

Χρήση των Πιθανοτήτων και των Bayesians στη Χημική Μετρολογία

Λαμπή Ευγενία,
Εργαστήριο Χημικής Μετρολογίας (EXHM/ΓΧΚ-ΕΙΜ), SCHEMA
Ε' Χ.Υ. Αθηνών, Γενικό Χημείο του Κράτους, Αν. Τσόχα 16, 115 21 Αθήνα
e-mail: e.lampi@gcsl.gr

Περίληψη

Ο τομέας της χημικής μετρολογίας περιγράφοντας τις χημικές, βιολογικές, μικροβιολογικές και κλινικές δοκιμές και μετρήσεις, αποτελεί έναν ειδικό χώρο όπου η διαδικασία για την επίτευξη ιχνηλάσιμου και συγκρίσιμου αποτελέσματος είναι δύσκολο να τυποποιηθεί. Επιπλέον, πολλές φορές τα αποτελέσματα τέτοιων δοκιμών μπορεί να μη δίνουν απάντηση στο ερώτημα που τίθεται και επομένως απαιτείται περισσότερο ολιστική προσέγγιση στην αξιολόγηση της επίτευξης αξιοπιστίας τους. Η χρήση της αβεβαιότητας ως περιοχής τιμών που ευλόγως μπορούν να αποδοθούν στο μετρούμενο καθίσταται αδύναμη σε περιοχές των μετρήσεων κοντά στα όρια ανίχνευσης μεθόδων. Επίσης, στις δοκιμές ανίχνευσης ή παρουσίας/απουσίας η εκτίμηση της πραγματικότητας απαιτεί διαφορετική προσέγγιση. Είναι σαφές ότι η στατιστική δεν κάνει δυνατή την ερμηνεία των φαινομένων.

Ήδη οι πιθανότητες έχουν χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση των πηγών αβεβαιότητας τύπου Β. Επίσης, η εκτίμηση της προσέγγισης της αληθούς τιμής στο επίπεδο του ορίου ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης της μετρητικής διαδικασίας μπορεί να πραγματοποιηθεί με εφαρμογή πιθανοτήτων και με Bayesians. Επιπλέον, στις περιπτώσεις που η αλήθεια δεν προκύπτει από μια ορθολογική μέτρηση αλλά από την ικανότητα μιας μεθόδου να ταξινομήσει ή να ταυτοποιήσει στη βάση μιας ένδειξης (τεκμήρια) ταυτότητας, οι αβεβαιότητες και οι μη ορθές ταυτοποιήσεις μπορεί να προέρχονται είτε από παρατηρήσεις συγκεκριμένων ενδείξεων (τεκμηρίων), όταν το υλικό είναι σε διαφορετική «κλάση» (ψευδώς θετικά) είτε στην απουσία ενδείξεων για μια συγκεκριμένη κλάση στην οποία στην πραγματικότητα το υπό εξέταση υλικό ανήκει (ψευδώς αρνητικά).

Στην παρούσα εργασία γίνεται μια προσπάθεια να αντιμετωπιστούν τα παραπάνω θέματα, και συγκεκριμένα σε περιοχές μετρήσεων στα όρια ανίχνευσης των μεθόδων μέτρησης καθώς και στις τεχνικές ανίχνευσης ή ταυτοποίησης με εφαρμογή της λογικής που προκύπτει από την αρχή των Bayesians.

Abstract

In Chemical Metrology as specified in chemical, biological, microbiological and clinical tests and measurements, the process to achieve a traceable and comparable result is difficult to be standardized. Additionally many times the test results cannot reply to the testing question and a more holistic approach is needed in order to evaluate their reliability. The use of uncertainty as a range of values reasonably attributed to the measurand becomes unattainable in ranges close to limit of detection. In qualitative or binomial methods statistics aren't enough to interpret the observations.

Probabilities are used in the calculation of type B uncertainties and the estimation of "true" value in concentration ranges close to detection and quantification limits, areas where Bayesians are proven useful. In cases where the truth is not the outcome of a rational measurement but depends on the capability of the method to classify or identify

on the basis of identity indications uncertainties and false identifications may be attributed either to observations of specific indications, when the measurand is in different “class” (false positive) or of the absence of indications for a specific class although the measurand belongs to this class (false negative).

In this presentation the Bayesian approach is used to provide some ideas for the estimation of the “true” value of the measurand and its corresponding uncertainty in measurement areas close to limits of detection and qualitative and binomial methods.

Λέξεις-Κλειδιά: χημική μετρολογία, πιθανότητες, όριο ανίχνευσης, ταυτοποίηση Bayesians.

1. Εισαγωγή

Είναι αναμφισβήτητο ότι η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των δοκιμών εμπεδώνεται μέσα από τη συγκρισιμότητα και την ιχνηλασιμότητα, με απαραίτητο κριτήριο τη συναφή αβεβαιότητα. Ειδικά στο χώρο της χημικής μετρολογίας, η οποία καλύπτει τους τομείς των χημικών αναλύσεων, μικροβιολογικών δοκιμών, κλινικών και μοριακών δοκιμών, η επίτευξη της ιχνηλασιμότητας και η εκτίμηση της αβεβαιότητας δεν μπορούν να θεμελιωθούν από το ορθολογικό σύστημα που χαρακτηρίζει τις φυσικές δοκιμές ή το μοντέλο διάδοσης των αβεβαιοτήτων όπως αναλύεται στον GUM.

Επιπρόσθετα, στον τομέα της εργαστηριακής ιατρικής, όπως η κλινική χημεία, η κλινική μικροβιολογία, η κλινική ανοσοπαθολογία κ.λ.π., οι διενεργούμενες σε κλινικό επίπεδο εξετάσεις (παρατηρήσεις και μετρήσεις) δειγμάτων από ζώντες ανθρώπους ή ασθενείς αντανakλούν σε μια δυναμική κατάσταση “in vivo”. Αυτό και μόνο εισάγει επιπλέον όρους στην αρχιτεκτονική της κλινικής διεργασίας, όπως «διάγνωση», «θεραπεία» του ασθενούς κ.λ.π..

Ενδιαφέρον σημείο είναι ότι σημαντικός αριθμός δοκιμών στον τομέα της χημικής μετρολογίας βασίζεται σε ποιοτική παρατήρηση, αναδεικνύοντας το ζήτημα του ποσοτικού χαρακτήρα ο οποίος ενέχεται και στην ποιοτική εξέταση, καθώς και τον τρόπο που θα σχεδιασθεί ένας αποτελεσματικός έλεγχος για την αξιοπιστία της παρατήρησης αυτής. Και τούτο έχει τεράστια σημασία δεδομένου ότι το ότι παρατηρείται ή όχι κάτι, σχετίζεται άμεσα με το όριο ανίχνευσης της μεθοδολογίας της παρατήρησης.

Αλλά ακόμη και στην περίπτωση των ποσοτικών προσδιορισμών και ειδικότερα σε περιπτώσεις τοξικών ρυπαντών, όπου τα όρια για την ασφάλεια είναι πολύ χαμηλά, οι μέθοδοι μέτρησης πρέπει να έχουν επίδοση σε επίπεδα ορίων ανίχνευσης. Επιπλέον, το θεμελιώδες ζήτημα που εγείρεται είναι η πιθανότητα του επιπέδου παρουσίας του υπό εξέταση αναλύτη στο ελεγχόμενο μέσο δεδομένου του αποτελέσματος μιας μέτρησης.

Τέτοια ερωτήματα έρχονται να απαντηθούν περισσότερο από τις πιθανότητες και λιγότερο από τη στατιστική. Εξάλλου η εκτίμηση των πηγών αβεβαιότητας τύπου B που αποτελεί σημαντικό μέρος της συνδυασμένης αβεβαιότητας στη χημική μετρολογία βασίζεται στις πιθανότητες. Επίσης, ήδη από την πρώτη έκδοση του Οδηγού για την Εκτίμηση της Αβεβαιότητας στις Χημικές Μετρήσεις της EURACHEM εισάγεται ο όρος “βαθμός πίστης”, “διαισθητική πιθανότητα” και “αξιοπιστία”, για την εκτίμηση της αβεβαιότητας που δεν βασίζεται σε πειραματικά δεδομένα, αλλά στην υποκειμενική πιθανότητα.

2. Τα χαρακτηριστικά της Bayesian προσέγγισης

Κατά την εκτίμηση της συνδυασμένης αβεβαιότητας στη χημική μετρολογία κρίσιμο σημείο αποτελεί η αξιολόγηση και ποσοτικοποίηση της συνεισφοράς των επιμέρους αβεβαιοτήτων, όπως αυτές αντανακλούν το επίπεδο παρέμβασης των επιμέρους παραμέτρων που επηρεάζουν το αποτέλεσμα της μέτρησης / δοκιμής. Ένα μέρος της εκτίμησης βασίζεται σε επαναλαμβανόμενες παρατηρήσεις, δηλαδή επαναλαμβανόμενες διεργασίες μέτρησης με εφαρμογή των βασικών στατιστικών παραμέτρων και ένα άλλο μέρος βασίζεται στις πιθανότητες με εκτίμηση και συνδυασμό των συναρτήσεων κατανομής πιθανοτήτων. Στη συνηθισμένη πρακτική όλες οι εκτιμήσεις αυτού του τύπου βασίζονται στη στατιστική.

Όμως τι γίνεται στην περίπτωση που βρισκόμαστε σε «γκρίζες ζώνες» περιοχών μέτρησης, όπως στα όρια ανίχνευσης των μεθόδων ή όταν εφαρμόζουμε ποιοτική παρατήρηση (τεχνικές χρώσης στην κυτταρολογία και στην παθολογοανατομία) αλλά η απόφαση που πρέπει να ληφθεί είναι ιδιαίτερα κρίσιμη για την πιθανότητα μιας ασθένειας ή αν ένα φορτίο πρέπει να καταστραφεί διότι περιέχει καρκινογόνους ρυπαντές; Επιπλέον, στις κλινικές παρατηρήσεις το αποτέλεσμα της κλινικής μεθόδου θα οδηγήσει σε διάγνωση πάνω σε μια βιολογικά μεταβαλλόμενη οντότητα. Άρα η μέτρηση ή παρατήρηση πρέπει να αντιμετωπιστούν με ολιστικό τρόπο. Εδώ έρχεται να παίξει σημαντικό ρόλο η Bayesian προσέγγιση των πιθανοτήτων.

2.1 Η Bayesian προσέγγιση των πιθανοτήτων έναντι της κλασσικής στατιστικής

Η χρήση της κλασσικής στατιστικής στην εκτίμηση της αβεβαιότητας δίνει τη σιγουριά της ντετερμινιστικής βεβαιότητας στη στοχαστική αβεβαιότητα επενδύοντας τη στοχαστική προσέγγιση με τα απαραίτητα μαθηματικά ώστε ο παρατηρητής να αισθανθεί ασφαλής ότι αντλεί αξιόπιστη πληροφορία από το μετρούμενο. Η «διαίσθηση», η «διαισθητική πιθανότητα», η εκτίμηση της αυθεντίας, που παίζουν θεμελιώδη ρόλο σε ευρύτατα πεδία μετρήσεων και παρατηρήσεων της χημικής μετρολογίας δεν παραμένουν στη σφαίρα του θεωρητικού και του «μεταφυσικού» αλλά μπορούν να ποσοτικοποιηθούν με τη βοήθεια της Bayesian προσέγγισης των πιθανοτήτων και του αντίστοιχου θεωρήματος.

Η Bayesian προσέγγιση κινείται με παρόμοιο τρόπο με αυτόν της κλασσικής στατιστικής. Έστω: η παράμετρος θ ενός στατιστικού πληθυσμού την οποία θέλουμε να εκτιμήσουμε και η πιθανότητα $f(x|\theta)$ η οποία καθορίζει την πιθανότητα παρατήρησης διαφορετικών x , κάτω από διαφορετικές τιμές της παραμέτρου θ . Η θεμελιώδης διαφορά μεταξύ των δύο προσεγγίσεων βρίσκεται στο ότι το θ χρησιμοποιείται σαν τυχαία ποσότητα. Αν και η διαφορά αυτή μπορεί να φανεί όχι και τόσο ουσιαστική, οδηγεί σε μία τελείως διαφορετική προσέγγιση, ως προς την ερμηνεία, από αυτήν την κλασσικής στατιστικής (Lira and Grientschnig, 2010).

Ο σκοπός της προσέγγισης Bayesian για την εκτίμηση της αβεβαιότητας στη μετρολογία είναι να κωδικοποιήσει το επίπεδο της γνώσης σχετικά με την ποσότητα του μετρούμενου/προϊόντος μια διεργασίας μέτρησης με τη μορφή μιας συνάρτησης της πυκνότητας πιθανότητας (PDF). Η διεργασία ξεκινά με την έκφραση της συνδυασμένης PDF που αναφέρεται σε όλες τις εμπλεκόμενες παραμέτρους/ποσότητες συν ορισμένες συμπληρωματικές παραμέτρους/ποσότητες που δεν εμπλέκονται στη διεργασία της μέτρησης (Μαθιουλάκης, Μπελεσιώτης, 2005).

Στην ουσία, η Bayesian θα βασιστεί στην $f(\theta|x)$ και όχι στην $f(x|\theta)$, δηλαδή στην πιθανότητα της κατανομής της παραμέτρου δεδομένης της x (δεδομένα) και όχι της x δεδομένης της παραμέτρου. Σε πολλές περιπτώσεις αυτό οδηγεί σε περισσότερα φυσικά συμπεράσματα σε σχέση με την κλασική στατιστική, για να μπορέσει όμως να επιτευχθεί αυτό θα πρέπει να καθορίσουμε την «εκ των προτέρων (a-priori)» κατανομή $f(\theta)$ (prior probability distribution), η οποία αντιπροσωπεύει «τις πεποιθήσεις» μας για την κατανομή του θ προτού αποκτήσουμε οποιαδήποτε νέα πληροφορία. Αυτή η γνώση της εκ των προτέρων κατανομής της παραμέτρου θ αποτελεί και το θεμελιώδες συστατικό που διαφοροποιεί την προσέγγιση Bayesian από την κλασική στατιστική.

Τα τέσσερα βασικά σημεία που διακρίνουν την προσέγγιση Bayesian από την κλασική στατιστική είναι (α) η εκ των προτέρων πληροφορία, δηλαδή η προηγούμενη γνώση που έχουμε σχετικά με τη μέτρηση, (β) η υποκειμενική πιθανότητα (subjective probability), δηλαδή η εμπέδωση του γεγονότος ότι οι πιθανότητες είναι υποκειμενικές και εξαρτώνται από την πεποίθηση και τις γνώσεις του παρατηρητή σχετικά με το παρατηρούμενο, στην περίπτωση μας το μετρούμενο και η οποία βασίζεται στην εκ των υστέρων (a posteriori) κατανομή, (γ) η συνέπεια (self-consistency), δηλαδή όλα τα συμπεράσματα πηγάζουν εφαρμόζοντας τη θεωρία των πιθανοτήτων και (δ) η μη προσκόλληση σε στατιστικές «συνταγές» αλλά η διαμόρφωση ανεξάρτητων κριτηρίων βασιζόμενη στην εκ των υστέρων κατανομή.

2.2 Το θεώρημα του Bayes

Το θεώρημα του Bayes συσχετίζει υπό συνθήκη πιθανότητες εκ των προτέρων και εκ των υστέρων. Αν A και B είναι δύο ενδεχόμενα με $P(A) > 0$, τότε

$$P(B/A) = \frac{P(A/B)P(B)}{P(A)} \quad (1)$$

Δηλαδή συσχετίζεται η εκ των προτέρων πιθανότητα $P(B)$ να ισχύει το B με την εκ των υστέρων πιθανότητα $P(B/A)$ να ισχύει το B όταν παρατηρείται το A , λαμβάνοντας υπόψη και την πιθανοφάνεια του A , $P(A)$.

Η χρησιμότητα του θεωρήματος του Bayes σε εφαρμογές πιθανοτήτων είναι ότι παρέχει την δυνατότητα αντιστροφής της «θέσης» των ενδεχομένων. Έτσι, γίνεται εμφανές πώς η πιθανότητα του $B|A$ σχετίζεται με την πιθανότητα του $A|B$.

3. Χημική Μετρολογία, πιθανότητες και Bayesians

Το ζήτημα που τίθεται είναι πώς μπορούμε να εφαρμόσουμε την Bayesian προσέγγιση στην εκτίμηση του αποτελέσματος χημικής μέτρησης, δηλαδή να εφαρμόσουμε τις πιθανότητες όπως κωδικοποιούνται από το θεώρημα Bayes ώστε να εκτιμήσουμε την αληθοφάνεια του αποτελέσματος μιας χημικής, κλινικής μικροβιολογικής, μοριακής δοκιμής/παρατήρησης (Hibbert and Armstrong, 2009).

Το αρχικό ζητούμενο είναι να εκτιμήσουμε τη μέση τιμή μ και την τυπική απόκλιση σ μετά από μια σειρά επαναλαμβανόμενων μετρήσεων $D = \{D_i; i=1,2,3,\dots,N\}$. Θεωρούμενων των μετρήσεων ανεξάρτητων μεταξύ τους, ένα μοντέλο που προκύπτει είναι:

$$D_i = \mu + n_i; \forall i; \quad (2)$$

όπου n_i είναι ο θόρυβος ο οποίος ως θεωρηθεί Gaussian με μηδενική μέση τιμή και τυπική απόκλιση σ .

Τα πρώτα βήματα είναι η έκφραση του θεωρήματος Bayes για τα μ και σ υπό τον όρο των D και I και ο ορισμός των όρων των εκ των προτέρων κατανομών και της πιθανοφάνειας στο θεώρημα ώστε να εκτιμηθούν οι εκ των υστέρων PDFs από τις οποίες θα προσδιοριστούν οι πλέον πιθανές τιμές για τα μ και σ . Η συνδυασμένη εκ των υστέρων κατανομή για τα μ και σ μπορεί να εκφραστεί ως εξής:

$$P(\mu, \sigma / D, I) = \frac{P(\mu, \sigma / I)P(D / \mu, \sigma, I)}{P(D / I)} \quad (3)$$

Όπου $P(\mu, \sigma / I)$ είναι η συνδυασμένη εκ των προτέρων πυκνότητα πιθανότητας, $P(D / \mu, \sigma, I)$ η υπό συνθήκη πιθανοφάνεια εξαρτώμενη από τις παραμέτρους του μοντέλου μ , σ και I , και $P(D / I)$ παράγωγο κανονικοποίησης που ολοκληρώνει όλες τις παραμετρικές τιμές..

$$P(D / I) = \int_K \int_L P(\mu, \sigma, D / I) d\mu d\sigma \quad (4)$$

Όπου K και L ορίζουν την περιοχή ολοκλήρωσης για τα σ και μ αντίστοιχα. Από την εξίσωση (3) μπορούν να προσδιοριστούν οι εκ των υστέρων PDFs για τα μ και σ , ολοκληρώνοντας τους αντίστοιχους όρους.

$$P(\mu / D, I) = \int_K P(\mu, \sigma / D, I) d\sigma \quad (5)$$

Για το μ , και για το σ ,

$$P(\sigma / D, I) = \int_L P(\mu, \sigma / D, I) d\mu \quad (6)$$

Οι εξισώσεις (5) και (6) δίνουν τη δυνατότητα εκτίμησης των παραμέτρων μέσης τιμής, τυπικής απόκλισης και διαστήματος εμπιστοσύνης οι δε εκ των προτέρων PDFs για τα μ και σ έχουν οριστεί και ενσωματωθεί στην εκ των υστέρων PDF. Αν δε τα μ (ή και σ) είναι γνωστά, οι αντίστοιχες PDF τους θα μπορούν να είναι δεσμευμένες στα γνωστά μ (ή και σ) και D .

3.2 Εκ των προτέρων πιθανότητες και συνάρτηση πιθανότητας

Ένα πρόβλημα που αντιμετωπίζει ο αναλυτής με αυτή την προσέγγιση είναι ότι το θεώρημα του Bayes δεν δίνει πληροφορία για το πώς θα εκτιμηθούν οι εκ των προτέρων PDFs και η συνάρτηση της πιθανότητας, με άλλα λόγια πως θα ποσοτικοποιηθούν οι προηγούμενες πληροφορίες και υποθέσεις.

Μια προσέγγιση είναι να γράψουμε τη συνάρτηση της πιθανότητας και στη συνέχεια να εξετάσουμε την επίπτωση πάνω σ' αυτήν διαφορετικών εκ των προτέρων PDFs. Στην υπόθεση που εξετάζουμε, δεδομένου ότι ο θόρυβος είναι μια Gaussian PDF και ανεξάρτητος, η συνάρτηση της πιθανότητας θα είναι το γινόμενο των επιμέρους PDF των D_i .

$$\begin{aligned}
P(D/\mu, \sigma, I) &= \prod_{i=1}^N P(D_i/\mu, \sigma, I) \\
&= \prod_{i=1}^N \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left[-\frac{1}{2}(D_i - \mu)^2/\sigma^2\right] \\
&= (2\pi\sigma^2)^{-N/2} \exp\left[-\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N (D_i - \mu)^2/\sigma^2\right] \\
&= (2\pi\sigma^2)^{-N/2} \exp\left[-\frac{Ns^2}{2\sigma^2}\right] \exp\left[-\frac{N(\mu - \bar{D})^2}{2\sigma^2}\right]
\end{aligned} \tag{7}$$

Όπου $(D_i - \mu)/\sigma$ είναι τα σταθμισμένα υπόλοιπα μεταξύ των δεδομένων και του μοντέλου,

$$\bar{D} = \sum_{i=1}^N (D_i / N) \text{ και } s^2 = 1/N \left(\sum_{i=1}^N (D_i - \bar{D})^2 \right). \tag{8}$$

Σχετικά με τις εκ των προτέρων PDFs το ζητούμενο που εγείρεται είναι ότι παρότι στηρίζονται σε «υποκειμενική πίστη» και υποθέσεις, πρέπει να αντανακλούν σε επιστημονική λογική.

Το θέμα είναι ότι στις μέχρι τώρα εφαρμογές στη χημική μετρολογία η προσέγγιση των εκ των προτέρων πιθανοτήτων είναι απλουστευμένη και μάλλον «πρωτόγονη».

4. Εφαρμογές των Bayesians στη Χημική Μετρολογία

Ήδη από τη δεκαετία του 1970 υπάρχει βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση Bayesians σε δοκιμές που σχετίζονται με τη χημική μετρολογία. Η χρησιμότητά τους είναι αναγνωρισμένη στην κλινική χημεία και την ιατρική γνωμάτευση με τη χρήση των αποτελεσμάτων των μετρήσεων ή των κλινικών παρατηρήσεων. Παρακάτω δίνονται δύο περιπτώσεις όπου προσέγγιση Bayes μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της τιμής του μετρούμενου, όσο και της σχετικής αβεβαιότητας και ειδικότερα όταν η μέτρηση βρίσκεται στα όρια ανίχνευσης της μεθόδου και στις περιπτώσεις των ποιοτικών δοκιμών.

4.1 Ποιοτικές δοκιμές - παρατηρήσεις

Η ακρίβεια μιας ποιοτικής ανάλυσης ή ταυτοποίησης είναι αναμφισβήτητα πιο σημαντική από μια ποσοτική, δεδομένου ότι λειτουργεί μέσω τη υπόθεσης ότι η ταυτότητα του εξεταζόμενου επιβεβαιώνεται. Η πιθανότητα μη ορθής ταυτοποίησης είναι πάντοτε παρούσα και διαρκώς υποκείμενη του ενδιαφέροντος των αναλυτών. Ακόμη και στην περίπτωση που έχει ακολουθηθεί μια αυστηρά καθορισμένη διαδικασία, δεν υπάρχει εγγύηση για την ακρίβεια της ταυτοποίησης και επομένως για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ποιοτικής παρατήρησης πρέπει να ληφθεί υπόψη η συμφυής αβεβαιότητα. Αυτό δείχνει την αναγκαιότητα να εκτιμηθεί ένα μέτρο της ποιότητας του ποιοτικού αποτελέσματος.

Παράμετροι για την αξιολόγηση της ποιότητας μιας ποιοτικής μεθόδου είναι η εκλεκτικότητα, η ειδικότητα, το όριο ανίχνευσης (ευαισθησία), το ποσοστό ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών. Η αβεβαιότητα στην ποιοτική ανάλυση δεν μπορεί να

εκφρασθεί όπως στην ποσοτική, δηλαδή ως η παράμετρος που χαρακτηρίζει τις τιμές που ευλόγως μπορούν να αποδοθούν στο μετρούμενο.

Τα βασικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της αβεβαιότητας, θεωρούν την ποιοτική ανάλυση/ταυτοποίηση ως μια διαδικασία ταξινόμησης και ορισμού υλικών και αντικειμένων σε συγκεκριμένη κλάση στη βάση καθορισμένων κριτηρίων. Μια ταυτοποίηση στηρίζεται στη βάση μιας ένδειξης (τεκμήρια) ταυτότητας και μη ορθές ταυτοποιήσεις μπορεί να προέρχονται είτε από παρατηρήσεις συγκεκριμένων ενδείξεων (τεκμηρίων), όταν το υλικό είναι σε διαφορετική «κλάση» (ψευδώς θετικά) είτε στην απουσία ενδείξεων για μια συγκεκριμένη κλάση στην οποία στην πραγματικότητα το υπό εξέταση υλικό ανήκει (ψευδώς αρνητικά). Αυτό αντανakλά σε αβεβαιότητες που προέρχονται από τις ενδείξεις. Συνηθισμένα στατιστικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται είναι οι Πίνακες Πιθανοτήτων, τα Στατιστικά Διαστήματα (statistical intervals) και οι Καμπύλες Επίδοσης (Performance curves).

Περαιτέρω, το θεώρημα του Bayes (FDA, 2010) αποτελεί ένα εξαιρετικό εργαλείο για την εκτίμηση των πιθανοτήτων στις ποιοτικές δοκιμές, καθόσον επιτρέπει στον παρατηρητή, στην περίπτωση μας τον αναλυτή, να τροποποιεί τις προσδοκίες για το μετρούμενο με έναν αθροιστικό και συστηματικό τρόπο και ταυτόχρονα να λαμβάνει υπόψη, στην περίπτωση των ποιοτικών δοκιμών, τις πιθανότητες αμφοτέρων των ορθών και εσφαλμένων παρατηρήσεων. Είναι πολύ επιτυχημένη επιλογή σε διχοτομικές περιπτώσεις όπως ναι/όχι, παρουσία/απουσία, επιτυχία/αποτυχία.

Στο χώρο των επιστημόνων που ασχολούνται με την ποιοτική ανάλυση, το θεώρημα Bayes θεωρείται πλέον στιβαρό μέτρο της αβεβαιότητας συγκρινόμενο με τις καθαρές πιθανότητες. Ως παράδειγμα δίνεται η εκτίμηση της δεσμευμένης πιθανότητας της τιμής του σακχάρου στο αίμα ασθενούς να είναι ίση ή μεγαλύτερη από μια καθορισμένη τιμή «α» που αντιστοιχεί σε διάγνωση διαβήτη, για ένα ληφθέν αποτέλεσμα p:

$$P(a/p) = \frac{P(p/a)P(a)}{P(p/a)P(a) + P(p/b)P(b)} \quad (9)$$

όπου “a” δείχνει την παρουσία γλυκόζης στο αίμα πάνω από το όριο και “b” την παρουσία της κάτω από το όριο. P(a) και P(b) είναι αντιστοίχως οι εκ των προτέρων πιθανότητες και αναπαριστούν την πιθανότητα να έχουμε ένα θετικό “p” ή αρνητικό αποτέλεσμα “n” χωρίς οποιαδήποτε άλλη προηγούμενη γνώση. Οι εκ των προτέρων πιθανότητες είναι συχνά πολύ δύσκολο να ποσοτικοποιηθούν. Μπορούν να εκτιμηθούν από ιστορική εμπειρία ή γνώση. Εάν δεν υπάρχουν ικανοποιητικά πειραματικά δεδομένα και δεν θεωρείται περισσότερο πιθανό ο ασθενής να έχει γλυκόζη πάνω από το όριο από ότι, συνήθως, οι τιμές των P(a) και P(b) τίθενται ίσες με 0.5. Σε ανεξάρτητες δοκιμές, οι εκ των προτέρων πιθανότητες μιας δοκιμής αντιστοιχούν στις δεσμευμένες πιθανότητες της προηγούμενης δοκιμής. P(p/b) είναι η πιθανότητα να έχουμε ένα θετικό αποτέλεσμα όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο δείγμα είναι πάνω από το όριο και P(p/b) η πιθανότητα να έχουμε θετικό αποτέλεσμα όταν η συγκέντρωση είναι στην πράξη κάτω από το όριο. Αυτές οι πιθανότητες μπορούν να αντιστοιχηθούν στο ποσοστό ή την αναλογία των ψευδώς αρνητικών και των ψευδώς θετικών και μπορούν να εξαχθούν από τις μελέτες επικύρωσης των μεθόδων.

Ένα άλλο παράδειγμα εφαρμογής της προσέγγισης Bayes είναι στη μελέτη των αποτελεσμάτων του τεστ Παπανικολάου για τη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, το οποίο συνίσταται στη συλλογή/επιλογή, παρασκευή/χρώση και εξέταση των απολεπισμένων κυττάρων του τραχήλου. Όσον αφορά στα χαρακτηριστικά επίδοσης του

τεστ θεμελιώδη είναι η εκλεκτικότητα και η ευαισθησία. Οι μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν και μετα-αναλυτικά στοιχεία, δίνουν εκτιμήσεις από 0.14 σε 0.97 και από 0.11 σε 0.99 αντιστοίχως, επηρεαζόμενων και από το μέγεθος του δείγματος, την ηλικία της «ασθενούς» και τη φυλή. Με τη βοήθεια λογισμικών βασισμένων σε Bayesian προσέγγιση έχει εκτιμηθεί ότι η επίδοση του τεστ βρίσκεται στην περιοχή του 0.90 (Cong et al, 2007). Αλλά τι γίνεται στην γκρίζα περιοχή, όπου τα ψευδώς αρνητικά και ψευδώς θετικά αποτελούν σημαντικό ποσοστό; Περαιτέρω με βάση την εκτίμηση της ευαισθησίας και εκλεκτικότητας του τεστ προκύπτει η σχετική διάγνωση, η οποία στην γκρίζα ζώνη γίνεται πιο δύσκολη.

Η χρήση της Bayesian προσέγγισης δίνει τη δυνατότητα με τη βοήθεια της μετα-αναλυτικής επιβεβαίωσης και των υπάρχοντων στατιστικών δεδομένων και από τη βιβλιογραφία σχετικά με τη συχνότητα του καρκίνου του τραχήλου, σε συνδυασμό με την εκτίμηση για την ευαισθησία και την εκλεκτικότητα του τεστ να επιτευχθεί η προγνωσιμότητα για συγκεκριμένο αποτέλεσμα και συγκεκριμένο ασθενή. Και βέβαια η πρόγνωση πρέπει να βασίζεται στις σωστές πληροφορίες που θα αντανakλούν σε εκ των προτέρων πιθανότητες. Ο ρόλος του θεωρήματος Bayes είναι να μετατρέψει μια εκ των προτέρων πιθανότητα στην αντίστροφή της, δηλαδή την ευαισθησία μιας μεθόδου στην προγνωσιμότητά της. Η πρώτη είναι $P(T+|D+)$ και η τελευταία $P(D+|T+)$. Έτσι από μια πιθανότητα που είναι δυνατόν να εκτιμηθεί προκύπτει η πιθανότητα που είναι δύσκολο να εκτιμηθεί απευθείας. Στη συνέχεια δίνεται ένα θεωρητικό παράδειγμα συσχέτισης των ποιοτικών χαρακτηριστικών της παρατήρησης με την προκύπτουσα πρόγνωση. Ας υποθεθούν τα αποτελέσματα του τεστ παπ 4000 εμφανώς υγιών, για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, γυναικών από 40 ετών και πάνω, για τις οποίες έχει γίνει και ιστολογική εξέταση μέσω βιοψίας με τη χρήση gold test (Indrayan, 2012). Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται είναι:

Πίνακας 1: Μελέτη περίπτωσης για την αξιολόγηση της προγνωσιμότητας του παπ τεστ μετά από σύγκριση με βιοψία με το gold standard ().

Παπ τεστ	Καρκίνος τραχήλου της μήτρας με βάση ιστολογική εξέταση		Σύνολο
	Παρουσία	Απουσία	
Θετικό	190	210	400
Αρνητικό	10	3590	3600
Σύνολο	200	3800	4000

Από τον πίνακα φαίνεται ότι το παπ τεστ δίνει 210 ψευδώς θετικά και 10 ψευδώς αρνητικά. Εφαρμόζοντας στατιστικά εργαλεία για τις ποιοτικές δοκιμές προκύπτουν τα παρακάτω αποτελέσματα σχετικά με την ευαισθησία, την εκλεκτικότητα και την προγνωσιμότητα του Παπ τεστ: Ευαισθησία = $190/200 = 95.0\%$, εκλεκτικότητα = $3590/3800 = 94.5\%$, θετική προγνωσιμότητα = $190 / 400 = 47.5\%$ και αρνητική προγνωσιμότητα = $3590/3600 = 99.7\%$. Έτσι παρότι το τεστ έχει πολύ καλή ειδικότητα και εκλεκτικότητα, δεν έχει καλή θετική προγνωσιμότητα, μικρότερη από 50%, για την ομάδα των γυναικών που εξετάστηκε. Και έχει βέβαια εξαιρετική αρνητική προγνωσιμότητα (99.7%). Αυτό σημαίνει ότι καλή ευαισθησία και καλή εκλεκτικότητα δεν σημαίνει υποχρεωτικά και καλή διαγνωστική ικανότητα της δοκιμής.

Εάν είχε εφαρμοστεί το θεώρημα Bayes με γνωστή την εκ των προτέρων πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας γι' αυτήν την ομάδα γυναικών ίση με $P(D+)=200/4000=0.05$ θα προέκυπτε.

$$\text{Θετική πρόγνωση} = \frac{\text{Ευαισθησία} \times \text{Συχνότητα}}{\text{Ευαισθησία} \times \text{Συχνότητα} + (1 - \text{Ειδικότητα}) \times (1 - \text{Συχνότητα})} = 0.476 \quad (10)$$

Δηλαδή 47.6%. Είναι σαφές ότι εκτός από την ποιότητα των εφαρμοζόμενων μεθόδων οι καλά προσδιορισμένες εκ των προτέρων πιθανότητες είναι απαραίτητες για την εκτίμηση της επίπτωσης του αποτελέσματος μιας ποιοτικής μεθόδου.

4.1 Μετρήσεις στα όρια ανίχνευσης των μεθόδων

Στη χημική μετρολογία και κυρίως στην περίπτωση κρίσιμων αποφάσεων, όπως καρκινογόνων ρυπαντών και παθογόνων μικροοργανισμών, η μέτρηση πραγματοποιείται κοντά στα όρια ανίχνευσης των μεθόδων. Στα επίπεδα αυτά η αβεβαιότητα είναι πολύ μεγάλη, λόγω της επέμβασης πολλών παραγόντων που οδηγούν σε αμφιλεγόμενα αποτελέσματα όπως η παρουσία θορύβου και ασταθούς γραμμής βάσης στην ενόργανη ανάλυση, η επίδραση του θορύβου στο σήμα απόκρισης στο μετρούμενο, η επίδραση των τυφλών, οι απώλειες κατά την προκατεργασία του δείγματος με διεργασίες εκχύλισης, καθαρισμού απομόνωσης κ.λπ. (Eurachem/CITAC, 2012).

Σύμφωνα με τον επίσημο ορισμό κατά IUPAC (2008), όριο ανίχνευσης (LOD) είναι η αληθής ποσότητα του αναλύτη που οδηγεί, με μεγάλη πιθανότητα, στο συμπέρασμα ότι ο αναλύτης είναι παρών, λαμβανομένων υπόψη συγκεκριμένων κριτηρίων απόφασης. Και κριτήριο απόφασης είναι η κρίσιμη τιμή που τίθεται έτσι ώστε να διασφαλίσει μικρή πιθανότητα να φτάσουμε στο συμπέρασμα ότι ο αναλύτης είναι παρών ενώ απουσιάζει. Στο όριο ανίχνευσης η επίδοση της μεθόδου είναι ανεπαρκής ώστε να δώσει ποσοτικό αποτέλεσμα και συνήθως ο νόμος διάδοσης των αβεβαιοτήτων μπορεί να είναι αδύνατο να εφαρμοστεί, ακόμη και αυτός ο ορισμός της αβεβαιότητας (GUM) μπορεί να μην έχει εφαρμογή. Επιπλέον αρνητικές τιμές έχουν πιθανότητα να ληφθούν (Chen et al, 2013).

Η Bayesian προσέγγιση είναι ένα ικανοποιητικό εργαλείο (AMC, 2008) για να εκτιμηθεί η πιθανοφάνεια και η αβεβαιότητα σε αυτά τα επίπεδα παρουσίας του αναλύτη. Η πρώτη εκ των προτέρων πιθανότητα που θεωρείται είναι ότι το μετρούμενο μπορεί να είναι μηδέν ή μεγαλύτερο από μηδέν. Έχει αποδειχτεί ότι στο επίπεδο του ορίου ανίχνευσης για n ανεξάρτητες παρατηρήσεις για το μετρούμενο η «αληθής τιμή» μ θα ακολουθεί κολοβή t -κατανομή, οποιαδήποτε κατανομή και αν ακολουθούν οι ανεξάρτητες παρατηρήσεις π.χ. t - ή κανονική κατανομή (Curie, 1995, 1997, 2004). Για D_i ανεξάρτητες παρατηρήσεις και μ «αληθής τιμή» για το μετρούμενο οι εξισώσεις 7 και 8 εφαρμόζονται. Ως αποτέλεσμα δίνεται η επικρατούσα τιμή της εκ των υστέρων κατανομής και ως διευρυμένη αβεβαιότητα το διάστημα μέγιστης πυκνότητας που περιέχει το απαιτούμενο ποσοστό της εκ των υστέρων κατανομής.

Για μια t -κατανομή με μέση τιμή παρατηρήσεων X , τυπική αβεβαιότητα u και βαθμούς ελευθερίας ν_{eff} το διάστημα μέγιστης πυκνότητας για επίπεδο εμπιστοσύνης p και κάτω όριο το μηδέν, μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:

$$P_{\text{tot}} = 1 - P_t(-X/u, \nu_{\text{eff}}) \quad (11),$$

όπου $P_t(q, \nu)$ είναι η αθροιστική πιθανότητα του Student's t . Εάν τεθεί:

$$q_1 = q_t(1 - (1 - p)P_{\text{tot}})/2, \nu_{\text{eff}} \quad (12),$$

όπου $q_t(P, v)$ το τεταρτημόριο της t κατανομής, τα διαστήματα τιμών που δίνονται είναι $X \pm u_{q_1}$ όταν $X - u_{q_1} \geq 0$ και $[0, X + u_{q_t}(P_t(-X/s, v_{\text{eff}}) + pP_{\text{tot}} \cdot v_{\text{eff}})]$ για $X - u_{q_1} < 0$.

5. Επίλογος

Η Bayesian προσέγγιση μπορεί να δώσει λύση σε δύσκολες μετρητικές διεργασίες της χημικής μετρολογίας, όπως στην κλινική χημεία, την εργαστηριακή ιατρική και τη διάγνωση, τη δικανική χημεία και τις αναλύσεις σε χαμηλά επίπεδα. Το προαπαιτούμενο όμως είναι η διαθεσιμότητα σωστής προηγούμενης πληροφορίας υπό τη μορφή εκ των προτέρων κατανομών. Μέχρι τώρα οι εκτιμήσεις εκ των προτέρων κατανομών στο χώρο της χημικής μετρολογίας είναι σε πρωτόλειο επίπεδο. Όπως χαρακτηρίζονται στη βιβλιογραφία “flat”.

Όμως, είναι ιδιαίτερα χρήσιμο να καταναλωθεί επιστημονικός χρόνος προς την κατεύθυνση της συστηματοποίησης των εκ των προτέρων πιθανοτήτων, ιδιαίτερα στο χώρο της κλινικής χημείας και της εργαστηριακής ιατρικής σε συνδυασμό με την προκύπτουσα διάγνωση.

6. Βιβλιογραφία

Μαθιουλάκης Μ., Μπελεσιώτης Β., «Η Bayesian ανάλυση στη Μετρολογία και στην εκτίμηση των αβεβαιοτήτων», 1^ο Συνέδριο Μετρολογίας, ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ», Αγία Παρασκευή Αττικής, 2005

Analytical Methods Committee. “Measurement uncertainty evaluation for a non-negative measurand: an alternative to limit of detection”, *Accred. Qual. Assur.* Vol 13, pp 29-32 (2008)

Chen H., Quandt S. A., Grzywacz J.h G. and Arcury T. A., “A Bayesian multiple imputation method for handling longitudinal pesticide data with values below the limit of detection”, *Environmetrics*, 24, 132–142, 2013

Cong X., Cox D. D. and Cantor S B., Ph.D., “Bayesian Meta-Analysis of Papanicolaou Smear Accuracy”, *Gynecol Oncol.*; 107(1 Suppl 1): S133–S137. doi:10.1016/j.ygyno.2007.08.080, 2007

Currie L. A., “Nomenclature in evaluation of analytical methods including detection and quantification capabilities”, *Pure & Appl. Chem.*, Vol. 67, No. 10, pp. 1699-1723, (1995).

Currie L. A., “Detection: International update, and some emerging di-lemmas involving calibration, the blank, and multiple detection decisions”, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 37, 151–181, 1997.

Currie L. A., Detection and quantification limits: basic concepts, international harmonization, and outstanding (“low-level”) issues, *Applied Radiation and Isotopes*, 61, 145–149, 2004

EURACHEM/CITAC Guide CG4, “Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement”, Third Edition, 2012

Hibbert D.B., Armstrong N. “An introduction to Bayesian methods for analyzing chemistry data, Part 1: An introduction to Bayesian theory and methods”, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 97, 194–210, 2009.

Hibbert D.B., Armstrong N. “An introduction to Bayesian methods for analyzing chemistry data, Part II: A review of applications of Bayesian methods in chemistry”, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 97, 211–220, 2009.

Indrayan A. “Sensitivity-Specificity, Bayes’ rule, and Predictivities”, Adapted from *Basic Methods of Medical Research*, Third Edition, Delhi. 2012

Lira I and Grientschnig D, “Bayesian assessment of uncertainty in metrology: a tutorial”, *Metrologia* 47, R1–R14, 2010.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, “Guidance for Industry and FDA Staff, Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials”, 2010.

Λαμπή Ευγενία, Εργαστήριο Χημικής Μετρολογίας (ΕΧΗΜ/ΓΧΚ-ΕΙΜ), SCHEMA, Γ.Χ.Κ.

Χρήση των Πιθανοτήτων και των Bayesians στη Χημική Μετρολογία

5ο Τακτικό Εθνικό Συνέδριο Μετρολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα, 9-10 Μαΐου 2014