OBSERVACIONES: "Optimal control on a vaccine metapopulation SIR model"

26 de julio de 2022

1. Objetivos

1. Recordar el modelo de control óptimo que propusimos para una campaña de vacunación con una provisión escasa de vacunas y distribuída en el tiempo.

2. Aplicar el **Principio de Máximo de Pontryagin** siguiendo [Evans, 1985, Th. 4.3, pag. 48], Obtener la **ecuaciones del estado adjunto** y las condiciones de **maximalidad** y **transversalidad**.

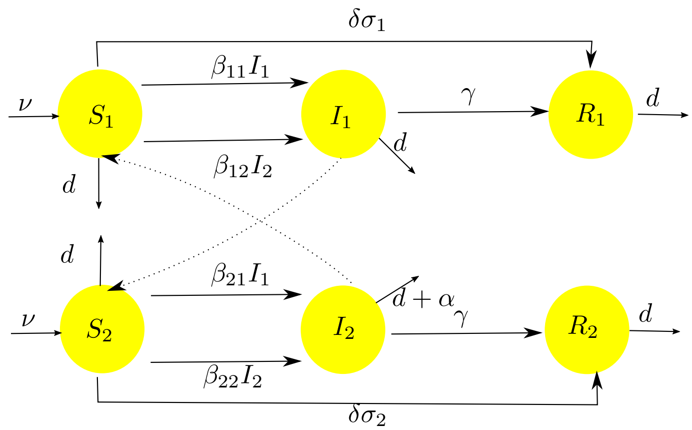
3. Derivar de las condiciones anteriores alguna conclusión cualitativa en la línea de los ejemplos del cap. 4 de [Evans, 1985]

4. Obtener del Principio de Máximo un algorítmo para resolver numéricamente el problema.

2. El modelo

Hemos propuesto en nuestro proto-paper el modelo

$$\begin{cases} \frac{dS_i}{dt} = \mu N_i - S_i(t)\sum_{j=1}^{n}\beta_{ij}I_j(t) - \delta\sigma_i S_i(t) - dS_i(t) \\ \frac{dI_i}{dt} = S_i(t)\sum_{j=1}^{n}\beta_{ij}I_j(t) - (d+\alpha+\gamma)I_i(t) \\ \frac{dR_i}{dt} = \gamma I_i(t) + \delta\sigma_i S_i(t) - dR_i(t) \end{cases}$$



Vamos a simplificarlo para ver si entendemos un poco mejor. Supongamos dos nodos $n = 2$, una efectividad de la vacuna $\delta = 1$, que no hay cambios demográficos $\mu = d = 0$ y, como es costumbre, no distinguimos entre muertos por la enfermedad y sobrevivientes inmunizados, consecuentemente, en el modelo podemos suponer $\alpha = 0$. Se ve que la población en los nodos es constante N_i, $i = 1, 2$, con lo cual $R_i = N_i - S_i - I_i$. Podemos así considerar el sistema para las variables S_i, I_i.

$$\begin{cases} S_1'(t) = -S_1\sigma_1 - S_1\left(I_1\beta_{11} + I_2\beta_{12}\right), \\ I_1'(t) = \ -I_1\gamma + S_1\left(I_1\beta_{11} + I_2\beta_{12}\right), \\ S_2'(t) = -S_2\sigma_2 - S_2\left(I_1\beta_{21} + I_2\beta_{22}\right), \\ I_2'(t) = -I_2\gamma + S_2\left(I_1\beta_{21} + I_2\beta_{22}\right), \end{cases} \tag{E_a}$$

A las que llamaremos **Ecuaciones de Estado**.
El control $\sigma = (\sigma_1, \sigma_2)$ satisface la restricción

$$\sigma(t) \in A(t) := \{(\sigma_1, \sigma_2) \mid \quad \sigma_1, \sigma_2 \geq 0, \quad \sigma_1 + \sigma_2 = \sigma_T(t)\}, \tag{RES}$$

con $\sigma_T(t)$ función conocida del tiempo.

La función objetivo es

$$J(\sigma) = -\int_0^T I_1(t) + I_2(t)dt. \tag{OBJ}$$

PROBLEMA

$$
\begin{cases}
\text{Maximizar}\, J(\sigma) \\
\quad {\scriptstyle \sigma(t)\in A(t)} \\
\text{Sujeto a:} \\
(S_i, I_i, \sigma_i), i = 1, 2, \quad \text{satisfagan } (E_a)
\end{cases}
\tag{P}
$$

Voy a usar SymPy para hacer cuentas. No es importante entender Python y SymPy, pues cada bloque de programación sólo realiza operaciones algebraicas elementales que se hacen perfectamante a mano. Así cada recuadro que encierra código con líneas numeradas y con `este tipo de letra` son cálculos hechos con SymPy que es una librería de computo simbólico para el lenguaje Python.

Por ejemplo, en el siguiente bloque, introducimos todas las variables y parámetros dentro del espacio de trabajo de python

Las ecuaciones (E_a) se escriben

$$x'(t) = f(x(t); \sigma(t)), \tag{1}$$

donde $x = (S_1, I_1, S_2, I_2)$. Introducimos f y x.

Voy a invocar los resultados del libro de control de Evans [Evans, 1985], a fin de clarificar, en la siguiente tabla se muestra la equivalencia entre la notación de [Evans, 1985] y la usada aquí.

Evans	Aquí
r	$-(I_1 + I_2)$ (el menos es porque en Evans se maximiza la funcional)
f	$f \in \mathbb{R}^4$
g	0
p	$\lambda \in \mathbb{R}^4$ **variable adjunta**
x	x **variable estado** (S_1, I_1, S_2, I_2)
a	σ **Control**

3. Propiedades de soluciones

We assume $\mu = d = \alpha = 0$ and $\delta = 1$. In this situation $N_i' := (S_i + I_i + R_i)' = 0$, i.e. the total population of node i remain constant. Cosequently $R_i = N - S_i - I_i$ and we can drop the equation for R_i of the system. Therefore, we can study the SIR metapopulation model with vaccination (SIRmv) system.

$$
\begin{cases}
S_i' = -S_i(t) \sum_{j=1}^{n} \beta_{ij} I_j(t) - \sigma_i(t) S_i(t) & \text{(SIRmv1)} \\
I_i' = S_i(t) \sum_{j=1}^{n} \beta_{ij} I_j(t) - \gamma I_i(t) & \text{(SIRmv2)}
\end{cases}
$$

Proposición Suppose that β is a irreducible matrix. If there exists i such that $I_i(0) > 0$ then for every j and $t > 0$ we have $I_j(t) > 0$. (Gastón y Stefi)

We note that the system of equations (SIRmv1), (SIRmv1) possibly has a discontinuous right hand side. I this case, following to [Filippov, 1988]

We will use the following well known and elementary formula for the solution of a linear scalar eqution of first order $x'(t) + p(t)x(t) = q(t)$:

$$x(t) = e^{-\int_0^t p(s)ds} \left\{ x(0) + \int_0^t e^{\int_0^s p(r)dr} q(s)ds \right\} \tag{2}$$

From (SIRmv1) and (2) we obtain that

$$S_i(t) = S_i(0) \exp \left(- \int_0^t \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j(s) + \sigma(s)ds \right)$$

The following conjecture establish that if is a irreducible matrix (see

Lema Let $h \in L^\infty([0, +\infty))$ be a function. Suppose that there exists $\lim_{t\to\infty} h(t)$ and denote it by h_∞. Then

$$h_\infty = \lim_{t\to\infty} \gamma \int_0^t h(s) e^{\gamma(s-t)} ds. \tag{3}$$

Demostración. Given $\varepsilon > 0$ there exists $t_0 \geq 0$ such that

$$t \geq t_0 \Rightarrow |h(t) - h_\infty| < \varepsilon.$$

Using the identity

$$\gamma \int_0^t e^{\gamma(s-t)} ds = 1 - e^{-\gamma t},$$

we can deduce

$$\begin{aligned}
\left| h_\infty - \gamma \int_0^t h(s) e^{\gamma(s-t)} ds \right| &= \left| e^{-\gamma t} h_\infty + \gamma \int_0^t \left(h_\infty - h(s) \right) e^{\gamma(s-t)} ds \right| \\
&\leq e^{-\gamma t} |h_\infty| + \gamma \int_0^{t_0} |h_\infty - h(s)| \, e^{\gamma(s-t)} ds + \gamma \int_{t_0}^t |h_\infty - h(s)| \, e^{\gamma(s-t)} ds \\
&\qquad e^{-\gamma t} |h_\infty| + 2\gamma \|h\|_{L^\infty} e^{\gamma(t_0 - t)} t_0 + \varepsilon.
\end{aligned}$$

This inequality implies the result in lemma. $\square$

Comentario: Of course, the existence of the limit on the right hand side in equation (3) does not guarantee the existence of limit of $h(t)$ for $t \to \infty$. An example of this fact is obtained as follow. Let

$$h = \sum_{n=0}^{\infty} \mathbb{1}_{[n,n+\frac{1}{2}]},$$

where $\mathbb{1}_A$ denotes the characteristic function of the set A. Then $h(s) + h(s - \frac{1}{2}) = 1$, for $s \in [0, +\infty]$. We define $\varphi(s) = h(e^s - 1)$. Then

$$\begin{aligned} 1 &= \lim_{t\to\infty} \gamma \int_0^t \left(\varphi(s) + \varphi\left(s - \frac{1}{2}\right)\right) e^{\gamma(s-t)} ds \\ &= \lim_{t\to\infty} \gamma \int_0^t \varphi(s) e^{\gamma(s-t)} ds + \gamma \int_0^t \varphi\left(s - \frac{1}{2}\right) e^{\gamma(s-t)} ds \end{aligned} \tag{4}$$

On the other hand

$$\begin{aligned} \gamma \int_0^t \varphi\left(s - \frac{1}{2}\right) e^{\gamma(s-t)} ds &= \gamma e^{\frac{\gamma}{2}} \int_0^{t-\frac{1}{2}} \varphi(r)\, e^{\gamma(r-t)} dr \\ &= \gamma e^{\frac{\gamma}{2}} \int_0^t \varphi(r)\, e^{\gamma(r-t)} dr - \gamma e^{\frac{\gamma}{2}} \int_{t-\frac{1}{2}}^t \varphi(r)\, e^{\gamma(r-t)} dr \end{aligned} \tag{5}$$

In my understanding

$$\lim_{t\to\infty} \int_{t-\frac{1}{2}}^t \varphi(r)\, e^{\gamma(r-t)} dr = \frac{1}{2\gamma}(1 - e^{-\gamma/2}).$$

Taking account of (4), (5) we infer that

$$\lim_{t\to\infty} \gamma \int_0^t \varphi(s)\, e^{\gamma(s-t)} ds = \frac{e^{\gamma/2}}{2(1 + e^{\gamma/2})}$$

The following proposition to expresses the fact that epidemic is extinguished when $t \to \infty$ and, in certain sense, the total quantity of applied vaccines $\sigma_i S_i$ goes to zero when $t \to \infty$.

Proposición

$$\lim_{t\to\infty} \gamma \int_0^t \sigma_i(s) S_i(s) e^{\gamma(s-t)} ds = I_i(\infty) = 0.$$

Demostración. Adding equations (SIRmv1) and (SIRmv2) we obtain

$$(S_i + I_i)' = -\sigma_i S_i - \gamma I_i \leq 0.$$

Therefore $S_i + I_i$ is a monotone non increasing function. Hence $\lim_{t\to\infty}(S_i + I_i)$ there exists. From (SIRmv1) the same considerations are true for function S_i. Consequently there exists $\lim_{t\to\infty} S_i(t) =: S_i(\infty)$. We deduce that there exists $\lim_{t\to\infty} I_i(t) =: I_i(\infty)$. If $I(\infty) > 0$, we could choose t_0 large enough for that $t \geq t_0$ implies $I_i(t) > I_i(\infty)/2 =: a > 0$. Then $(S_i(t)+I_i(t))' \leq -\gamma I_i(t) \leq -\gamma a$. This inequality implies that $S_i(t) + I_i(t) \to -\infty$, when $t \to \infty$, which is a contradiction. Consequently $I_i(\infty) = 0$.

From (SIRmv2) and (2) we obtain that

$$
\begin{aligned}
I_i(t) &= e^{-\gamma t}\left\{ I_i(0) + \int_0^t e^{\gamma s} S_i(s) \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j(s) ds \right\} \\
&= e^{-\gamma t}\left\{ I_i(0) - \int_0^t e^{\gamma s}\left[S_i'(s) + \sigma_i(s) S_i\right] ds \right\} \\
&= e^{-\gamma t}\left\{ I_i(0) - \int_0^t e^{\gamma s}\sigma_i(s) S_i(s) ds - e^{\gamma t} S_i(t) + S_i(0) - \gamma \int_0^t e^{\gamma s} S_i(s) ds \right\} \\
&= e^{-\gamma t}\left(S_i(0) + I_i(0)\right) - S_i(t) + \gamma \int_0^t e^{\gamma(s-t)} S_i(s) ds - \int_0^t e^{\gamma s}\sigma_i(s) S_i(s) ds
\end{aligned}
$$

Taking the limit for $t \to \infty$ in previous identities and using Lemma **??** ☐

Conjetura

$$\lim_{t\to\infty} \sigma_i(s) S_i(s) = 0.$$

4. Ecuaciones adjuntas

Hamiltoniano:

$$H(x, \lambda, \sigma) = f(x, \sigma) \cdot \lambda + r(x) \tag{6}$$

Las ecuaciones (E_a) equivalen a

$$x'(t) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}(x, \lambda, \sigma). \tag{E_b}$$

Introducimos las variables del problema adjunto λ_i, el costo r y el Hamiltoniano.

```
lam=symbols('lambda1:5',real =True)
lam=Matrix(lam)
r=-sum(I)
H=f.dot(lam)+r
```

Como anecdota

$$\begin{aligned}H(x,\lambda,\sigma) =& I_1\left(-\gamma\lambda_2-1\right)+I_2\left(-\gamma\lambda_4-1\right)\\ &+S_1\left(I_1\left(-\beta_{11}\lambda_1+\beta_{11}\lambda_2\right)+I_2\left(-\beta_{12}\lambda_1+\beta_{12}\lambda_2\right)-\lambda_1\sigma_1\right)\\ &+S_2\left(I_1\left(-\beta_{21}\lambda_3+\beta_{21}\lambda_4\right)+I_2\left(-\beta_{22}\lambda_3+\beta_{22}\lambda_4\right)-\lambda_3\sigma_2\right).\end{aligned}$$

OBSERVACIÓN: H es lineal en σ.

Ecuación adjunta [Evans, 1985, Ecuación ADJ pag. 48]

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}, \qquad (ADJ_a)$$

Computamos $\frac{\partial H}{\partial x}$ con SymPy

```
nabla_x_H=-H.diff(x)
```

$$\begin{cases}\lambda_1'(t) = -\lambda_1\left(-I_1\beta_{11}-I_2\beta_{12}-\sigma_1\right)-\lambda_2\left(I_1\beta_{11}+I_2\beta_{12}\right)\\ \lambda_2'(t) = S_1\beta_{11}\lambda_1+S_2\beta_{21}\lambda_3-S_2\beta_{21}\lambda_4-\lambda_2\left(S_1\beta_{11}-\gamma\right)+1\\ \lambda_3'(t) = -\lambda_3\left(-I_1\beta_{21}-I_2\beta_{22}-\sigma_2\right)-\lambda_4\left(I_1\beta_{21}+I_2\beta_{22}\right)\\ \lambda_4'(t) = S_1\beta_{12}\lambda_1-S_1\beta_{12}\lambda_2+S_2\beta_{22}\lambda_3-\lambda_4\left(S_2\beta_{22}-\gamma\right)+1\end{cases} \qquad (ADJ_b)$$

5. Condición de maximilidad [Evans, 1985, Ecuación (M), pag. 48]

Como en [Evans, 1985] seguimos la convención de notación de que σ^* es la solución del problema (P) y x^*, λ^* son las correspondientes soluciones de (E_b) y (ADJ_a).

Recordemos que los controles tienen que satisfacer la restricción (RES) y la condición de **maximalidad** [Evans, 1985, M, pag. 48].

$$H\left(x^*(t),\lambda^*(t),\sigma^*(t)\right) = \max_{\sigma\in A(t)} H\left(x^*(t),\lambda^*(t),\sigma\right) \quad (0\le t\le T). \qquad (M)$$

OBSERVACIÓN: en [Evans, 1985] el conjunto A no depende de t. Creo que en [Berkovitz and Medhin, 2012] está considerado el caso A dependiente de t

Me parece que el hecho de que A dependa o no de t no cambia mucho el planteo. Lo que si me parece que hay que prestar mucha atención es a resolver correctamente el problema de maximización (M).

Como dijimos H es lineal en σ de echo se escribe de la siguiente forma

$$H = Q - S_1\lambda_1\sigma_1 - S_2\lambda_3\sigma_2,$$

donde Q no depende de las variables de control, sólo depende de S_i, I_i y λ_i. Luego (M) es un problema de hallar en cada momento t un máximo de una función lineal sobre el segmento definido por las 3 restricciones $\sigma_1, \sigma_2 \geq 0$ $\sigma_1 + \sigma_2 = \sigma_T(t)$. En general (nodos arbitrarios) creo que será un problema de maximización de una función lineal de n-variables sobre un simplex de $\mathbb{R}^n$, esto es un problema de **Programación Lineal**.

En el caso particular $n = 2$ es más facil, sustituímos σ_2 por $\sigma_T(t) - \sigma_1$ y resolvemos el problema de máximo para $\sigma_1 \in [0, \sigma_T(t)]$.

Vemos que

$$H = \hat{Q} + (-S_1\lambda_1 + S_2\lambda_3)\sigma_1,$$

donde $\hat{Q}(t, x, \lambda) = Q - S_2\lambda_3\sigma_T(t)$ no depende de la variable de control.

Una función lineal sobre un intervalo alcanza su máximo sobre algún extremo del intervalo o es constante sobre el intervalo, que situación se termina por dar depende de la pendiente

$$-S_1\lambda_1 + S_2\lambda_3.$$

Tendremos los casos

$$\sigma_1^* = \sigma_1^*(t, S_1, S_2, \lambda_1, \lambda_2) \begin{cases} = \sigma_T(t) & \text{si} \quad S_1\lambda_1 < S_2\lambda_3 \\ \in [0, \sigma_T(t)] & \text{si} \quad S_1\lambda_1 = S_2\lambda_3 \\ = 0 & \text{si} \quad S_1\lambda_1 > S_2\lambda_3 \end{cases} \tag{7}$$

Pudimos **casi** poner σ_1^* en función de $(t, S_1^*, S_2^*, \lambda_1^*, \lambda_2^*)$. **El único caso todavía no completamente determinado es cuando** $S_1^*\lambda_1^* = S_2^*\lambda_3^*$.

Observación: Poner σ en función de la variables nos permite convertir el problema (P) en un problema de resolver un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias.

1ra CONCLUSIÓN: Parece ser que toda la dosis de vacunas se aplica en un nodo y nada al otro. Excepto cuando

$$t \in B(t) := \{t \in [0, \sigma_T(t)] \mid S_1\lambda_1 = S_2\lambda_3\}.$$

Si pudieramos encontar el conjunto $B(t)$ (no parece facil pues depende de las ecuaciones y del control) encontraríamos la estrategia óptima de vacunación.

6. Condiciones de conservación y de transversalidad

Además de las ecuaciones anteriores se tiene que satisfacer según don Evans la **condición de conservación**

$$H\left(x^*(t), \lambda^*(t), \sigma^*(t)\right) \equiv c, \tag{C}$$

donde c es una constante, y la **condición transversalidad**

$$\lambda^*(T) = \nabla g\,(x^*(T)) = 0. \tag{T}$$

La condición de conservación (C) parece apropiada a los efectos de ayudar a determinar σ^* en función de (t, x, λ), sólo deberíamos hallar la cosntante c.

7. Conjetura

Pregunta de investigación:

¿Será cierto que en cada momento t toda la provisión de vacunas $\sigma_T(t)$ es aplicada enteramente a alguno de los nodos?

Tenemos que estudiar que pasa con nuestro sistema en $B(t)$ ¿Cómo quedan las ecuaciones allí?

8. Una idea para un algorítmo numérico

Consideremos la variable combinada

$$u = (x, \lambda) = (S_1, I_1, S_2, I_2, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4) \in \mathbb{R}^8$$

Sea J la matriz simpléctica canónica

$$J = \begin{pmatrix} 0_{4\times 4} & I_{4\times 4} \\ -I_{4\times 4} & 0_{4\times 4} \end{pmatrix},$$

donde $I_{4\times 4}$ y $0_{4\times 4}$ son la matriz identidad y nula respectivamente, de 4×4 elementos. Con estas notaciones, las ecuaciones (E_b) y (ADJ_a) se escriben de manera compacta

$$u'(t) = J\frac{\partial H}{\partial u}(u, \sigma). \tag{H_a}$$

Ahora usando (7) podemos lograr escribir σ como función de $(t, x, \lambda) = (t, u)$ (habría que decidir antes que hacer en $B(t)$). Asumiendo que el estado es conocido en el instante inicial $x(0) = x_0$ y acorde a la condición de tansversalidad $\lambda(T) = 0$, podríamos llegar a reducir el problema a un problema de contorno mixto para una ecuación Hamiltoniana. La calificación de mixto la aplico porque sobre la mitad de las variables x tenemos una condición inicial y sobre la otra mitad λ una condición terminal.

$$
\begin{cases}
u'(t) = J\dfrac{\partial H}{\partial u}(u, \sigma(t,u)) =: g(t,u). \\
x(0) = x_0 \\
\lambda(T) = 0
\end{cases}
\tag{H_b}
$$

La única forma que se me ocurre de resolver el problema de contorno mixto es por el **método shooting**, esto es definir la función

$$
K(\lambda_0) = \lambda(T), \tag{8}
$$

donde $(x(t), \lambda(t))$ resuelven

$$
\begin{cases}
u'(t) = J\dfrac{\partial H}{\partial u}(u, \sigma(t,u)) =: g(t,u). \\
x(0) = x_0 \\
\lambda(0) = \lambda_0
\end{cases}
\tag{H_b}
$$

Luego el objetivo es hallar λ_0 que resuelva

$$
K(\lambda_0) = 0.
$$

Eso se podría hacer con algún algorítmo para hallar raíces de ecuaciones no-lineales.

Conocido λ_0 ya podemos platear un problema de valores iniciales.

A grandes rasgos el algorítmo sería

1. Programar $\sigma(t,u)$
2. Programar $K(\lambda_0)$
3. Resolver $K(\lambda_0) = 0$ por algún método numérico para resolver ecuaciones no-lineales.

En [Frego, 2014] hay más sobre métodos numéricos para problemas de control óptimo.

9. Temas para seguir trabajando

1. Generalizar a más nodos ($n > 2$), con demografía? eficiencia de vacuna? reinfecciones?, inmunidad temporal?
2. Obtener más conclusiones cualitativas del Principio de Máximo.
3. Estudiar la ecuación el los puntos sobre $B(t)$.
4. Implementar el método numérico.

Referencias

[Berkovitz and Medhin, 2012] Berkovitz, L. D. and Medhin, N. G. (2012). *Nonlinear Optimal Control Theory*, volume 1. CRC Press.

[Evans, 1985] Evans, L. (1985). An introduction to mathematical optimal control theory version 0.2. Lecture Notes.

[Filippov, 1988] Filippov, A. F. (1988). *Differential Equations With Discontinuous Righthand Sides: Control Systems*. Springer Science & Business Media.

[Frego, 2014] Frego, M. (2014). *Numerical methods for optimal control problems with application to autonomous vehicles*. PhD thesis, University of Trento.