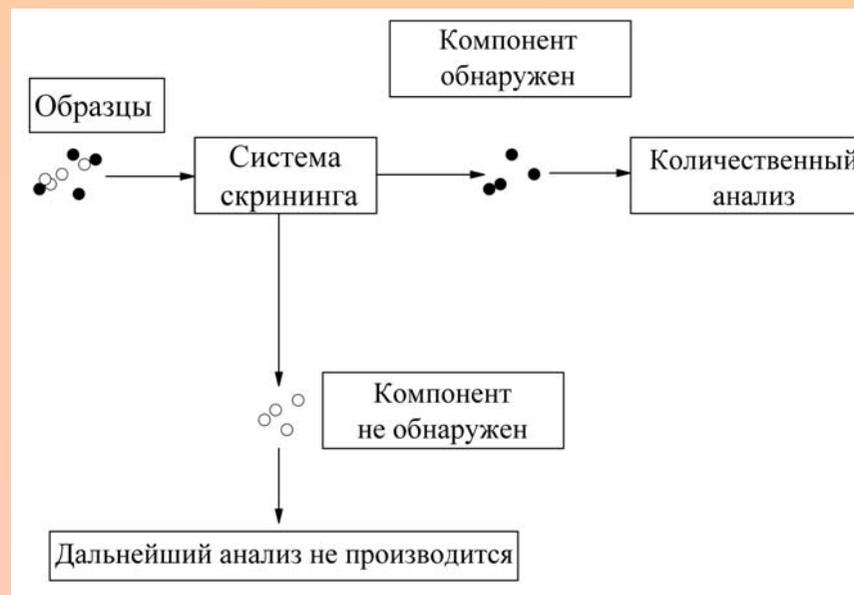


## **Методики качественного анализа с бинарным откликом: метрологические характеристики и вычислительные аспекты Ю.Холин**

- Проблемы метрологического обеспечения скрининга.
- Предложенные в литературе метрологические характеристики методик с бинарным откликом: разве «много» = «хорошо»?
- Минимальный набор характеристик.
- Построение кривых эффективности.
- МНК и робастное оценивание: сравнение оценок параметров кривых эффективности и метрологических характеристик.

# Скрининг

- «specification limit»
- «preset threshold»
- «threshold value»
- «threshold limit»
- «cut-off value»
- «maximum permissible limit»
- «maximum permitted level»
- «permitted level»



## Метрология качественного анализа

- European project “MEQUALAN” (Accred. Qual. Assur. 2003. V. 8. P. 68-77.)
- «Trends in Analytical Chemistry», 2005, V. 24, No. 6.

**Неопределенность** — параметр, связанный с результатом измерения и характеризующий разброс значений, которые с достаточным основанием могут быть приписаны измеряемой величине. Этим параметром может быть, например, стандартное отклонение (или кратное ему число) или ширина доверительного интервала.

Для методик скрининга вместо «неопределенности» предлагается использовать «недоуверенность» (при высокой надежности доля ошибочных заключений о присутствии или отсутствии аналита низка).

## Некоторые характеристики методик качественного анализа с бинарным откликом

Предельное разбавление, минимальное разбавление	Минимальная концентрация раствора, при которой реакция дает заметный результат
---	--

Уверенно открываемый минимум (абсолютная чувствительность)	Минимальное количество открываемого иона, которое дает во всех случаях вполне отчетливый положительный эффект реакции при оптимальных условиях ее проведения
Предел идентификации Открываемый минимум	Концентрация, при превышении которой вероятность обнаружения аналита превышает 50%

## Некоторые характеристики методик качественного анализа с бинарным откликом

Положительный результат	Positive, $P$	Наличие аналитического сигнала
Отрицательный результат	Negative, $N$	Отсутствие аналитического сигнала
Правильный положительный результат	True positive, $TP$	Положительный результат при заведомом присутствии аналита в пробе
Правильный отрицательный результат	True negative, $TN$	Отрицательный результат при заведомом отсутствии аналита в пробе
Ложный положительный результат	False positive, $FP$	Положительный результат при заведомом отсутствии аналита в пробе
Ложный отрицательный результат	False negative, $FN$	Отрицательный результат при заведомом присутствии аналита в пробе

## Некоторые характеристики методик качественного анализа с бинарным откликом

- ✓ Число правильных положительных результатов  $N_{TP}$
- ✓ Число ложных отрицательных результатов  $N_{FN}$
- ✓ Число ложных положительных результатов  $N_{FP}$
- ✓ Число правильных отрицательных результатов  $N_{TN}$

Вероятность ошибки I рода ( $\alpha$ , %)	Вероятность ложного заключения об отсутствии аналита <b>A</b>
Вероятность ошибка II рода ( $\beta$ , %)	Вероятность ложного заключения о присутствии аналита <b>A</b>
Достоверность (Reliability, $R$ )	$R = 100 - \alpha - \beta$

## Некоторые характеристики методик качественного анализа с бинарным откликом

Частота ложных отрицательных результатов	False negative rate, $FNR$ , $\hat{\alpha}$	$\hat{\alpha} = N_{FN} / (N_{FN} + N_{TP})$
Частота ложных положительных результатов	False positive rate, $FPR$ , $\hat{\beta}$	$\hat{\beta} = N_{FP} / (N_{FP} + N_{TN})$
Частота правильных положительных результатов (чувствительность)	True positive rate, $TPR$ (sensitivity)	$TPR = N_{TP} / (N_{TP} + N_{FN})$
Частота правильных отрицательных результатов (специфичность)	True negative rate, $TNR$ (specificity)	$TNR = N_{TN} / (N_{TN} + N_{FP})$

## Некоторые характеристики методик качественного анализа с бинарным откликом

Прогностичность положительного результата	Positive predictive value, $PPV$	$PPV = N_{TP} / (N_{TP} + N_{FP})$
Прогностичность ложного результата	Negative predictive value, $NPV$	$NPV = N_{TN} / (N_{TN} + N_{FN})$
Эффективность	Efficiency, $E$	$E = (N_{TP} + N_{TN}) / (N_{TP} + N_{TN} + N_{FP} + N_{FN})$
Индекс правдоподобия	Likelihood ratio, $LR$	$LR = (1 - FNR) / FPR$
Индекс Юдена	Youden index, $YI$	$YI = 100(TPR + TNR - 1)$

## **Предел обнаружения**

предел обнаружения (аналита), limit of detection: Наименьшее содержание аналита, при котором он может быть *обнаружен* по данной методике анализа вещества или материала с *заданной доверительной вероятностью*.

**П р и м е ч а н и е** - За предел обнаружения обычно принимают содержание аналита, равное сумме результата холостого опыта и его стандартного отклонения, умноженного на коэффициент, соответствующий заданной доверительной вероятности (например, для  $P=0,99$   $K=3$ ).

## **Minimum detectable (true) value (IUPAC)**

the minimum single result which, with a stated probability, can be distinguished from a suitable blank value

## **Minimum detectable net concentration (ISO)**

**Detection limit or limit of detection (IUPAC, EURACHEM, British Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia)**

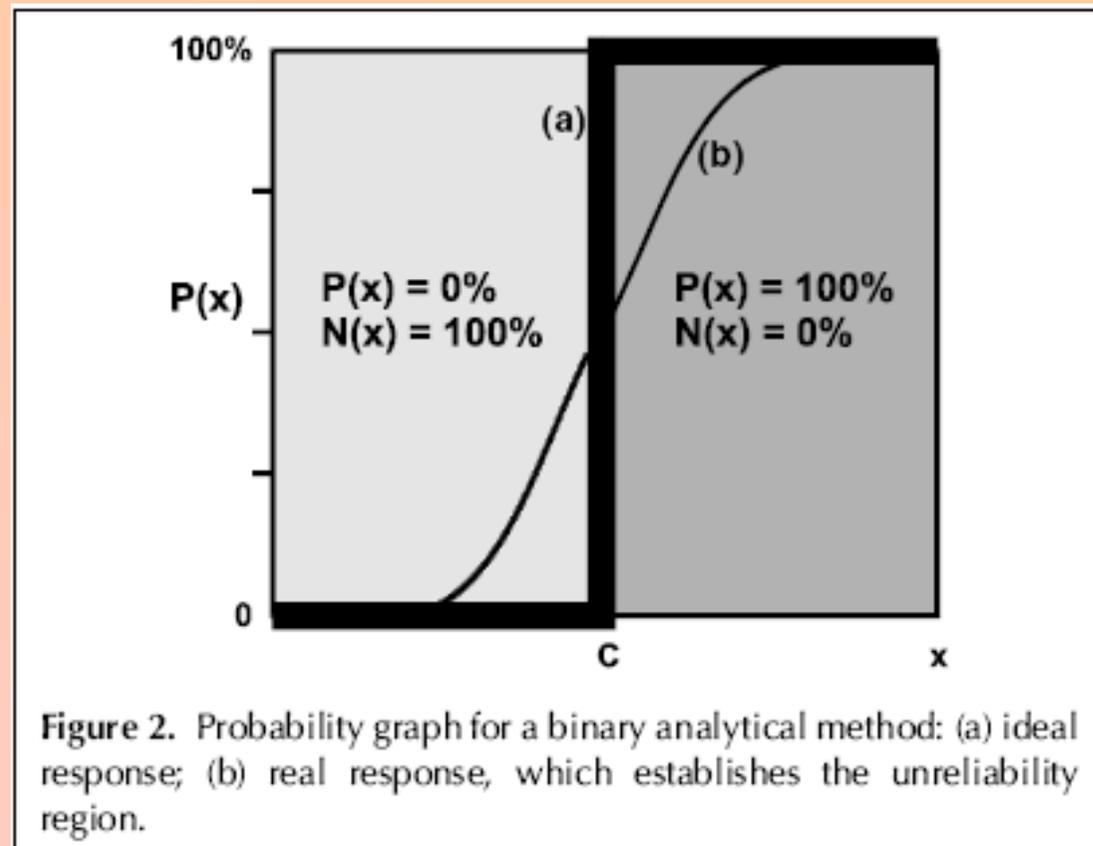
✓Кривая  
эффективности

✓Performance  
characteristic curve

✓Probability-  
concentration graph

✓Probability graph

✓Sensitivity curve»



It is therefore very important that the correct definition of the unreliability zone for a particular binary method with respect the threshold is used for classifying the samples as positive or negative.

*A. Ríos, H. Téllez. Reliability of binary analytical response // Trends in Analytical Chemistry. 2005. V. 24, No 6. P. 509-515.*



ELSEVIER

Journal of Hazardous Materials 83 (2001) 29–39

**Journal of  
Hazardous  
Materials**

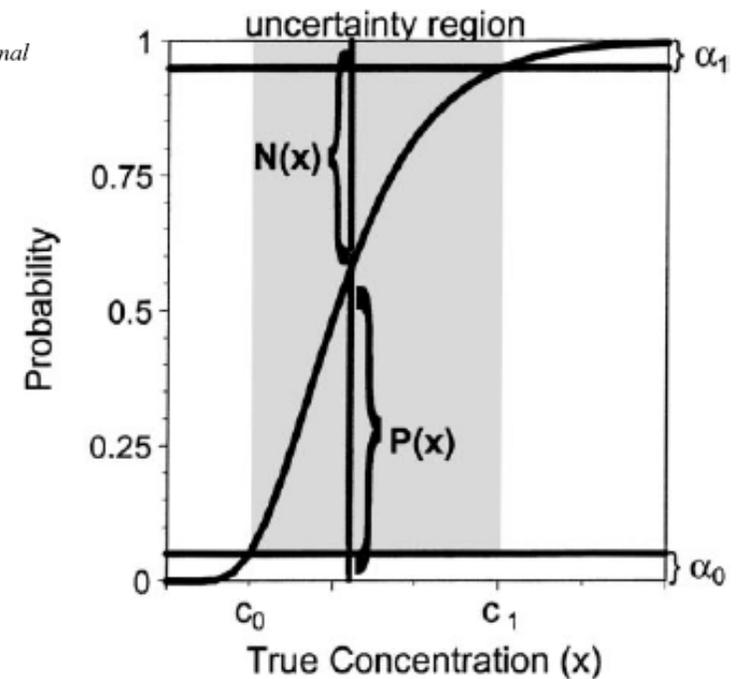
www.elsevier.nl/locate/jhazmat

## Field screening test methods: performance criteria and performance characteristics

Ruiguang Song<sup>a</sup>, Paul C. Schlecht<sup>b</sup>, Kevin Ashley<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> HGO Technology, Inc. 5555 Ridge Avenue, Cincinnati, OH 45213, USA

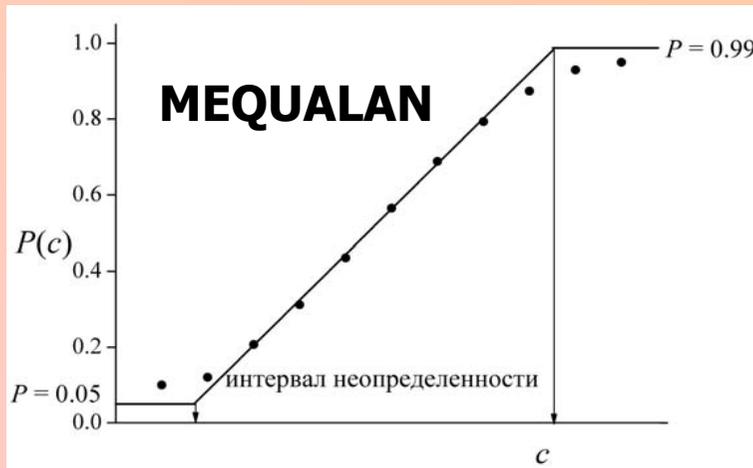
<sup>b</sup> U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH 45226, USA



## Метрологические характеристики методик качественного анализа с бинарным откликом

- Интервал неопределенности  $\Delta c$
- В качестве верхней границы целесообразно принять  $C_{99\%}$  (при концентрациях, превышающих  $C_{99\%}$ ,  $\alpha < 1\%$ ), а нижним пороговым значением можно считать  $C_{5\%}$ .
- Предел обнаружения - правая граница интервала неопределенности.
- Достоверность  $R_{\text{обнаружения}} = 100 \cdot P(c)$ , %

# ПОСТРОЕНИЕ КРИВЫХ ЭФФЕКТИВНОСТИ

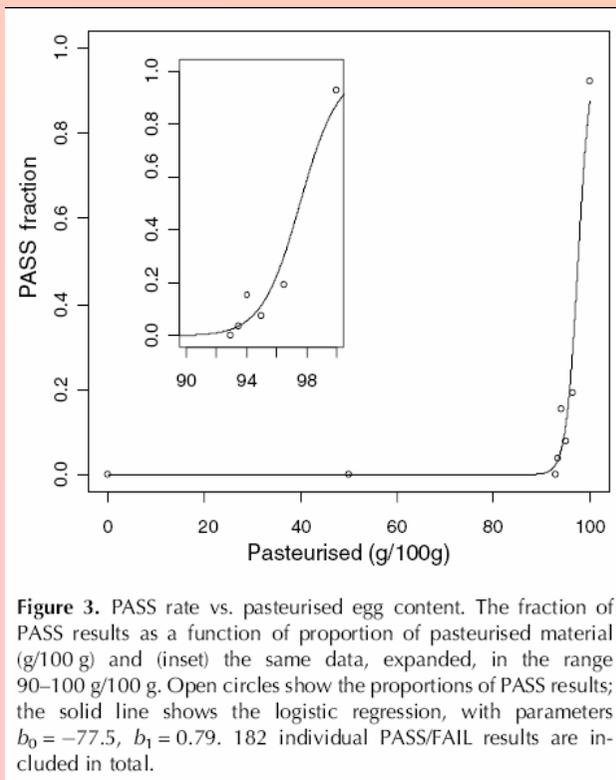


Trends

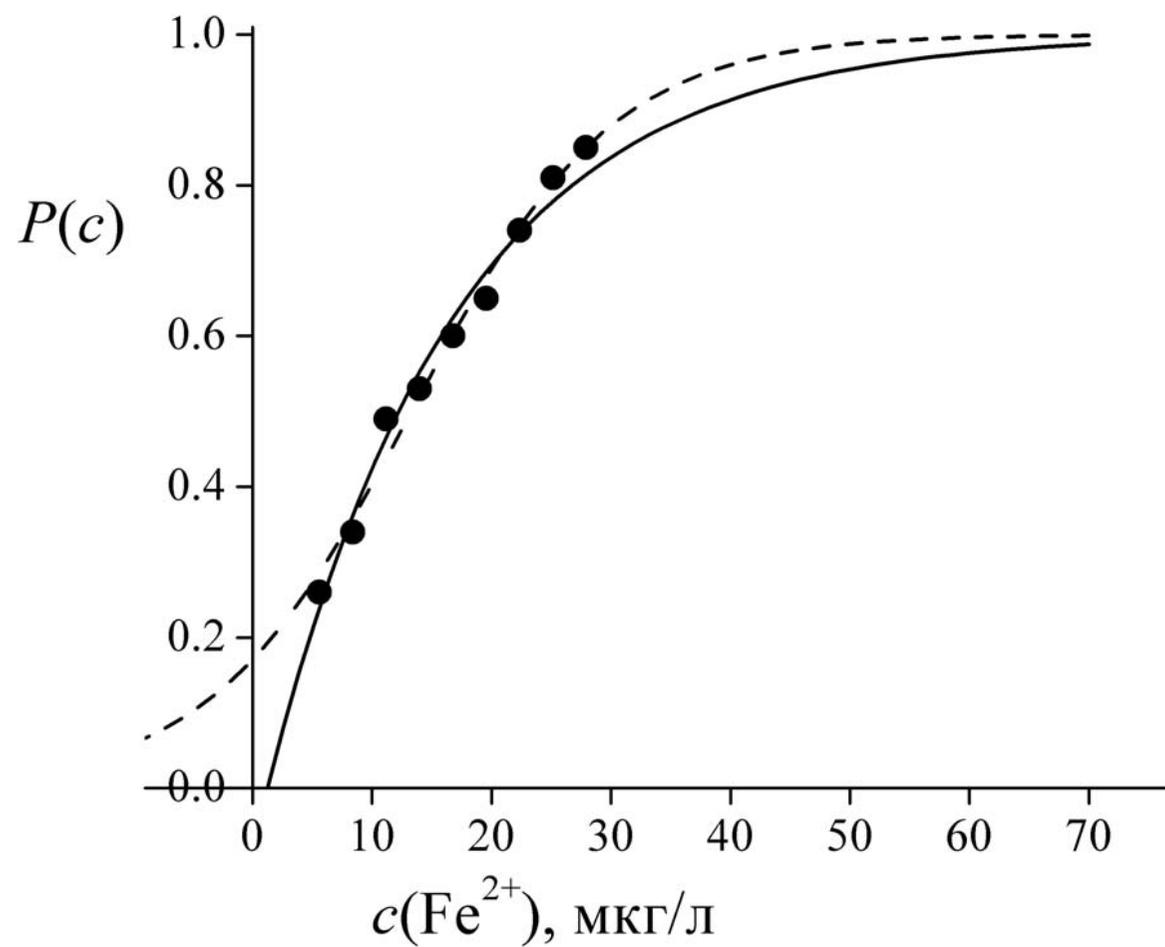
Trends in Analytical Chemistry, Vol. 24, No. 6, 2005

## Characterising the performance of qualitative analytical methods: Statistics and terminology

S.L.R. Ellison, T. Fearn



It is particularly important to have good data near the “shoulders” of the curve (i.e. at concentrations corresponding to probabilities in the 0.01–0.2 and 0.8–0.99 ranges), as these are very influential in establishing the curve form. Central and extreme points alone are insufficient. The implication is that significant preliminary work may be required if subsequent modelling is planned, and a good distribution of concentrations is particularly important.



### Испытанные функции распределения

Название распределения	Выражение для $P(c)$	Область определения	Подгоночные параметры
Вейбулла	$P(c) = 1 - \exp\left(-\left(\frac{c-a}{b}\right)^k\right)$	$a < c < \infty$	$a > 0, b > 0, k$
Лапласа	$P(c) = \frac{1}{2b} \int_{-\infty}^c \exp\left(-\left \frac{\bar{c}-x}{k}\right \right) dx$	$-\infty < c < \infty$	$\bar{c} > 0, k$
Логистическое	$P(c) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{c-a}{b}\right)}$	$a < c < \infty$	$a > 0, b > 0$
Логнормальное	$P(c) = \frac{1}{s\sqrt{2\pi}} \int_0^c \exp\left(-\frac{1}{2}\left(\frac{\ln(x/\bar{c})}{s}\right)^2\right) dx$	$0 < c < \infty$	$\bar{c} > 0, s$
Нормальное	$P(c) = \frac{1}{s\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^c \exp\left(-\frac{1}{2}\left(\frac{\bar{c}-x}{s}\right)^2\right) dx$	$-\infty < c < \infty$	$\bar{c} > 0, s$
Пуассона	$P(M) = \sum_{i=0}^M \frac{(\bar{c})^i \exp(-\bar{c})}{i!}$	$M = 0, 1, 2, \dots$	$\bar{c} > 0$
Экспоненциальное	$P(c) = 1 - \exp\left(-\frac{c-a}{b}\right)$	$a < c < \infty$	$a > 0, b > 0$

## Вычисление значений параметров. Оценка адекватности

$$|\theta\rangle = \arg \min \chi_{\text{ЭКСП}}^2$$

$$\chi_{\text{ЭКСП}}^2 < \chi_{f,5\%}^2$$

$$\chi_{\text{ЭКСП}}^2 = \sum_{i=1}^M \xi_i^2$$

$$\xi_i = \frac{P_i^{\text{ЭМП}} - \hat{P}_i}{s(P_i)}$$

Назначение весов: оценки  $s$

$$\overline{s(P_i^{\text{ЭМП}})} = \left( \frac{1}{J \cdot (J-1)} \sum_{j=1}^J \left[ (P_i^{\text{ЭМП}})_j - \overline{P_i^{\text{ЭМП}}} \right]^2 \right)^{1/2}$$

$$s(P_i^{\text{ЭМП}}) = \left( \frac{P_i^{\text{ЭМП}} (1 - P_i^{\text{ЭМП}})}{N_i} \right)^{1/2}$$

## Сокращение перечня набора возможных функций

Значения критерия адекватности, ширина интервала неопределенности и параметры аппроксимирующих функций для тест-системы «ΣМ /РИБ»

Функция распределения	$\chi^2_{\text{эксп}}$	$\Delta c$ , мкг/л	Вектор и ковариационная матрица параметров
Вейбулла	0.7	22 – 63	$\begin{pmatrix} a = 2.11 \\ b = 41.93 \\ k = 4.02 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1.06 \cdot 10^3 & & \\ -1.06 \cdot 10^3 & 1.10 \cdot 10^3 & \\ 4.09 & -38.20 & 34.60 \end{pmatrix}$
Лапласа	3.8	20 – 71	$\begin{pmatrix} a = 40.23 \\ b = 9.46 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 9.74 \cdot 10^{-5} & \\ -2.92 \cdot 10^{-5} & 5.87 \cdot 10^{-6} \end{pmatrix}$
Логистического	1.6	21 – 69	$\begin{pmatrix} a = 40.20 \\ b = 6.36 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1.01 \cdot 10^{-2} & \\ -3.90 \cdot 10^{-4} & 1.13 \cdot 10^{-2} \end{pmatrix}$
Логнормального	3.8	27 – 66	$\begin{pmatrix} \bar{c} = 39.70 \\ s = 0.25 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1.61 \cdot 10^{-4} & \\ -8.96 \cdot 10^{-5} & 2.60 \cdot 10^{-4} \end{pmatrix}$
Нормального	1.0	24 – 62	$\begin{pmatrix} \bar{c} = 40.24 \\ s = 10.64 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 7.57 \cdot 10^{-2} & \\ -3.57 \cdot 10^{-2} & 1.36 \cdot 10^{-1} \end{pmatrix}$
Пуассона	40	31 – 56	$(\bar{c} = 41) (1.31 \cdot 10^{-3})$
Экспоненциального	16	30 – 86	$\begin{pmatrix} a = 29.67 \\ b = 12.16 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1.31 & \\ -1.17 & 2.12 \end{pmatrix}$

5% -ные точки распределения  $\chi^2$ :  $\chi^2_{f=4} = 9.5$ ,  $\chi^2_{f=5} = 11.1$ ,  $\chi^2_{f=6} = 12.6$ .

## Сокращение перечня набора возможных функций

Значения статистики  $\chi^2$  и интервалы неопределенности для тест-системы № 4

из табл. 3.

Функция распределения	$\chi_{\text{эксп}}^2$	$\Delta c$ , мкг/л
<b>Вейбулла</b>	<b>1.6</b>	<b>-2.7 – 51.1</b>
<b>Лапласа</b>	<b>2.9</b>	<b>-14.6 – 55.5</b>
<b>Логистического</b>	<b>2.0</b>	<b>-11.2 – 51.7</b>
<b>Логнормального</b>	<b>5.0</b>	<b>2.7 – 86.3</b>
<b>Нормального</b>	<b>2.0</b>	<b>-7.9 – 41.5</b>
<b>Пуассона</b>	<b>23</b>	<b>1.7 – 29.6</b>
<b>Экспоненциального</b>	<b>3.2</b>	<b>2.2 – 72.6</b>

5%-ные точки распределения  $\chi^2$ :  $\chi_{f=6}^2 = 12.6$ ,  $\chi_{f=7}^2 = 14.1$ ,  $\chi_{f=8}^2 = 15.5$ .

**Выбранные аппроксимирующие функции, значения статистики  $\chi^2$  и интервалы неопределенности для тест-систем из табл. 3**

№	Функция распределения	$\chi^2_{\text{ЭКСП}} / f / \chi^2_{f, 0.05}$	$\Delta c$ , мг/л
1.	<b>экспоненциального</b>	<b>2.9 / 4 / 9.5</b>	<b>2.81 – 21.32</b>
2.	<b>логистического</b>	<b>6.9 / 5 / 11.1</b>	<b>0.0035 – 0.0046</b>
3.	<b>логистического</b>	<b>9.4 / 6 / 12.6</b>	<b>1.75 – 3.77</b>
4.	<b>экспоненциального</b>	<b>3.2 / 7 / 14.1</b>	<b>0.002 – 0.073</b>
5.	<b>экспоненциального</b>	<b>46.4 / 8 / 15.5</b>	<b>0.09 – 0.75</b>
6.	<b>логистического</b>	<b>5.1 / 6 / 12.6</b>	<b>3.21 – 8.78</b>
7.	<b>логистического</b>	<b>2.5 / 7 / 14.1</b>	<b>0.12 – 0.27</b>
8.	<b>логистического</b>	<b>4.6 / 7 / 14.1</b>	<b>0.06 – 0.27</b>
9.	<b>логистического</b>	<b>4.1 / 5 / 11.1</b>	<b>0.23 – 0.50</b>
10.	<b>экспоненциального</b>	<b>12.8 / 5 / <math>\chi^2_{5, 0.01} = 15.1</math></b>	<b>0.47 – 0.61</b>
11.	<b>логистического</b>	<b>13.1 / 5 / <math>\chi^2_{5, 0.01} = 15.1</math></b>	<b>0.017 – 0.034</b>

**Выбранные аппроксимирующие функции, значения статистик  $\chi^2$  и интервалы неопределенности для тест-систем из табл. 3**

№	Функция распределения	$\chi_{\text{ЭКСП}}^2 / f / \chi_{f, 0.05}^2$	$\Delta c$ , мг/л
12.	<b>ЛОГИСТИЧЕСКОГО</b>	<b>35.5 / 8 / 15.5</b>	<b>0.01 – 0.09</b>
13.	<b>ЛОГИСТИЧЕСКОГО</b>	<b>2.2 / 7 / 14.1</b>	<b>0.003 – 0.043</b>
14.	<b>ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНОГО</b>	<b>13.8 / 4 / 9.5</b>	<b>0.002 – 0.029</b>
15.	<b>ЛОГИСТИЧЕСКОГО</b>	<b>9.0 / 7 / 14.1</b>	<b>0.005 – 0.030</b>
16.	<b>ЛОГИСТИЧЕСКОГО</b>	<b>12.8 / 5 / <math>\chi_{5, 0.01}^2 = 15.1</math></b>	<b>0.05 – 0.30</b>
17.	<b>ЛОГИСТИЧЕСКОГО</b>	<b>1.6 / 5 / 11.1</b>	<b>0.021 – 0.069</b>
18.	<b>ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНОГО</b>	<b>13.8 / 6 / <math>\chi_{6, 0.01}^2 = 16.8</math></b>	<b><math>(0.24 – 4.87) \cdot 10^{-5}</math></b>
19.	<b>ЛОГИСТИЧЕСКОГО</b>	<b>3.1 / 3 / 7.8</b>	<b>4.32 – 5.12</b>
20.	<b>ЛОГИСТИЧЕСКОГО</b>	<b>1.9 / 6 / 12.6</b>	<b>51.0 – 75.0</b>
21.	<b>ЛОГИСТИЧЕСКОГО</b>	<b>0.57 / 3 / 7.8</b>	<b>0.45 – 1.17</b>
22.	<b>ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНОГО</b>	<b>2.61 / 4 / 9.5</b>	<b>0.03 – 1.43</b>

## Об устойчивости оценок параметров

Коэффициент эксцесса биномиального распределения

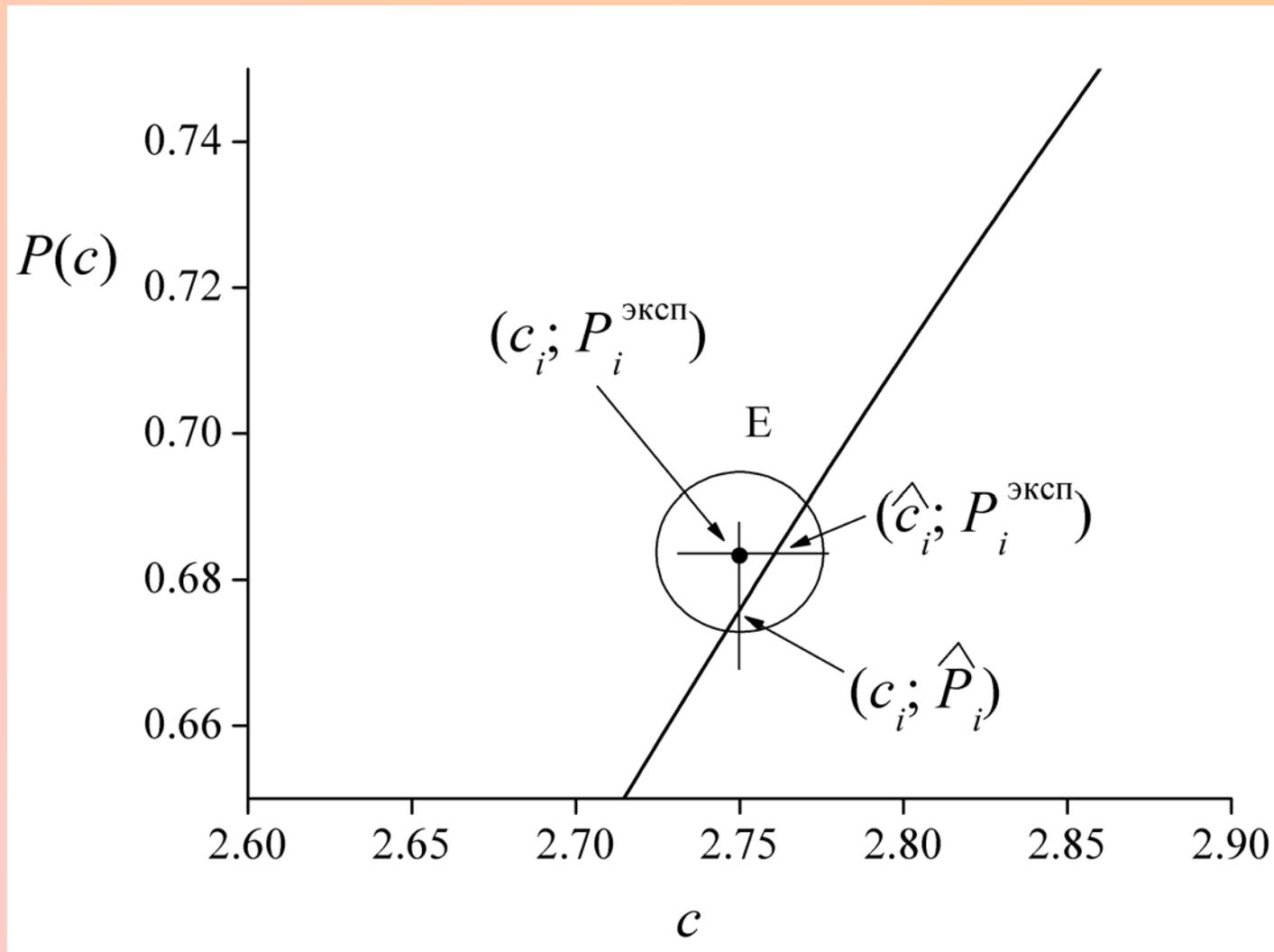
$$\gamma_2 = -\frac{6}{N_i} + \frac{1}{N_i P_i (1 - P_i)} > 0 \text{ при малых и больших } P_i$$



Необходимо сравнить МНК-оценки с робастными аналогами

$$\mu_{\text{sum}} = \text{card}(F) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \mu_i \quad |\theta\rangle = \arg \max \left( \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \mu_i \right) = \arg \max(\text{card}(F))$$

$$\mu_i = 1 - \left[ \left( \frac{c_i - \hat{c}_i}{\Delta c_i} \right)^2 - \left( \frac{P_i^{\text{ЭКСП}} - \hat{P}_i}{\Delta P_i} \right)^2 \right]$$



Часть кривой эффективности. Полуосям эллипса E соответствуют границы нечеткости.

**Сопоставление оценок параметров аппроксимирующих функций  
и интервалов неопределенности для тест-систем.**

№	Параметры выбранной функции распределения		$\Delta c$ , мг/л	
	МНК-оценки	Робастные оценки	МНК-оценивание	Робастное оценивание
1.	$a = 2.60$ $b = 4.06$	$a = 2.49$ $b = 4.19$	2.81 – 21.3	2.70 – 21.7
2.	$k = 0.0039$ $t = 0.00013$	$k = 0.0039$ $t = 0.00014$	0.0035 – 0.0046	0.0035 – 0.0046
3.	$k = 2.53$ $t = 0.27$	$k = 2.54$ $t = 0.32$	1.74 – 3.77	1.60 – 4.01
4.	$a = 0.001$ $b = 0.015$	$a = 0.001$ $b = 0.016$	0.002 – 0.073	0.002 – 0.075
5.	$a = 0.08$ $b = 0.15$	$a = 0.07$ $b = 0.14$	0.09 – 0.75	0.08 – 0.73
6.	$k = 5.38$ $t = 0.74$	$k = 5.35$ $t = 0.71$	3.21 – 8.78	3.27 – 8.60
7.	$k = 0.18$ $t = 0.02$	$k = 0.18$ $t = 0.02$	0.12 – 0.27	0.12 – 0.27
8.	$k = 0.14$ $t = 0.03$	$k = 0.15$ $t = 0.03$	0.06 – 0.27	0.06 – 0.28
9.	$k = 0.33$ $t = 0.04$	$k = 0.33$ $t = 0.04$	0.23 – 0.50	0.22 – 0.51
10.	$a = 0.44$ $b = 0.04$	$a = 0.44$ $b = 0.04$	0.45 – 0.61	0.44 – 0.62
11.	$k = 0.024$ $t = 0.0022$	$k = 0.024$ $t = 0.0023$	0.017 – 0.034	0.017 – 0.034

## Сопоставление оценок параметров аппроксимирующих функций и интервалов неопределенности для тест-систем.

№	Параметры выбранной функции распределения		$\Delta c$ , мг/л	
	МНК-оценки	Робастные оценки	МНК-оценивание	Робастное оценивание
12	$a = 0.04$ $b = 0.01$	$a = 0.04$ $b = 0.01$	0.01 – 0.09	0.01 – 0.09
13	$a = 0.02$ $b = 0.005$	$a = 0.02$ $b = 0.005$	0.003 – 0.043	0.004 – 0.042
14	$a = 0.002$ $b = 0.006$	$a = 0.002$ $b = 0.006$	0.002 – 0.029	0.002 – 0.030
15	$a = 0.01$ $b = 0.003$	$a = 0.01$ $b = 0.003$	0.003 – 0.030	0.003 – 0.030
16	$a = 0.15$ $b = 0.03$	$a = 0.15$ $b = 0.03$	0.05 – 0.30	0.06 – 0.30
17	$a = 0.04$ $b = 0.006$	$a = 0.04$ $b = 0.006$	0.021 – 0.069	0.022 – 0.069
18	$a = 0.19 \cdot 10^{-5}$ $b = 1.01 \cdot 10^{-5}$	$a = 0.24 \cdot 10^{-5}$ $b = 1.04 \cdot 10^{-5}$	$(0.24 - 4.87) \cdot 10^{-5}$	$(0.29 - 5.02) \cdot 10^{-5}$
19	$a = 4.63$ $b = 0.11$	$a = 4.62$ $b = 0.10$	4.32 – 5.12	4.33 – 5.10
20	$a = 60.4$ $b = 3.15$	$a = 60.4$ $b = 3.17$	51.1 – 74.9	51.1 – 75.0
21	$a = 0.73$ $b = 0.10$	$a = 0.73$ $b = 0.10$	0.45 – 1.17	0.44 – 1.18
22	$a = 0.02$ $b = 0.31$	$a = 0.02$ $b = 0.30$	0.03 – 1.40	0.04 – 1.40

## **ВЫВОДЫ**

1. В качестве метрологических характеристик методик скрининга с бинарным откликом предлагается использовать интервал неопределенности и предел обнаружения – концентрацию аналита, при превышении которой вероятность ошибки I рода (ложного заключения об отсутствии аналита) меньше 1%. «Недостоверность», определяемая как вероятность ошибки I рода, выступает как аналог «неопределенности» результатов количественного анализа.

2. Метрологические характеристики целесообразно находить по кривым эффективности, выражающим концентрационную зависимость вероятности обнаружения аналита в интервале ненадежности. Рекомендовано ограничить вид возможных кривых эффективности двумя функциями – логистического и экспоненциального распределений. Метод моментов Пирсона, свободный от априорного назначения вида кривой эффективности, неприменим из-за большой погрешности эмпирических частот обнаружения аналита в интервале неопределенности.

3. Робастные оценки параметров кривых эффективности, полученные с применением аппарата теории нечетких множеств, и соответствующие значения метрологических характеристик близки к оценкам, рассчитанным с использованием нелинейного метода наименьших квадратов. Это свидетельствует о возможности при построении кривых эффективности ограничиться более простым вычислительным средством – МНК.