

# Validierung von non-target Methoden - erste Erfahrungen

BVL Symposium 2021

Data Science / Labor 4.0 - Neue Formen der  
Datengewinnung und -analyse

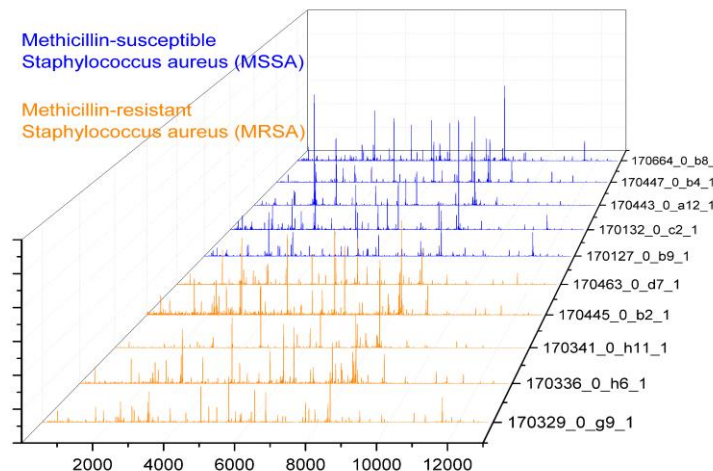
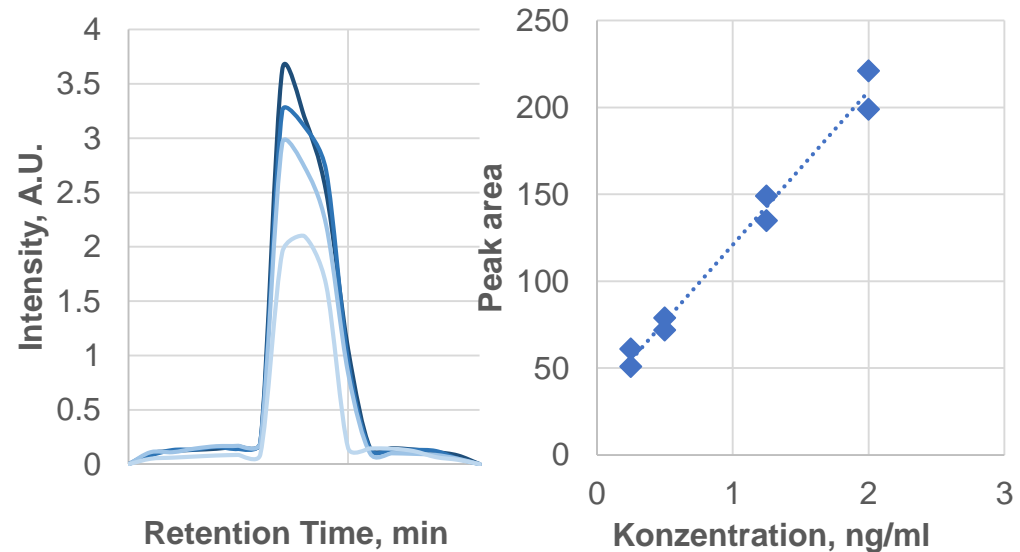
06.10.2020

PD Dr. habil. Steffen Uhlig  
uhlig@quodata.de



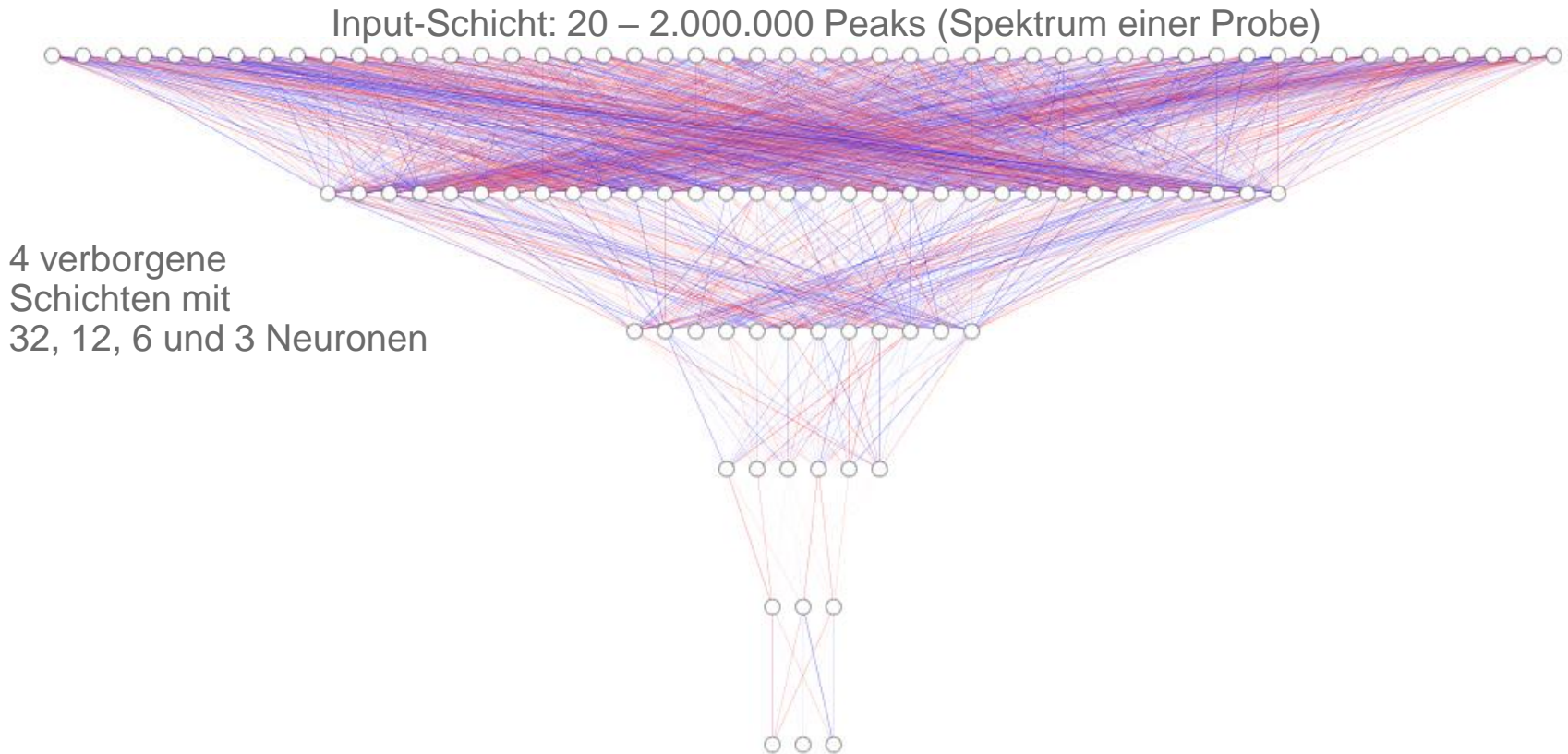
\*QUALITY & STATISTICS!  
\*QUALITY & STATISTICS!

**Targeted:** Bei spektrometrischen Methoden, die darauf abzielen, den Gehalt oder die Anwesenheit einer oder mehrerer chemischer Substanzen in einer Probe zu bestimmen, gibt es im jeweils gemessenen Spektrum einen oder mehrere Peaks, welche diesen Substanzen zugeordnet werden kann.



**Non-target:** Bei spektrometrischen Methoden, die darauf abzielen, z.B. die Herkunft einer Probe zu überprüfen, gibt es manchmal keine charakteristischen Substanzen oder Peaks, sondern nur verschiedene Peakmuster

# KI-basierter Ansatz zur Entwicklung von non-target Methoden






Output-Schicht: z.B. 3 Neuronen, die für 3 Klassen stehen (e.g. Spezies 1, Spezies 2, Spezies 3)  
Jedes Output Neuron erhält einen Wert zwischen 0 und 1.

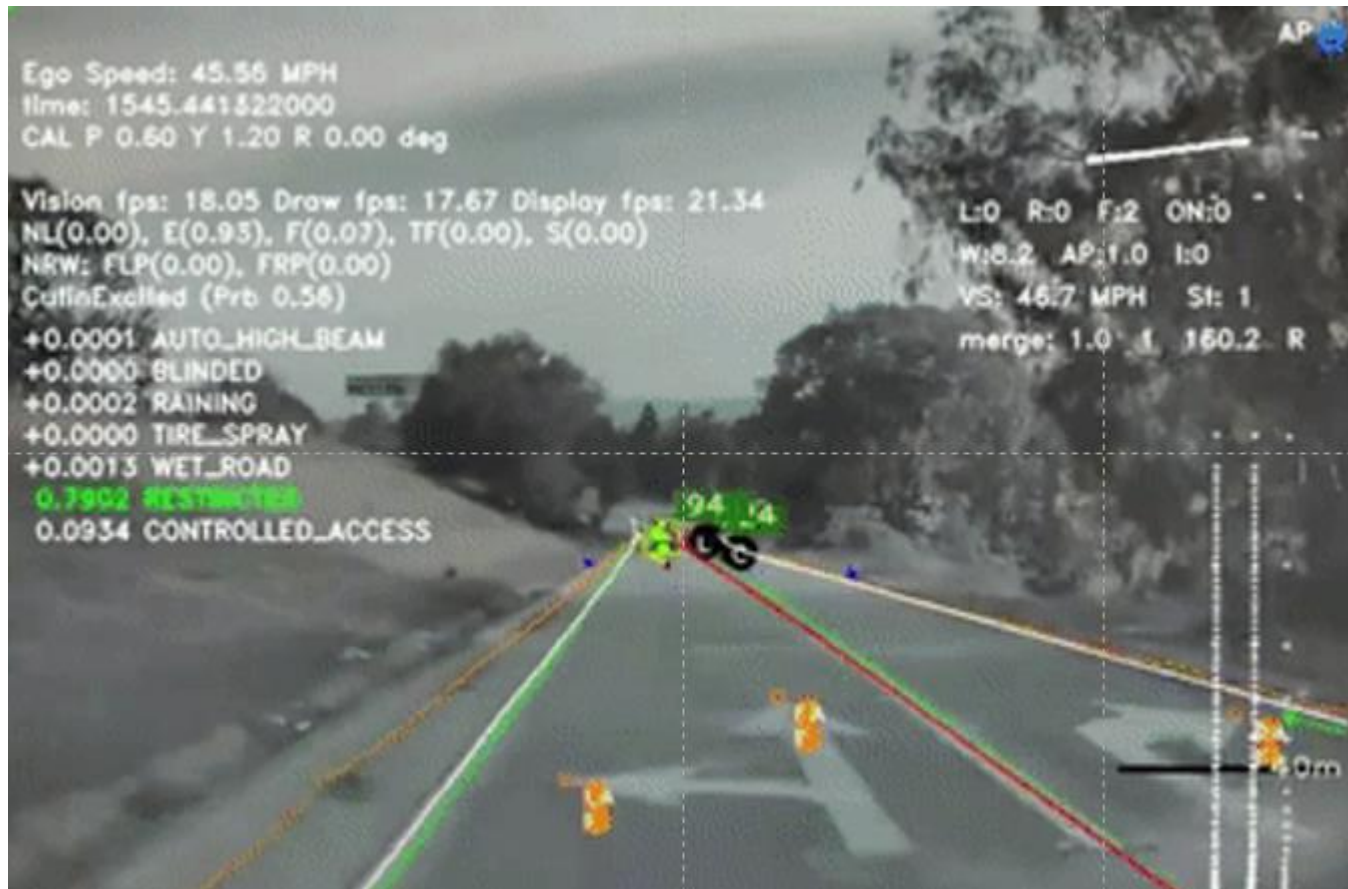
## Laboruntersuchungen



## Autonomes Fahren („Autopilot“)



Ziel	 <p>Möglichst wenige Fehler, z.B. weniger als 1% falsche Klassifizierungen (Justiziabilität!)</p>	Keine Unfälle (bzw. deutlich weniger Unfälle als mit menschlichem Fahrer)
Validierungsverfahren	 <p>Erprobung mit unterschiedlichsten Proben in unterschiedlichen Laboren, mit unterschiedlichen Bearbeitern</p>	Erprobung auf verschiedensten Straßen, bei unterschiedlichen Verkehrs- und Wetterbedingungen mit unterschiedlichsten Fahrern In unterschiedlichen Ländern.
Weitere Daten	 <p>In der Regel nicht verfügbar</p>	Einbeziehung (anonymisierter) Verkehrsdaten und Unfallanalysen



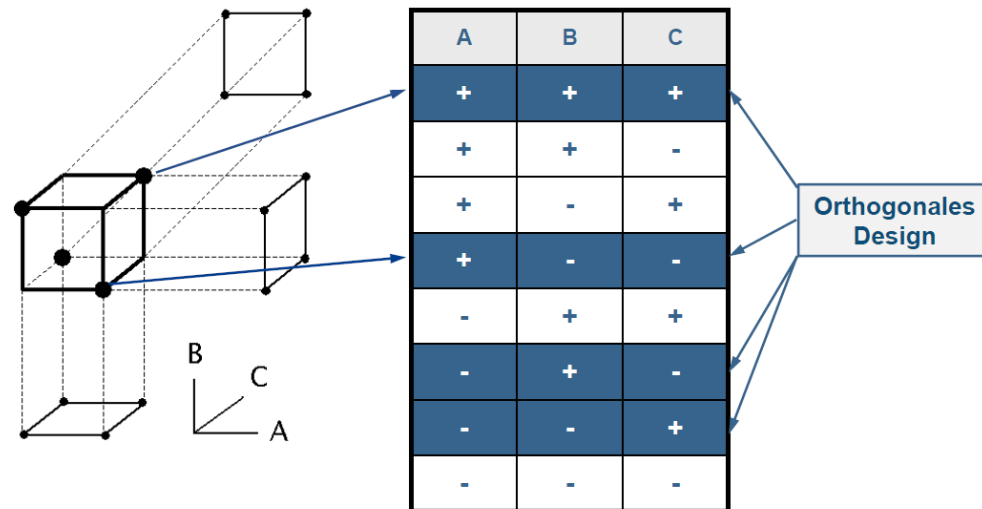
- Die Validierung dient der Prüfung ihrer Leistungsfähigkeit und der Justiziabilität der Untersuchungsergebnisse, u.a. zur Überprüfung folgender Fragen:
  - Wie groß ist der zu erwartende Fehler bzw. wie sicher ist das Untersuchungsergebnis?
  - In welchem Maße hängt das Untersuchungsergebnis vom untersuchenden Labor ab?
  - Hängt das Untersuchungsergebnis auch davon ab, ob das Probenmaterial z.B. aufgrund eines längeren Transportwegs nicht mehr ganz frisch ist?
  - Wie sicher ist das Untersuchungsergebnis, wenn die Probe selbst nicht aus der Mitte der fraglichen Population, sondern aus der Peripherie stammt (z.B. umfasst das Anbaugebiet, in dem Trauben für den Champagner angebaut werden dürfen, verschiedene Bodentypen und Mikroklimata)?

# Anforderungen an eine Validierung einer (non-target) Untersuchungsmethode im Labor

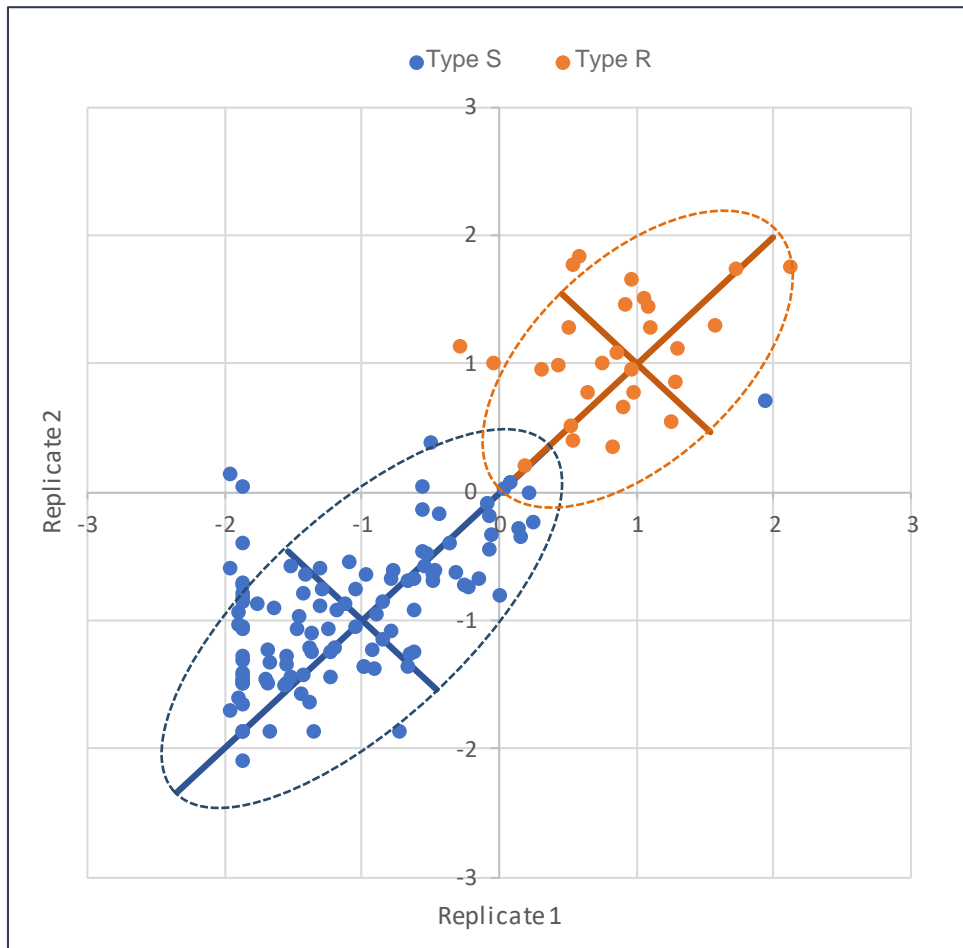
- Für die Validierung einer Untersuchungsmethode sind in der Regel nur vergleichsweise wenige Datensätze bzw. Proben verfügbar.
- Die Validierungsdaten weisen deshalb einen nicht unerheblichen statistischen Fehler auf.
- Durch geeignete Validierungsprotokolle, Versuchsdesigns und statistische Methoden kann der statistische Fehler minimiert werden.

Uhlig, Steffen; Colson, Bertrand; Hettwer, Karina; Simon, Kirsten; Uhlig, Carsten; Wittke, Stefan et al. (2018): Valid machine learning algorithms for multiparameter methods. Eurachem Workshop on Data – Quality, Analysis and Integrity, 14 May 2018 in Dublin, Ireland

Uhlig, Steffen; Colson, Bertrand; Hettwer, Karina; Simon, Kirsten; Uhlig, Carsten; Wittke, Stefan et al. (2019): Valid machine learning algorithms for multiparameter methods. Accreditation and Quality Assurance, 575 (1), S. 265.



# Beispiel einer In-house Validierung: resistente versus nicht-resistente Staphylokokken



- Das non-target Verfahren liefert einen quantitativen Score, der für jede Probe einheitlich berechnet und definiert werden kann.
- Wenn dieser Score Y einen Threshold k überschreitet, entscheidet man sich für die Population R (resistent), ansonsten für S (sensitiv).
- Zu unterscheiden ist zweierlei: Trueness (Proben + Matrixeffekte) und Precision (Laboreffekte)

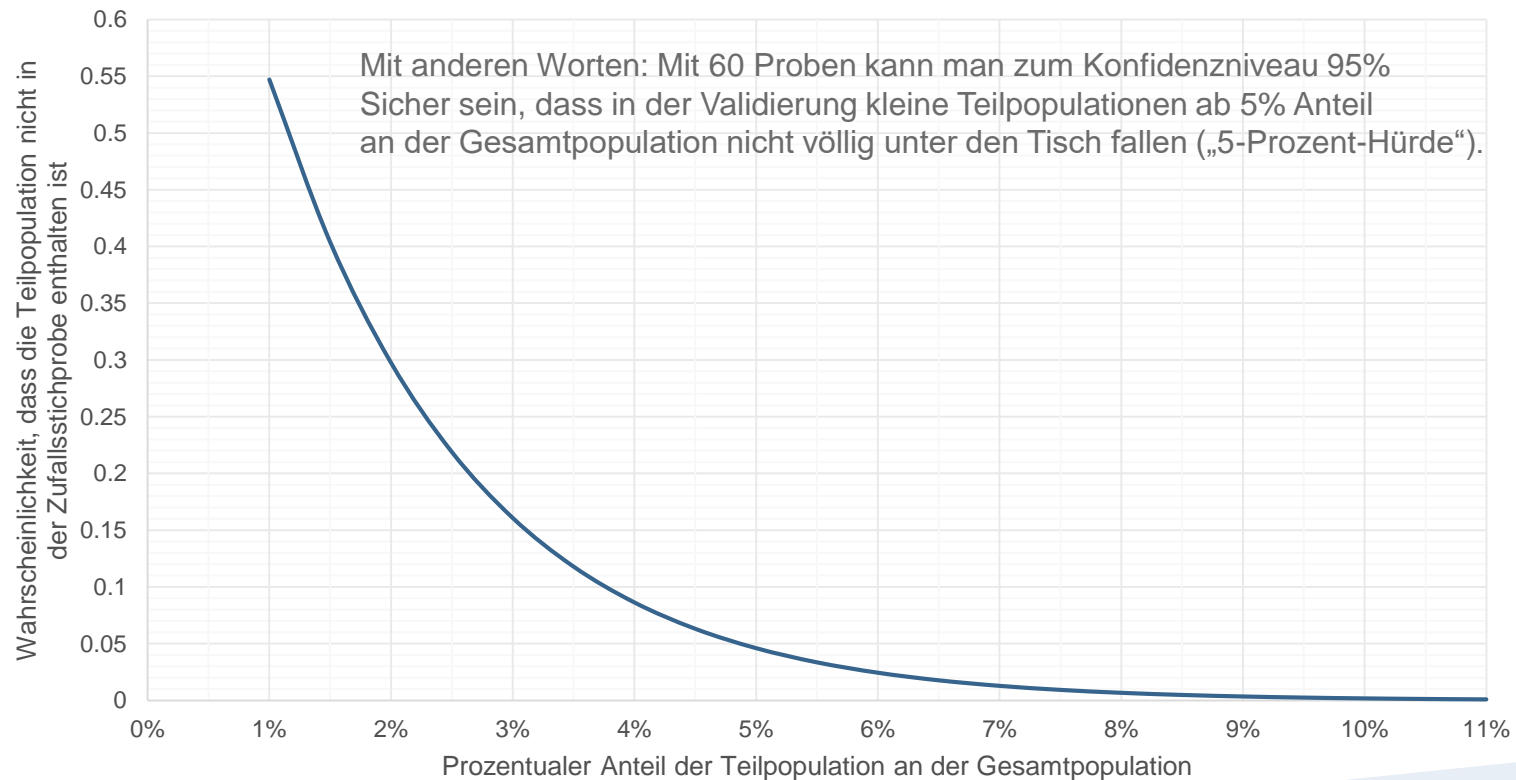
	Type S	Type R
Mean value	-1	1
Repeatability SD	0.26	-
Time SD	0.17	-
Intermediate SD	0.31	0.31
Population SD	0.50	0.34
Classification SD	0.59	0.46

Uhlig, Steffen; Nichani, Kapil; Colson, Bertrand; Hettwer, Karina; Simon, Kirsten; Uhlig; Carsten, Stoyke, Manfred; Steinacker; Ulrike, Becker; René; Gowik, Petra; (2019). Performance characteristics and criteria for non-targeted methods. Eurachem workshop on validation of targeted and non-targeted methods of analysis, 21 May 2019 in Tartu, Estonia



# Wie viele Proben sind für die Validierung erforderlichlich?

- Werden der Probenpopulation genau 60 Proben zufällig entnommen, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein 5%-Anteil der Population in der Stichprobe der 60 nicht enthalten ist, genau 0,05.



- Die Validierung von non-target Untersuchungsmethoden erfordert die Durchführung von Validierungsstudien, in denen pro untersuchter Population jeweils mindestens 60 Proben untersucht werden müssen. Diese 60 Proben müssen zuvor hinsichtlich ihrer Eigenschaften und ihrer Herkunft charakterisiert werden.
- Die Aussagekraft von non-target Methoden scheint in hohem Maße vom jeweiligen Laborequipment abhängig zu sein. Die Bedeutung von nicht-standardisierten In-house Untersuchungsmethoden könnte deshalb in der Zukunft zunehmen.
- Wichtig daher: Entwicklung neuer Formen der Standardisierung für Untersuchungsmethoden, die nur in wenigen Laboren bzw. nur in einem Labor zum Einsatz kommen. Dies schließt auch die Entwicklung geeigneter Datenbanken ein.
- Aufwand für Validierung und Qualitätssicherung nimmt gegenüber klassischen standardisierten Untersuchungsmethoden beträchtlich zu.
- Wichtig ist deshalb für die Validierung und Qualitätssicherung der Einsatz effizienter Versuchsprotokolle und Datenanalysemethoden (KI+mathematische Statistik).

PD Dr. habil. Steffen Uhlig



uhlig@quodata.de



quodata.de



@Quodata

Vielen Dank!



\*QUALITY & STATISTICS!  
\*QUALITY & STATISTICS!