha R., Halina P., Loblaw A., "A comparison of anatomy-based inverse planning with simulated annealing and graphical optimization for high-dose-rate prostate brachytherapy", *Brachytherapy*, Vol. 7, No. 1, 2008, pp. 12-16.
- [15] Chaswal V., Yoo S., Thomadsen B. R., Henderson D. L., "Multi-species prostate implant treatment plans incorporating  $^{192}\text{Ir}$  and  $^{125}\text{I}$  using a Greedy Heuristic based 3D optimization algorithm", *Medical Physics*, Vol. 34, No. 2, 2007, pp. 436-44.
- [16] Shwetha B., Ravikumar M., Katke A., Supe S. S., VenkataGiri G., Ramanand N., Pasha T., "Dosimetric comparison of various optimization techniques for high dose rate brachytherapy of interstitial cervix implants", *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, Vol. 11, No. 3, 2010, pp. 225-230.
- [17] Alterovitz R., Lessard E., Pouliot J., Hsu I. C. J., O'Brien J. F., Goldberg K., "Optimization of HDR brachytherapy dose distributions using linear programming with penalty costs", *Medical Physics*, Vol. 33, No. 11, 2006, pp. 4012-4019.
- [18] De Boeck L., Beliën J., Egyed W., "Center for Modeling and Simulation" , *HUBrussel, Brussels, Belgium*, 2011, Available online at: <https://lirias.hubrussel.be/bitstream/123456789/5208/1/11HRP32.pdf>