# PCR, Tropical Arithmetic, and Group Testing

Hsin-Po Wang with Ryan Gabrys and Alexander Vardy

Department of Electrical and Computer Engineering, University of California San Diego

2022/05/23 NTU GICE Seminar

To be in ISIT 2022. Slides at http://h-p.wang/ntu. Preprint at abs/2201.05440

# 動機

#### 大目標是篩檢 Covid

抗原、抗體 = 便宜但不準

PCR (Polymerase Chain Reaction 聚合酶連鎖反應) = 準但貴而且可以追蹤新變種 (alpha/delta/omicron/...)

大目標是篩檢 Covid

抗原、抗體 = 便宜但不準

PCR (Polymerase Chain Reaction 聚合酶連鎖反應) = 準但貴而且可以追蹤新變種 (alpha/delta/omicron/...)

大目標是篩檢 Covid

抗原、抗體 = 便宜但不準

PCR (Polymerase Chain Reaction 聚合酶連鎖反應) = 準但貴而且可以追蹤新變種 (alpha/delta/omicron/...)

#### 大目標是篩檢 Covid

抗原、抗體 = 便宜但不準

PCR (Polymerase Chain Reaction 聚合酶連鎖反應) = 準但貴 |而且可以追蹤新變種 (alpha/delta/omicron/...)

其他人的 Group Testing 方法(如 Quantitative GT 跟 Semi-Quantitative GT)

我們提出的 Group Testing 方法(叫做 Tropical GT)

PCR 機器基本上是一個三溫暖機,有冷、溫、熱三種溫度

冷 = Annealing:引子(primer)跟聚合酶(polymerase)會黏到單股 DNA 上

温 = Elongation:聚合酶會從引子開始,把單股 DNA 補完成雙股 DN.

熱 = Denaturation:一條雙股 DNA 分裂成兩條單股 DNA



PCR 機器基本上是一個三溫暖機,有冷、溫、熱三種溫度

冷 = Annealing:引子(primer)跟聚合酶(polymerase)會黏到單股 DNA 上

溫 = Elongation:聚合酶會從引子開始,把單股 DNA 補完成雙股 DNA

熱 = Denaturation: 一條雙股 DNA 分裂成兩條單股 DNA



PCR 機器基本上是一個三溫暖機,有冷、溫、熱三種溫度

冷 = Annealing:引子(primer)跟聚合酶(polymerase)會黏到單股 DNA 上

溫 = Elongation:聚合酶會從引子開始,把單股 DNA 補完成雙股 DNA

熱 = Denaturation: 一條雙股 DNA 分裂成兩條單股 DNA



# 偵測 DNA 的方法與 Ct 值的算法

在試管裡放入「喜歡黏在 DNA 上,且黏上去之後照紫外線會發出螢光」的分子



Ct 值就是值測到榮光之前「冷溫熱」循環了樂次



# 偵測 DNA 的方法與 Ct 值的算法

在試管裡放入「喜歡黏在 DNA 上,且黏上去之後照紫外線會發出螢光」的分子

DNA 數量

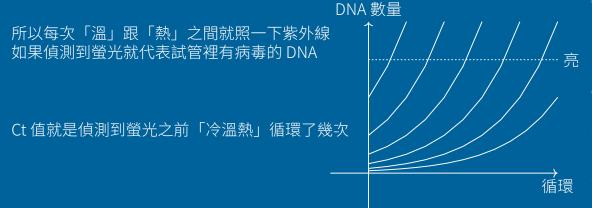
所以每次「溫」跟「熱」之間就照一下紫外線如果偵測到螢光就代表試管裡有病毒的 DNA

Ct 值就是偵測到螢光之前「冷溫熱」循環了幾次

循環

# 偵測 DNA 的方法與 Ct 值的算法

在試管裡放入「喜歡黏在 DNA 上,且黏上去之後照紫外線會發出螢光」的分子



# 問題

如何結合 GT 跟 Ct?

# 複習: Binary Group Testing (GT)

在回答問題之前,先複習一下最傳統的 Binary GT 概念 想像篩檢的結果只有 陰性 或 陽性

把五個人的唾液混在一起測一次 若陰性,則五個人皆陰性 若陽性,則至少有一個人是陽性,但你不知道是誰;故而這五個人要各自測一次

相較於每個人測一次 五個人測出來陰性的話節省了四次篩檢,陽性的話多花費了一次篩檢 如果陰性機率比陽性機率高很多,就有「賺到」

起源:[Dorfman 1943]。書:[Du–Hwang 1993]。上課講義:[Ngo–Rudra 2011]。 Survey paper:[Aldridge–Johnson–Scarlett 2019]

## 複習: Binary Group Testing (GT)

在回答問題之前,先複習一下最傳統的 Binary GT 概念 想像篩檢的結果只有 陰性 或 陽性

把五個人的唾液混在一起測一次 若陰性,則五個人皆陰性 若陽性,則至少有一個人是陽性,但你不知道是誰;故而這五個人要各自測一次

相較於每個人測一次 五個人測出來陰性的話節省了四次篩檢,陽性的話多花費了一次篩檢 如果陰性機率比陽性機率高很多,就有「賺到」

起源:[Dorfman 1943]。書:[Du-Hwang 1993]。上課講義:[Ngo-Rudra 2011]。 Survey paper:[Aldridge-Johnson-Scarlett 2019]

# 複習:Binary Group Testing (GT)

在回答問題之前,先複習一下最傳統的 Binary GT 概念 想像篩檢的結果只有 陰性 或 陽性

把五個人的唾液混在一起測一次 若陰性,則五個人皆陰性 若陽性,則至少有一個人是陽性,但你不知道是誰;故而這五個人要各自測一次

相較於每個人測一次 五個人測出來陰性的話節省了四次篩檢,陽性的話多花費了一次篩檢 如果陰性機率比陽性機率高很多,就有「賺到」

起源:[Dorfman 1943]。書:[Du–Hwang 1993]。上課講義:[Ngo–Rudra 2011]。 Survey paper:[Aldridge–Johnson–Scarlett 2019] 篩檢的結果同樣分成陰性或陽性或不確定 病人的數量小於L時結果為陰性,病人的數量大於U時結果為陽性

[Damaschke 2006] [Dyachkov 2013] [Cheraghchi 2013]

### 複習:Quantitative GT

你有一個 精密的電子秤 跟十袋硬幣,每袋有數千個硬幣 真幣每個重 5 g,假幣每個重 4.999 g 最多有一袋是假幣(是的話,則整袋都是假幣)

#### 一個例子:

從第一袋硬幣裡抓一個,從第二袋硬幣裡抓兩個,依此類推 把這 55 個硬幣拿去電子秤上秤 秤出來是 275 g 就沒有假幣 比 275 g 少的話,少多少 mg 就代表第幾堆是假幣

另一個名字是 Coin-Weighing Problem [Hwang 1987] [Guy–Nowakowski 1995] [Bshouty 2009]

### 複習:Quantitative GT

你有一個 精密的電子秤 跟十袋硬幣,每袋有數千個硬幣 真幣每個重 5 g,假幣每個重 4.999 g 最多有一袋是假幣(是的話,則整袋都是假幣)

#### 一個例子:

從第一袋硬幣裡抓一個,從第二袋硬幣裡抓兩個,依此類推 把這 55 個硬幣拿去電子秤上秤 秤出來是 275 g 就沒有假幣 比 275 g 少的話,少多少 mg 就代表第幾堆是假幣

另一個名字是 Coin-Weighing Problem [Hwang 1987] [Guy–Nowakowski 1995] [Bshouty 2009] |

### 複習:Quantitative GT

你有一個 精密的電子秤 跟十袋硬幣,每袋有數千個硬幣 真幣每個重 5 g,假幣每個重 4.999 g 最多有一袋是假幣(是的話,則整袋都是假幣)

#### 一個例子:

從第一袋硬幣裡抓一個,從第二袋硬幣裡抓兩個,依此類推 把這 55 個硬幣拿去電子秤上秤 秤出來是 275 g 就沒有假幣 比 275 g 少的話,少多少 mg 就代表第幾堆是假幣

另一個名字是 Coin-Weighing Problem [Hwang 1987] [Guy-Nowakowski 1995] [Bshouty 2009]

### 複習:Semi-Quantitative GT

你有一個 生鏽的彈簧秤,精確到 0.1 g

In general 這就是「刻度比較粗」的 Quantitative GT

[Emad–Milenkovic 2014] [Cheraghchi–Gabrys–Milenkovic 2021]

你有一個生鏽的彈簧秤,精確到 0.1 g

In general 這就是「刻度比較粗」的 Quantitative GT

[Emad-Milenkovic 2014] [Cheraghchi-Gabrys-Milenkovic 2021]

# 複習:Compressed Sensing

意思跟 Semi-Quantitative GT 差不多,看你從哪個科目來跟看你用「零壹矩陣」還是正常的矩陣跟矩陣乘法要不要換成「邏輯矩陣乘法」  $\bigvee_{i}(A_{ij} \wedge B_{jk})$ 

補充一點是 Compressed Sensing 人可能會喜歡 minimize |Ax – y|; + λ|x|<sub>1</sub>...

[Ghosh et al. 2021] [Shental et al. 2020] [Mutesa et al. 2021] 
Survey paper: [Aldridge–Ellis 2022] 
Survey paper: [Aldrid

台:[10.1109/TNSE.2021.3121709] [10.1155/2021/6636396] [10.1016/j.dam.2020.11.022

下面講為什麼這些 approaches 不見得適合 PCR.

# 複習:Compressed Sensing

意思跟 Semi-Quantitative GT 差不多,看你從哪個科目來 跟看你用「零壹矩陣」還是正常的矩陣 跟矩陣乘法要不要換成「邏輯矩陣乘法」  $\bigvee_i (A_{ij} \wedge B_{jk})$ 

補充一點是 Compressed Sensing 人可能會喜歡 minimize  $|Ax - y|_2^2 + \lambda |x|_1$ .

[Ghosh et al. 2021] [Shental et al. 2020] [Mutesa et al. 2021] 
Survey paper: [Aldridge–Ellis 2022]

台:[10.1109/TNSE.2021.3121709] [10.1155/2021/6636396] [10.1016/j.dam.2020.11.022]

下面講為什麼這些 approaches 不見得適合 PCR.

# 複習:Compressed Sensing

意思跟 Semi-Quantitative GT 差不多,看你從哪個科目來跟看你用「零壹矩陣」還是正常的矩陣 跟矩陣乘法要不要換成「邏輯矩陣乘法」  $\bigvee_i (A_{ii} \wedge B_{jk})$ 

補充一點是 Compressed Sensing 人可能會喜歡 minimize  $|A\mathbf{x} - \mathbf{y}|_2^2 + \lambda |\mathbf{x}|_1$ .

[Ghosh et al. 2021] [Shental et al. 2020] [Mutesa et al. 2021] ° Survey paper: [Aldridge–Ellis 2022] °

Survey paper:[Aldridge–Ellis 2022]。 台:[10.1109/TNSE.2021.3121709] [10.1155/2021/6636396] [10.1016/j.dam.2020.11.022]

下面講為什麼這些 approaches 不見得適合 PCR

# PCR 的精度問題

因為 DNA 可以無限複製,PCR 非常的靈敏,最低可以檢測到 100 copies/ml

但同時,PCR 的相對精度爛到,如果病毒數量差不到 兩倍,Ct 值就有可能一樣!

Wang-

### PCR 的精度問題

因為 DNA 可以無限複製,PCR 非常的靈敏,最低可以檢測到 100 copies/ml

但同時,PCR 的相對精度爛到,如果病毒數量差不到 兩倍,Ct 值就有可能一樣!

# 對數尺度的奧妙

疊加 50dB 跟 30dB 的白噪音,可得 50.043dB 的白噪音

混合等體積的 pH 1 跟 pH 3 的鹽酸溶液,等價於 pH 0.9957 稀釋兩倍

規模 9 的地震跟規模 8 的地震同時同地發生,與規模 9.009 相當

視星等1的天體跟視星等6的天體靠太近,變一顆視星等0.9892

# 真正的問題

如何理解對數尺度裡的「相加」?

# 用 Tropical Arithmetics 熱帶算術!

Tropical Arithmetic 的規則如下: domain 是實數跟正無限大: ℝ ∪ {∞}

熱帶加法: $x \oplus y := \min(x,y)$ 

熱帶乘法: $x \odot y := x + y$ 

叫熱帶是因為巴西的數學家先開始研究的

提示:想成對數  $2^{-x} + 2^{-y} \approx 2^{-\min(x,y)}$   $2^{-x} \cdot 2^{-y} \approx 2^{-(x+y)}$ 



Tropical Arithmetic 的規則如下: domain 是實數跟正無限大: ℝ ∪ {∞}

熱帶加法:  $x \oplus y := \min(x,y)$ 

熱帶乘法: $x \odot y := x + y$ 

叫熱帶是因為巴西的數學家先開始研究的

提示:想成對數 2<sup>-x</sup> + 2<sup>-y</sup> ≈ 2<sup>- min(x,y)</sup> 2<sup>-x</sup> · 2<sup>-y</sup> ≈ 2<sup>-(x+y)</sup>



Tropical Arithmetic 的規則如下: domain 是實數跟正無限大: ℝ ∪ {∞}

熱帶加法:  $x \oplus y := \min(x,y)$ 熱帶乘法: $x \odot y := x + y$ 

叫熱帶是因為巴西的數學家先開始研究的

提示:想成對數  $2^{-x} + 2^{-y} \approx 2^{-\min(x,y)}$ 

$$2^{-x} \cdot 2^{-y} \approx 2^{-(x+y)}$$



### 熱帶算術 + 矩陣乘法 = 熱帶矩陣乘法

假設  $X_1,...,X_l, Y_1,...,Y_m, Z_1,...,Z_n$  是一些地點  $令 A_{ij}$  是從  $X_i$  到  $Y_j$  的距離  $令 B_{ik}$  是從  $Y_j$  到  $Z_k$  的距離

熱帶矩陣乘法: $A \odot B$  是一個矩陣,它的 (i,k) 那格定成  $\bigoplus_j (A_{ij} \odot B_{jk}) = \min_j (A_{ij} + B_{jk})$  這是從  $X_i$  經過某個  $Y_2$  再到  $Z_k$  的最短距離

# 熱帶算術 + 矩陣乘法 = 熱帶矩陣乘法

|假設 X<sub>1</sub>,..., X<sub>ℓ</sub>, Y<sub>1</sub>,..., Y<sub>m</sub>, Z<sub>1</sub>,..., Z<sub>n</sub> 是一些地點 令  $B_{ik}$  是從  $Y_i$  到  $Z_k$  的距離

熱帶矩陣乘法: $A \odot B$  是一個矩陣,它的 (i,k) 那格定成  $\bigoplus_{i} (A_{ii} \odot B_{ik}) = \min_{i} (A_{ii} + B_{ik})$ 

這是從  $X_i$  經過某個  $Y_2$  再到  $Z_k$  的最短距離

# 公理化「PCR + 池化 Pooling」

假設有 Ct 值分別為  $x_1, x_2, ..., x_n$  的 n 個樣本分別在第  $\delta_1, \delta_2, ..., \delta_n$  個循環之後加入同一個試管裡此試管的 Ct 值應為  $-\log_2(\sum_i 2^{-\delta_i - x_i})$ 

(cf. softmin)ន្ទី

我們 假裝 該試管的 Ct 值為  $\delta \odot \mathbf{x} = \bigoplus_j (\delta_j \odot x_j) = \min_j (\delta_j + x_j)$ 粗體  $\delta 是 \delta_j$  組成的 row vector,粗體  $\mathbf{x}$  是  $x_j$  組成的 column vector

令 *S* 是 *T × N* 矩陣,代表有 *T* 個試管跟 *N* 個人, 我們叫它 Schedule 時刻表 *S* ⊙ x 是很多個 Ct 值的 column vector 下一頁是最一開始我寫信給 advisor 時用的例子

# 公理化「PCR + 池化 Pooling」

假設有 Ct 值分別為  $x_1, x_2, ..., x_n$  的 n 個樣本分別在第  $\delta_1, \delta_2, ..., \delta_n$  個循環之後加入同一個試管裡此試管的 Ct 值應為  $-\log_2(\sum_i 2^{-\delta_j - x_j})$ 

(cf. softmin)

我們 假裝 該試管的 Ct 值為  $\delta \odot \mathbf{x} = \bigoplus_j (\delta_j \odot x_j) = \min_j (\delta_j + x_j)$  粗體  $\delta \in \delta_j$  組成的 row vector,粗體  $\mathbf{x} \in x_j$  組成的 column vector

令 *S* 是 *T × N* 矩陣,代表有 *T* 個試管跟 *N* 個人, 我們叫它 Schedule 時刻表 *S* ⊙ x 是很多個 Ct 值的 column vector 下一頁是最一開始我寫信給 advisor 時用的例子

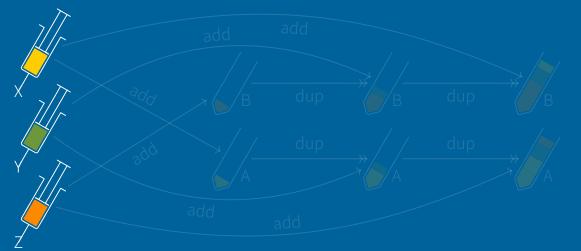
## 公理化「PCR + 池化 Pooling」

假設有 Ct 值分別為  $x_1, x_2, ..., x_n$  的 n 個樣本分別在第  $\delta_1, \delta_2, ..., \delta_n$  個循環之後加入同一個試管裡此試管的 Ct 值應為  $-\log_2(\sum_i 2^{-\delta_j - x_j})$ 

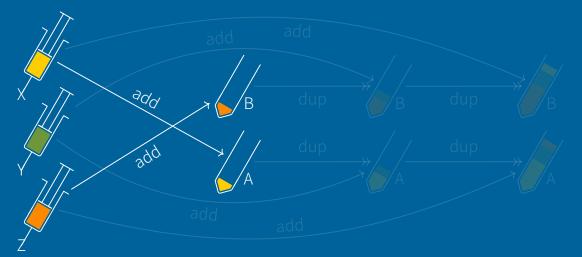
(cf. softmin) 🖫

我們 假裝 該試管的 Ct 值為  $\delta \odot \mathbf{x} = \bigoplus_j (\delta_j \odot x_j) = \min_j (\delta_j + x_j)$  粗體  $\delta \in \delta_j$  組成的 row vector,粗體  $\mathbf{x} \in x_j$  組成的 column vector

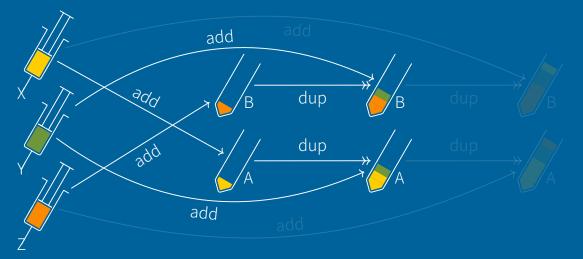
令  $S \in T \times N$  矩陣,代表有 T 個試管跟 N 個人, 我們叫它 Schedule 時刻表  $S \odot x$  是很多個 Ct 值的 column vector 下一頁是最一開始我寫信給 advisor 時用的例子



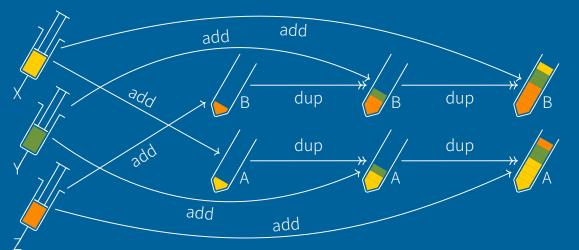
$$\begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} \coloneqq \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 \\ 2 & 1 & 0 \end{bmatrix} \odot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \min(0+x, 1+y, 2+z) \\ \min(2+x, 1+y, 0+z) \end{bmatrix}$$



$$\begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} := \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 \\ 2 & 1 & 0 \end{bmatrix} \odot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \min(0+x, 1+y, 2+z) \\ \min(2+x, 1+y, 0+z) \end{bmatrix}$$



$$\begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} := \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 \\ 2 & 1 & 0 \end{bmatrix} \odot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \min(0+x, 1+y, 2+z) \\ \min(2+x, 1+y, 0+z) \end{bmatrix}$$



$$\begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} \coloneqq \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 \\ 2 & 1 & 0 \end{bmatrix} \odot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \min(0+x, 1+y, 2+z) \\ \min(2+x, 1+y, 0+z) \end{bmatrix}$$

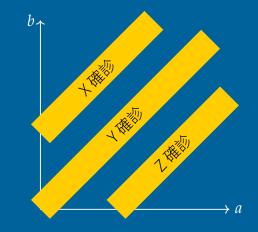
## Decoding 上一頁那個 Schedule

假設只有一個人有病毒

X確診 iff a - b = -2

Y確診 iff a-b=0

Z確診 iff a - b = 2



## 小結

#### 這個 work 有兩個觀念上的創新

其一是我們用  $x \oplus y := \min(x,y)$  來刻畫 Ct 值 x 混合 Ct 值 y 的結果

其二是我們引入  $\delta \odot x := \delta + x$ (蓄意拖延),來加強 GT

## 小結

這個 work 有兩個觀念上的創新

其一是我們用  $x \oplus y := \min(x,y)$  來刻畫 Ct 值 x 混合 Ct 值 y 的結果

其二是我們引入  $\delta \odot x := \delta + x$ (蓄意拖延),來加強 GT

## 小結

這個 work 有兩個觀念上的創新

其一是我們用  $x \oplus y := \min(x,y)$  來刻畫 Ct 值 x 混合 Ct 值 y 的結果

其二是我們引入  $\delta \odot x \coloneqq \delta + x$  (蓄意拖延) ,來加強 GT

這個 work 有兩個觀念上的創新

其一是我們用  $x \oplus y := \min(x,y)$  來刻畫 Ct 值 x 混合 Ct 值 y 的結果

其二是我們引入  $\delta \odot x := \delta + x$  (蓄意拖延) , 來加強 GT

## 從更多人裡找出一位患者

$$\begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} \coloneqq \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 \\ 2 & 1 & 0 \end{bmatrix} \odot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} 用 兩管 PCR 找到 三人 中的 一位 患者,且拖延不超過 兩圈$$

這樣叫做 (2管,3人,1病)-tropical code within maximum delay 2 圈

有更多人來醫院篩檢的話,
$$\begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} \coloneqq \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 \\ 6 & 5 & 4 & 3 & 2 & 1 & 0 \end{bmatrix} \odot \begin{bmatrix} x_3 \\ x_4 \\ x_5 \\ x_6 \\ x_7 \end{bmatrix}$$

這樣叫做 (2管,7人,1病)-tropical code within maximum delay 6 圈

## 從更多人裡找出一位患者

$$\begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} \coloneqq \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 \\ 2 & 1 & 0 \end{bmatrix} \odot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} 用 兩管 PCR 找到 三人 中的 一位 患者,且拖延不超過 兩圈$$

這樣叫做 (2管,3人,1病)-tropical code within maximum delay 2 圈

有更多人來醫院篩檢的話, 
$$\begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} \coloneqq \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 \\ 6 & 5 & 4 & 3 & 2 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$
  $\odot$   $\begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \\ x_6 \\ x_7 \end{bmatrix}$  這樣叫做 (2管,7人,1病)-tropical code within maximum delay  $6$  圈

## 兩管一病的 General Case,但是盡量不要拖

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 2 & 3 \\ 3 & 2 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$
是 (2管,7人,1病)-tropical code within maximum delay 3 圈

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & 1 & 2 & 2 & 3 \\ 3 & 2 & 2 & 1 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$
 亦是 (2管, $7$ 人, $1$ 病)-tropical code within maximum delay 3

一般式:(2管,2ℓ + 1人,1病)-tropical code within maximum delayℓ圈

## 兩管一病的 General Case,但是盡量不要拖

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 2 & 3 \\ 3 & 2 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$
 是 (2管,7人,1病)-tropical code within maximum delay 3 圈

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & 1 & 2 & 2 & 3 \\ 3 & 2 & 2 & 1 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$
 亦是 (2管,7人,1病)-tropical code within maximum delay 3

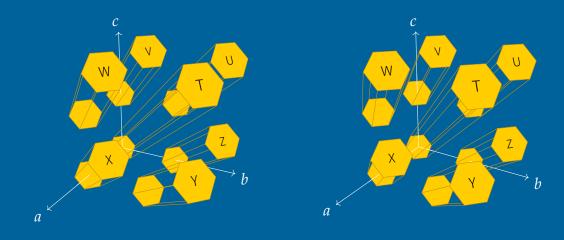
一般式:(2管,2ℓ + 1人,1病)-tropical code within maximum delayℓ圈

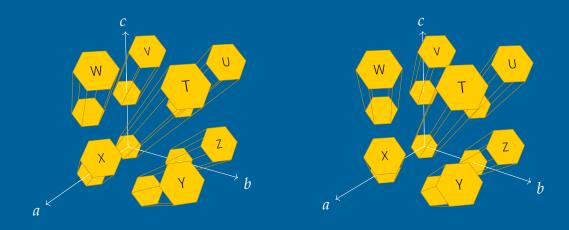
## 兩管一病的 General Case,但是盡量不要拖

一般式:(2管,2ℓ + 1人,1病)-tropical code within maximum delay ℓ 圏

# 延伸問題

測三次,但是少一點拖延?





# 更重要的問題

要是有兩個或更多患者呢?

### 要 Minimize 哪個 Metric?

Minimize 把樣本滴來滴去的 pipetting work

Maximize 平均每管 PCR 可以篩檢的人數

Minimize 拖延的時間

小推理:若 Xavier 只參與一個試管,那 Yvonne 就不能參與該管 (否則 Yvonne 比較多病毒的話就會「蓋掉」Xavier)

如果不想要退化成 individual testing 的話,每個人都至少參與兩個試管

无統一設定為兩個 可以用 graph theory 裡的 graph 來描述誰參與了哪兩個試管 試管 = vertex,人 = edge

每個人要決定要拖延多久才把樣本放進試管裡 delay 多久其實不重要,重要的是兩個試管的 delays 差多少

小推理:若 Xavier 只參與一個試管,那 Yvonne 就不能參與該管 (否則 Yvonne 比較多病毒的話就會「蓋掉」Xavier)

如果不想要退化成 individual testing 的話,每個人都至少參與兩個試管

先統一設定為兩個 可以用 graph theory 裡的 graph 來描述誰參與了哪兩個試管 試管 = vertex,人 = edge

每個人要決定要拖延多久才把樣本放進試管裡 delay 多久其實不重要,重要的是兩個試管的 delays 差多少

小推理:若 Xavier 只參與一個試管,那 Yvonne 就不能參與該管 (否則 Yvonne 比較多病毒的話就會「蓋掉」 Xavier)

如果不想要退化成 individual testing 的話,每個人都至少參與兩個試管

先統一設定為兩個可以用 graph theory 裡的 graph 來描述誰參與了哪兩個試管試管 = vertex, 人 = edge

每個人要決定要拖延多久才把樣本放進試管裡 delay 多久其實不重要,重要的是兩個試管的 delays 差多少

小推理:若 Xavier 只參與一個試管,那 Yvonne 就不能參與該管 (否則 Yvonne 比較多病毒的話就會「蓋掉」Xavier)

如果不想要退化成 individual testing 的話,每個人都至少參與兩個試管

先統一設定為兩個可以用 graph theory 裡的 graph 來描述誰參與了哪兩個試管試管 = vertex, 人 = edge

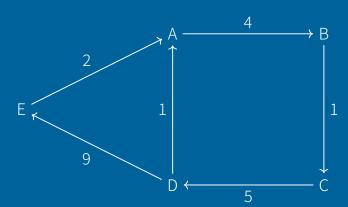
每個人要決定要拖延多久才把樣本放進試管裡 delay 多久其實不重要,重要的是兩個試管的 delays 差多少

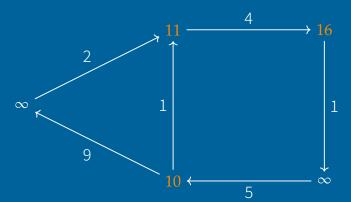
小推理:若 Xavier 只參與一個試管,那 Yvonne 就不能參與該管 (否則 Yvonne 比較多病毒的話就會「蓋掉」Xavier)

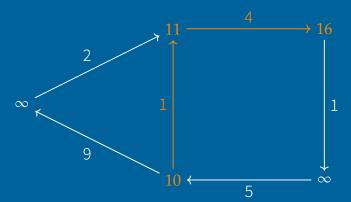
如果不想要退化成 individual testing 的話,每個人都至少參與兩個試管

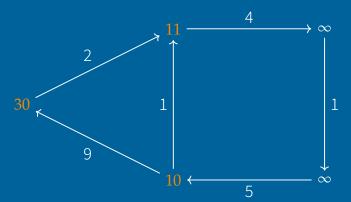
先統一設定為兩個可以用 graph theory 裡的 graph 來描述誰參與了哪兩個試管試管 = vertex,人 = edge

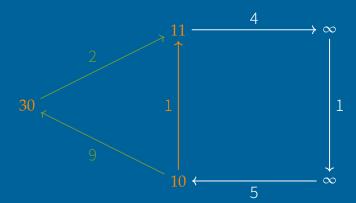
每個人要決定要拖延多久才把樣本放進試管裡 delay 多久其實不重要,重要的是兩個試管的 delays 差多少











### 從剛剛的例子我們學到

三角形不好

四邊形有條件好,條件是:

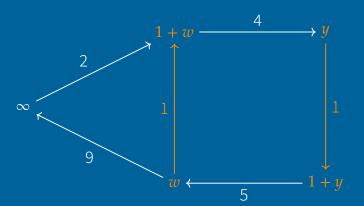
沿著四個 edges 把 diff-lays 加起來之後要非零(逆向要加負號)

### 從剛剛的例子我們學到

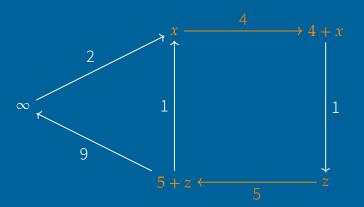
三角形不好

四邊形有條件好,條件是:

沿著四個 edges 把 diff-lays 加起來之後要非零(逆向要加負號)



$$a - b + c - d = (1 + w) - y + (1 + y) - w = 2$$



$$a - b + c - d = x - (4 + x) + z - (5 + y) = -9$$

## 每個人參與兩個試管的 Design Principle

不能有三角形,但是四邊形可以,而且 edges 要盡量多 ➡ 二部圖 bipartite graph

每個人要決定自己的 diff-lay,使得每個四邊形的「順向和」  $\neq 0$ 

- ➡ 用 mod-p 乘法表 當作 bi-adjacency matrix, p 是質數
- ightarrow 從「左邊第i 個試管」連到「右邊第j 個試管」這條邊的 diff-lay 是ij mod j

 $\Rightarrow$  (2v管,  $v^2$ 人, 2病)-tropical code within maximum delay (v = 1)/2 圏

## 每個人參與兩個試管的 Design Principle

不能有三角形,但是四邊形可以,而且 edges 要盡量多 ➡ 二部圖 bipartite graph

每個人要決定自己的 diff-lay,使得每個四邊形的「順向和」  $\neq 0$ 

- ➡ 用 mod-p 乘法表 當作 bi-adjacency matrix , p 是質數
- ➡ 從「左邊第i 個試管」連到「右邊第j 個試管」這條邊的 diff-lay 是 ij mod p

 $\Rightarrow$  (2v管,  $v^2$ 人, 2病)-tropical code within maximum delay (v-1)/2 圈

# 每個人參與兩個試管的 Design Principle

不能有三角形,但是四邊形可以,而且 edges 要盡量多 ➡ 二部圖 bipartite graph

每個人要決定自己的 diff-lay,使得每個四邊形的「順向和」  $\neq 0$ 

- ➡ 用 mod-p 乘法表 當作 bi-adjacency matrix, p 是質數
- ightharpoonup 從「左邊第i 個試管」連到「右邊第j 個試管」這條邊的 diff-lay 是 ij mod p

 $\Rightarrow$  (2p管, $p^2$ 人,2病)-tropical code within maximum delay (p-1)/2 圈

#### 要 Minimize 哪個 Metric?

Minimize 把樣本滴來滴去的 pipetting work 🕶 這個講完了

Maximize 平均每管 PCR 可以篩檢的人數 — 換這個

Minimize 拖延的時間

### Maximize 平均每管 PCR 可以篩檢的人數

令 *X* 為 the subset of tubes Xavier is in 令 *Y* 為 the subset of tubes Yvonne is in

若 |X \ Y| = 0,代表 Yvonne 病得很重的話會「蓋住」Xavier 若 |X \ Y| = 1 且 Yvonne 病重,我們只剩一個試管可以「看到」Xavier

基於上開理由,希望至少要 $|X \setminus Y| > 2$ 

### Maximize 平均每管 PCR 可以篩檢的人數

令 *X* 為 the subset of tubes Xavier is in 令 *Y* 為 the subset of tubes Yv<u>onne is in</u>

 $\Xi | X \setminus Y | = 0$ ,代表 Yvonne 病得很重的話會「蓋住」Xavier  $\Xi | X \setminus Y | = 1$  且 Yvonne 病重,我們只剩一個試管可以「看到」Xavier

基於上開理由,希望至少要 $|X \setminus Y| > 2$ 

#### Maximize 平均每管 PCR 可以篩檢的人數

令 *X* 為 the subset of tubes Xavier is in 令 *Y* 為 the subset of tubes Yv<u>onne is in</u>

 $\Xi | X \setminus Y | = 0$ ,代表 Yvonne 病得很重的話會「蓋住」Xavier  $\Xi | X \setminus Y | = 1$  且 Yvonne 病重,我們只剩一個試管可以「看到」Xavier

基於上開理由,希望至少要  $|X \setminus Y| \ge 2$ 

我們需要 a family of subsets of  $\{1,...,T\}$  滿足這個條件:  $|X \setminus Y| \ge 2$  對任兩個 family 裡的 subsets X,Y

取所有大小是 [T/2] 的 subsets,但是限制  $\sum_{a \in X} a \equiv 0 \pmod{T}$ .

 $\{0, x \in \{1, ..., N\}$  是 Xavier 的編號 X 是 Xavier 參與的試管的 subset,再令  $a \in X$  是一個試管編號

我們需要 a family of subsets of  $\{1,...,T\}$  滿足這個條件:  $|X \setminus Y| \ge 2$  對任兩個 family 裡的 subsets X,Y

取所有大小是 [T/2] 的 subsets,但是限制  $\sum_{a \in X} a \equiv 0 \pmod{T}$ .

 $\{x \in \{1,...,N\}$  是 Xavier 的編號 X 是 Xavier 參與的試管的 subset,再令  $a \in X$  是一個試管編號

我們需要 a family of subsets of  $\{1,...,T\}$  滿足這個條件:  $|X \setminus Y| \ge 2$  對任兩個 family 裡的 subsets X,Y

取所有大小是 [T/2] 的 subsets ,但是限制  $\sum_{a \in X} a \equiv 0 \pmod{T}$ .

我們需要 a family of subsets of  $\{1,...,T\}$  滿足這個條件:  $|X \setminus Y| \ge 2$  對任兩個 family 裡的 subsets X,Y

取所有大小是 [T/2] 的 subsets,但是限制  $\sum_{a \in X} a \equiv 0 \pmod{T}$ .

#### 要 Minimize 哪個 Metric?

Minimize 把樣本滴來滴去的 pipetting work — 這個講完了,bipartite graph

Maximize 平均每管 PCR 可以篩檢的人數 🗕 這也個講完了

Minimize 拖延的時間 🗕 換這個

### 用現成的構造「張量積」出新構造

令 S 是一個 (t管,n人,2病)-tropical code

```
考慮 |S \otimes \pm - \pm \mu_{1 \times n}| ← 把建續 n 個人富作一組,用 S 測适 n 組 
全一矩陣 |x_n \otimes S| ← 把模 n 同餘的人當作一組,用 S 測這 n 組
```

假設  $y_{10}n+y_1$  跟  $z_{10}n+z_1$  架投、Ct 恒分別是  $y_*$  跟  $z_*$ 那我們會知道  $\{(y_{10},y_*),(z_{10},z_*)\}$  跟  $\{(y_1,y_*),(z_1,z_*)\}$ 

#### 用現成的構造「張量積」出新構造

令 S 是一個 (t管,n人,2病)-tropical code

考慮  $\begin{bmatrix} S \otimes 2 - \text{矩} \mathbf{p}_{1 \times n} \\ 2 - \text{矩} \mathbf{p}_{1 \times n} \otimes S \end{bmatrix}$   $\leftarrow$  把連續 n 個人當作一組,用 S 測這 n 組

假設  $y_{10}n+y_1$  跟  $z_{10}n+z_1$  染疫、Ct 值分別是  $y_*$  跟  $z_*$ 那我們會知道  $\{(y_{10},y_*),(z_{10},z_*)\}$  跟  $\{(y_1,y_*),(z_1,z_*)\}$ 

## 用現成的構造「張量積」出新構造

令 S 是一個 (t管,n人,2病)-tropical code

考慮  $\begin{bmatrix} S \otimes 2 - \text{矩} \mathbf{p}_{1 \times n} \\ 2 - \text{矩} \mathbf{p}_{1 \times n} \otimes S \end{bmatrix}$   $\leftarrow$  把連續 n 個人當作一組,用 S 測這 n 組

假設  $y_{10}n + y_1$  跟  $z_{10}n + z_1$  染疫、Ct 值分别是  $y_*$  跟  $z_*$  那我們會知道  $\{(y_{10},y_*),(z_{10},z_*)\}$  跟  $\{(y_1,y_*),(z_1,z_*)\}$ 

### 用 Systematic Reed-Solomon 生成 Checksum

```
我們知道 \{(y_{10}, y_*), (z_{10}, z_*)\} 如果兩個病人 Ct 值一樣會出包
```

➡ 用 systemic Reed-Solomon code 生成 checksum 做最後檢查:

$$S \otimes$$
全一矩 $\mathbb{P}_{1 \times n}$  2 全一矩 $\mathbb{P}_{1 \times n} \otimes S$  one row of checksums

第 in + j column 的 checksum k 滿足: (i,j,k) is a codeword of [3,2,2]-RS

# 用 Systematic Reed-Solomon 生成 Checksum

我們知道  $\{(y_{10}, y_*), (z_{10}, z_*)\}$  如果兩個病人 Ct 值一樣會出包

➡用 systemic Reed-Solomon code 生成 checksum 做最後檢查:

 $S \otimes 全一矩陣_{1 \times n}$  全一矩陣 $_{1 \times n} \otimes S$  one row of checksums

第 in + j column 的 checksum k 滿足: (i,j,k) is a codeword of [3,2,2]-RS

#### 結論(倒數第二張,快講完了)

這個 work 有兩個觀念上的創新

數值模擬顯示,假裝  $x \oplus y := \min(x,y)$  可以大幅簡化 decoding

蓄意拖延,意即δ⊙x := δ + x,製造了很多有趣的組合設計問題 我們用到二部圖、區塊設計、有限體乘法、張量積、里德-索羅門碼等工具

## 結論(倒數第二張,快講完了)

這個 work 有兩個觀念上的創新

數值模擬顯示,假裝  $x \oplus y \coloneqq \min(x,y)$  可以大幅簡化 decoding

蓄意拖延,意即δ⊙x ≔ δ + x,製造了很多有趣的組合設計問題 我們用到二部圖、區塊設計、有限體乘法、張量積、里德-索羅門碼等工具

#### 結論(倒數第二張,快講完了)

這個 work 有兩個觀念上的創新

數值模擬顯示, 假裝  $x \oplus y := \min(x,y)$  可以大幅簡化 decoding

蓄意拖延,意即  $\delta \odot x \coloneqq \delta + x$ ,製造了很多有趣的組合設計問題 我們用到二部圖、區塊設計、有限體乘法、張量積、里德-索羅門碼等工具

### 展望(可以問問題了)

把 decoding 包裝成 convex optimization(化為 LASSO?)

病人數≥3知道得很少

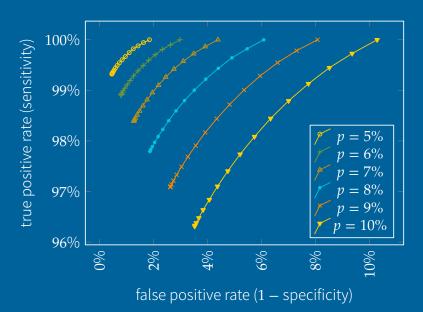
Asymptotic behavior 都猶未了解

Noisy measurement

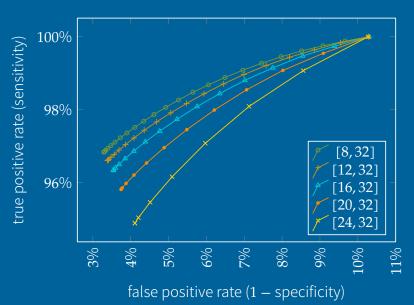
To be in ISIT 2022. Slides at http://h-p.wang/ntu. Preprint at abs/2201.05440



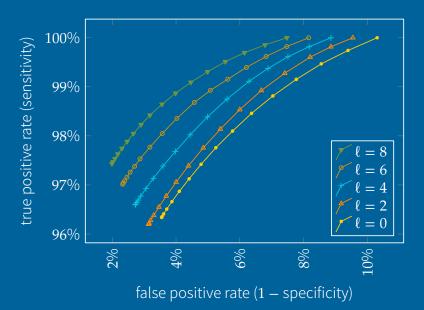
Appendix



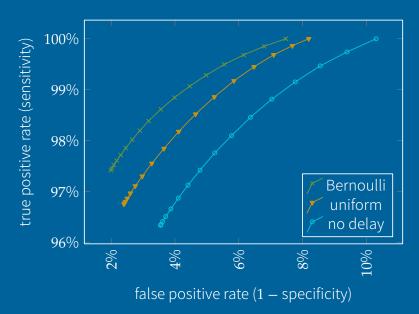
Assume uniform Ct values on the interval [16,32],  $15 \times 35$  Kirkman triple system, and no delay ( $\ell = 0$ ). We vary the prevalence rate p and  $\ell = 0$ 



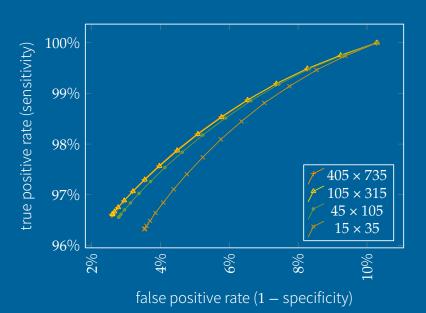
Assume prevalence rate p = 10%, uniform Ct values,  $15 \times 35$  Kirkman triple system, and no delay ( $\ell = 0$ ). We vary theorange of the Ct values and plot the ROC curves. Surprisingly, larger interval (consequently larger variance) is easier to decode.



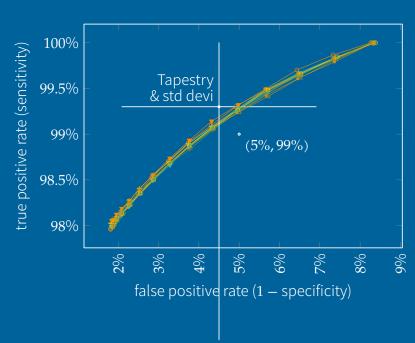
Assume prevalence rate p = 10%, uniform Ct values on the interval [16,32],  $15 \times 35$  Kirkman triple system, and  $\ell \cdot \text{Bernoulli}(1/2)$  delay. We vary the limit of delay  $\ell \cdot \text{and plot}$  the ROC curves.



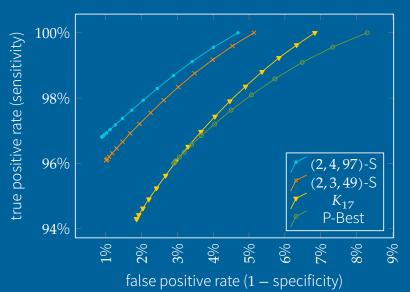
Assume prevalence rate p = 10%, uniform Ct values on the interval [16, 32],  $15 \times 35$  Kirkman triple system, and  $\ell = 8$ . We vary the distribution of the random delay  $\delta$ and plot the ROC curves.



Assume prevalence rate p = 10%, uniform Ct values on [16,32], and no delay ( $\ell = 0$ ). We consider Kirkman triple systems of different size (after truncation so that the code rate N/T = 7/3 is fixed) and plot the ROC curves.



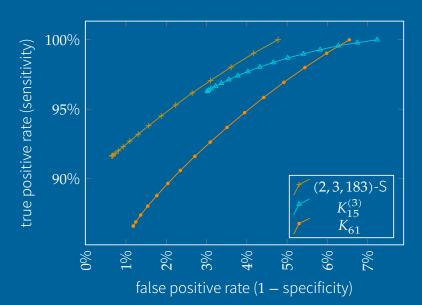
Assume D = 10 patients within N = 105 persons (infection rate 9.52%), uniform Ct values on [16,32], 45 × 105 Kirkman 🖺 triple system (truncation 2 of a 45 × 330 Kirkman triple system), and no delay ( $\ell = 0$ ). We plot 10 ROC curves. Each curve is 10.000 encoding-decodings, i.e., 450,000 tubes, 100,000 patients, and 1,050,000 test takers. Compare this to Tapestry's data <u>point</u> and its standard deviations (4.50% +2.41%,99.30% + 2.55%(Tablé S.XII of the preprint version [Ghosh 🧕 et al. 2020]).



Assume prevalence rate p = 2%, uniform Ct p = 2%, uniform Ct values on [16, 32], and no delay ( $\ell = 0$ ). We consider (2,4,97)-Steiner \mathcal{C} system (aka 2-(97, 4, 1) design), (2, 3, 49)-Steiner system (aka 2-(49, 3, 1) design), complete graph on 17 vertices, and P-BEST [Shental]. They all have code rate N/T = 8. We plot their ROC curves.

05/23

Wang-Gabrys-Vardy



Assume prevalence rate p=0.5%, uniform Ct values on [16,32], and no delay ( $\ell = 0$ ). We consider Kirkman triple system on 183 vertices, complete 3-uniform hypergraph on 15 vertices, and complete graph on 61 vertices. The first two have code rate N/T = 30 + 1/3; the last one has code rate N/T = 30. We plot their RÓC curves.