

*Werner Funk, Vera Dammann, Gerhild Donnevert*

# **Qualitätssicherung in der Analytischen Chemie**

Anwendungen in der Umwelt-, Lebensmittel-  
und Werkstoffanalytik, Biotechnologie  
und Medizintechnik

Zweite, vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage



**WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA**

This Page Intentionally Left Blank

*W. Funk, V. Dammann, G. Donnevert*  
**Qualitätssicherung  
in der Analytischen Chemie**

## **Weitere Titel von Wiley-VCH**

H.-P. Blume, B. Deller, R. Leschber, A. Paetz, S. Schmidt, B.-M. Wilke

### **Handbuch der Bodenuntersuchung**

#### **Aktuelles Grundwerk**

Terminologie, Verfahrensvorschriften und Datenblätter –  
Physikalische, chemische, biologische Untersuchungsverfahren –  
Gesetzliche Regelwerke, in Ordnung

2000

ISBN 3-527-19080-5

S. Kromidas

### **Handbuch Validierung in der Analytik**

2000

ISBN 3-527-29811-8

W. Gottwald

### **Statistik für Anwender**

2000

ISBN 3-527-29780-4

S. Kromidas

### **Validierung in der Analytik**

1999

ISBN 3-527-28748-5

Wasserchemische Gesellschaft, Fachgruppe in der GDCh; in Gemeinschaft  
mit dem Normenausschuss Wasserwesen (NAW) im DIN e.V. (Hrsg.)

### **Deutsche Einheitsverfahren zur Wasser-, Abwasser- und Schlamm-Untersuchung**

**Physikalische, chemische, biologische und bakteriologische Verfahren.**  
Aktuelles Grundwerk, in Ordnung, Lieferung 1–61, Stand: Januar 2005

1981

ISBN 3-527-19010-4

*Werner Funk, Vera Dammann, Gerhild Donnevert*

# **Qualitätssicherung in der Analytischen Chemie**

Anwendungen in der Umwelt-, Lebensmittel-  
und Werkstoffanalytik, Biotechnologie  
und Medizintechnik

Zweite, vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage



**WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA**

## Autoren

**Werner Funk †**

**Dipl.-Ing. Vera Dammann**

Fachhochschule Gießen-Friedberg  
Fachbereich Krankenhaus- und  
Medizintechnik, Umwelt- und  
Biotechnologie  
Wiesenstraße 14  
35390 Gießen

**Dipl.-Ing. Gerhild Donnevert**

Fachhochschule Gießen-Friedberg  
Fachbereich Mathematik,  
Naturwissenschaften, Informatik  
Wiesenstraße 14  
35390 Gießen

■ Alle Bücher von Wiley-VCH werden sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung.

## Bibliografische Information

### Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

© 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.  
KGaA, Weinheim

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden.

Printed in the Federal Republic of Germany  
Gedruckt auf säurefreiem Papier

**Einbandgestaltung** SCHULZ Grafik-Design,  
Fußgönheim

**Satz** ProSatz Unger, Weinheim

**Druck** Strauss GmbH, Mörlenbach

**Bindung** Litges & Dopf Buchbinderei  
GmbH, Heppenheim

**ISBN-13:** 978-3-527-31112-5

**ISBN-10:** 3-527-31112-2

*In Memoriam*  
*Professor Werner Funk*

This Page Intentionally Left Blank

## Inhalt

**Vorwort** XV

**Formelzeichen** XVII

<b>0</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
0.1	Allgemeine Unterscheidung der Analysenverfahren	3
0.2	Qualität von Analyseergebnissen und -verfahren	3
0.3	Das System der Analytischen Qualitätssicherung	4
0.4	Das 4-Phasen-Modell der Analytischen Qualitätssicherung	6
<b>1</b>	<b>Phase I: Erstellung eines neuen Analysenverfahrens</b>	<b>9</b>
1.1	Einführung	9
1.1.1	Zielsetzung der Phase I	9
1.1.2	Wann werden die Kenndaten gewonnen?	9
1.1.3	Ablauf der Phase I	10
1.1.4	Ergebnisse der Phase I; Statistische Kenndaten	14
1.2	Kalibrierung des analytischen Grundverfahrens (Grundkalibrierung)	15
1.2.1	Festlegung des Arbeitsbereichs	15
1.2.2	Vorbereitung der Standardproben	16
1.2.3	Ermittlung der Kalibrierfunktion und der Verfahrenskenndaten	17
1.2.3.1	Verfahrenskenndaten der linearen Kalibrierfunktion	18
1.2.3.2	Verfahrenskenndaten der Kalibrierfunktion 2. Grades	19
1.2.3.3	Berechnung des Analyseergebnisses mit Hilfe der Kalibrierfunktionen	21
1.2.3.3.1	Ergebnisangabe bei Verwendung der linearen Kalibrierfunktion	21
1.2.3.3.2	Ergebnisangabe bei Verwendung der linearen Kalibrierfunktion 2. Grades	22
1.2.4	Überprüfung der Grundkalibrierung	23
1.2.4.1	Überprüfung der Linearität	23
1.2.4.1.1	Visueller Linearitätstest	23
1.2.4.1.2	Anpassungstest nach Mandel	23
1.2.4.1.3	Residualanalyse	24

1.2.4.2	Überprüfung der Präzision	25
1.2.4.2.1	Varianzenhomogenität	25
1.2.4.2.2	Ausreißertest	26
1.2.4.2.3	Absicherung der unteren Arbeitsbereichsgrenze	27
1.2.4.2.4	Relative analytische Unpräzision	29
1.3	Analysen bei geringen Stoffmengengehalten	29
1.3.1	Nachweisgrenze	32
1.3.2	Ermittlung der Erfassungsgrenze	33
1.3.2.1	Erfassungsgrenze, ermittelt über die Blindwertstreuung	34
1.3.2.2	Erfassungsgrenze, ermittelt über die Kalibrierfunktion	34
1.3.3	Bestimmungsgrenze	35
1.3.4	Schnellschätzung	36
1.3.5	Schätzung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze über das S/N-Verhältnis	36
1.4	Überprüfung einzelner Verfahrensschritte und Untersuchung auf Matrixeinflüsse	37
1.4.1	Systematische Abweichungen	37
1.4.1.1	Konstant-systematische Abweichungen, additive Abweichungen	37
1.4.1.2	Proportional-systematische Abweichungen, multiplikative Abweichungen	38
1.4.2	Ermittlung und Bewertung der Wiederfindungsfunktion	38
1.4.2.1	Voraussetzung für die Interpretation der Wiederfindungsfunktion	39
1.4.2.2	Prüfung auf systematische Abweichungen	40
1.4.3	Anwendung der Wiederfindungsfunktion	41
1.4.3.1	Überprüfung einzelner Verfahrensschritte	41
1.4.3.1.1	Bedeutung der Wiederfindungsrate	41
1.4.3.1.2	Auswirkung einer konstant-systematischen Abweichung auf die Wiederfindungsrate	41
1.4.3.2	Ermittlung der Wiederfindungsfunktion zum Nachweis von Matrixeinflüssen	44
1.5	Weitergehende statistische Methoden	46
1.6	Verwendung interner Standards	46
1.6.1	Definition, Zweck	46
1.6.2	Bedingungen und Einschränkungen für den Einsatz von internen Standards	47
1.6.3	Vorgehensweise	48
1.7	Vorbereitung der Routineanalytik	49
1.7.1	Überprüfung der zeitlichen Abhängigkeit der Messwerte	49
1.7.1.1	Vergleich der Standardabweichung in der Serie ( $s_w$ ) mit der Standardabweichung zwischen den Serien ( $s_b$ )	49
1.7.1.2	Überprüfung der Möglichkeit einer Tagesjustierung des Analysengerätes	51
1.7.1.3	Trendtest (nach Neumann)	51
1.8	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Phase I (Verfahrensentwicklung): Dokumentation	53

<b>2</b>	<b>Phase II: Einführung eines Analyseverfahrens in die Routineanalytik; vorbereitende Qualitätskontrolle</b>	<b>57</b>
2.1	Einführung	57
2.1.1	Zielsetzung der Phase II	57
2.1.2	Ausführende der Phase II	57
2.1.3	Ablauf der Phase II	57
2.1.4	Ergebnisse der Phase II	58
2.2	Auswahl des Analyseverfahrens	59
2.2.1	Spezifität des Verfahrens	60
2.2.2	Selektivität des Analyseverfahrens	60
2.2.3	Arbeitsbereich	60
2.2.4	Kalibrierfunktion, Empfindlichkeit und Präzision des Verfahrens	60
2.2.5	Erfassungsgrenze und Bestimmungsgrenze	61
2.2.6	Risiko systematischer Abweichungen	61
2.2.7	Aufwand, Kosten	61
2.3	„Einübphase“ des Verfahrens	62
2.4	Festlegung der in der Routine einzuhaltenden Qualitätsziele	64
2.4.1	Extern vorgegebene Qualitätsanforderungen	65
2.4.2	Eigene Qualitätsanforderungen	66
2.5	Kontrollproben für die interne Qualitätssicherung	66
2.5.1	Anforderungen an Kontrollproben	66
2.5.2	Kontrollprobenarten	67
2.5.2.1	Standardlösung	67
2.5.2.2	Blindproben	67
2.5.2.3	Reale Proben	67
2.5.2.4	Reale aufgestockte Proben	68
2.5.2.5	Synthetische Proben	68
2.5.2.6	Zertifiziertes Referenzmaterial	68
2.5.3	Forderungen an die Hersteller von Kontrollmaterial	69
2.5.4	Verwendbarkeit der Kontrollprobenarten	69
2.6	Das Qualitätsregelkarten-System	70
2.6.1	Einführung: Geschichte der Qualitätsregelkarten	70
2.6.2	Prinzip der Qualitätsregelkarte	72
2.6.3	Average Run Length (ARL) und Beurteilung von Qualitätsregelkarten	73
2.6.4	Herleitung der Average Run Length (ARL)	74
2.6.4.1	Theoretische Rechenbeispiele	75
2.6.4.2	Beispiel aus der Analytik	76
2.6.5	Minimalkonzept für die Vorbereitung der Routinequalitätskontrolle	78
2.6.6	Auswertung der Vorperiode	80
2.6.6.1	Varianzanalyse	80
2.6.6.2	Einhaltung geforderter Qualitätsziele	80
2.6.7	Qualitätsregelkarten-Typen und ihre Anwendung	81
2.6.7.1	Shewhart-Regelkarte	81

2.6.7.1.1	Allgemeines	81
2.6.7.1.2	Statistische Grundlage der Shewhart-Regelkarte	81
2.6.7.1.3	Aufbau der Shewhart-Regelkarte	83
2.6.7.1.4	Bewertung der Qualitätsregelkarte	84
2.6.7.1.5	Anwendungsarten der Shewhart-Regelkarte	85
2.6.7.2	Spannweiten-Regelkarte (Range-Regelkarte, <i>R-Regelkarte</i> )	90
2.6.7.2.1	Allgemeines	90
2.6.7.2.2	Erstellung einer Spannweiten-Regelkarte	90
2.6.7.2.3	Außer-Kontroll-Situationen	91
2.6.7.2.4	Entscheidungskriterien für die Spannweiten-Regelkarte	92
2.6.7.2.5	Anwendung der Spannweiten-Regelkarte	93
2.6.7.2.6	Kontrollproben für die Spannweiten-Regelkarte	93
2.6.7.2.7	$\bar{x}$ - <i>R</i> -Kombinations-Karte	95
2.6.7.3	Differenzenkarte	96
2.6.7.3.1	Berechnung der Kontrollgrenzen	98
2.6.7.3.2	Kontrollproben für die Differenzenkarte	98
2.6.7.4	Standardabweichungskarte ( <i>s</i> -Karte)	98
2.6.7.4.1	Berechnung der Zentrallinie und der Kontrollgrenzen für die <i>s</i> -Karte	99
2.6.7.5	Zielwertkarte	99
2.6.7.5.1	Kontrollproben für Zielwertkarten	100
2.6.7.5.2	Festlegung der Ausschlussgrenzen	100
2.6.7.5.3	Außer-Kontroll-Situationen	100
2.6.7.6	Cusum-Regelkarte	100
2.6.7.6.1	Prinzip der Cusum-Regelkarte	100
2.6.7.6.2	Zweck und Einsatzmöglichkeiten der Cusum-Regelkarte	101
2.6.7.6.3	Erstellung der Cusum-Regelkarte	101
2.6.7.6.4	Wahl des Referenzwertes <i>k</i>	102
2.6.7.6.5	Skalierung der $\gamma$ -Achse (Cusum-Achse)	103
2.6.7.6.6	Feststellung einer Außer-Kontroll-Situation	104
2.6.7.6.7	Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile der Cusum-Regelkarte	111
2.6.8	Zusammenfassende Charakterisierung der Qualitätsregelkarten	113
<b>3</b>	<b>Phase III: Routinequalitätssicherung</b>	<b>115</b>
3.1	Einführung	115
3.1.1	Zielsetzung der Phase III	115
3.1.2	Ausführende der Phase III	115
3.1.3	Ablauf der Phase III	116
3.2	Grundsätzliche Maßnahmen der laborinternen Qualitätssicherung	118
3.2.1	Labor und Laborbetrieb	118
3.2.2	Personal	119
3.2.3	Ausstattung und Geräte	119
3.2.3.1	Prüfmittelüberwachung, Kalibrierung und Justierung von Geräten	119
3.2.3.2	Instandhaltung von Geräten	120
3.2.4	Materialien	121

- 3.2.4.1 Sicherung der Probenqualität 121
- 3.2.4.2 Verbrauchsmaterialien 121
- 3.2.4.3 Kontrollproben für die Routinequalitätskontrolle 122
- 3.2.5 Eingesetzte Analysenverfahren 122
- 3.2.6 Prüfung auf Gleichwertigkeit von Analysenergebnissen 122
  - 3.2.6.1 Prüfung der Gleichwertigkeit für eine Matrix 123
    - 3.2.6.1.1 Vergleich der Streuungen in matrixfreien Lösungen 123
    - 3.2.6.1.2 Gleichwertigkeitstests anhand realer Proben 124
  - 3.2.6.2 Prüfung der Gleichwertigkeit für verschiedene Matrices 126
    - 3.2.6.2.1 Vergleich der Streuungen in matrixfreien Lösungen 126
    - 3.2.6.2.2 Vorgehensweise bei der Orthogonalregression 126
    - 3.2.6.2.3 Vorgehensweise bei der Differenzenmethode 129
- 3.2.7 Unsicherheit von Messungen 130
  - 3.2.7.1 Neue Begriffe nach EURACHEM Guide 130
  - 3.2.7.2 Übersicht über gängige Verfahren zur Ermittlung der Messunsicherheit 132
    - 3.2.7.2.1 Grundkonzept der kombinierten Messunsicherheit 134
    - 3.2.7.2.2 Konzept des EURACHEM-Guide 134
    - 3.2.7.2.3 Verfahren nach ISO/TS 21748 136
    - 3.2.7.2.4 Vorgehensweise nach NORDTEST Report TR 537 137
    - 3.2.7.2.5 Verfahren nach VAM 138
    - 3.2.7.2.6 Vereinfachte Vorgehensweise nach EUROLAB 139
    - 3.2.7.2.7 Sonderfall operationelle Verfahren 140
    - 3.2.7.2.8 Einbezug der vor-Labor-Schritte der Analysenmethode in die Berechnung der Messunsicherheit 141
  - 3.2.7.3 Angabe der Messunsicherheit in Prüfberichten 141
  - 3.2.7.4 Interpretation der Messunsicherheit im Rahmen einer Grenzwertüberwachung 141
  - 3.2.7.5 Zusammenfassung 143
- 3.2.8 Report von Analysenergebnissen 143
- 3.3 Routinequalitätskontrolle 144
  - 3.3.1 Richtigkeitskontrolle 144
    - 3.3.1.1 Allgemeines 144
    - 3.3.1.2 Blindwert-Überwachung 144
      - 3.3.1.2.1 Ursachen von Blindwerten 145
      - 3.3.1.2.2 Praktische Verwendung von Blindproben und Blindwerten 145
      - 3.3.1.2.3 Blindwert-Regelkarte 146
      - 3.3.1.3 Mittelwert-Regelkarte 146
      - 3.3.1.4 Wiederfindungsrate-Regelkarte 147
  - 3.3.2 Präzisionskontrolle 147
    - 3.3.2.1 Allgemeines 147
    - 3.3.2.2 Kontrolle der Präzision über die Range-Regelkarte 147
    - 3.3.2.3 Sicherung der Präzision über die Standardabweichungs-Regelkarte 148
  - 3.3.3 Revision von Qualitätsregelkarten 148

3.3.4	Qualitätssicherung für zeitaufwändige oder selten angewandte Analysenverfahren	149
3.4	Spezielle Qualitätsprobleme in der Routineanalytik	150
3.4.1	Matrixeffekte	150
3.4.1.1	Ermittlung der Präzision über das Standardadditionsverfahren	150
3.4.1.1.1	Durchführung der Standardaddition	150
3.4.1.1.2	Statistische Absicherung des Analysenergebnisses	152
3.5	Korrigierende Maßnahmen	153
3.5.1	Fehlerquellen im analytischen Laboratorium	153
3.5.2	Systematische Fehlersuche (trouble-shooting)	154
3.5.2.1	Fehler, die mit den Methoden der statistischen Qualitätskontrolle erkannt werden können (Fehler innerhalb der Analytik)	160
3.5.2.1.1	Eliminierung grober Fehler	160
3.5.2.1.2	Eliminierung systematischer Fehler	160
3.5.2.1.3	Verbesserung der Präzision	161
3.5.2.2	Plausibilitätskontrolle	161
3.5.2.2.1	Information/Abstimmung	161
3.5.2.2.2	Kontrolle	164
3.5.2.2.3	Maßnahmen und Konsequenzen aus der Plausibilitätskontrolle	165
3.6	Dokumentation und Archivierung	165
<b>4</b>	<b>Phase IV: Externe analytische Qualitätssicherung</b>	<b>167</b>
4.1	Einführung	167
4.2	Begutachtung, Audit	167
4.3	Ringversuche	169
4.3.1	Ringversuche zur Verfahrensstandardisierung	169
4.3.2	Ringversuche zum Nachweis der Leistungsfähigkeit der Laboratorien (Laborzulassung)	169
4.3.3	Sonstige Ringversuche	171
4.3.4	Planung und Durchführung von Ringversuchen	171
4.3.4.1	Qualitätsmanagementsystem des Veranstalters eines Ringversuchs	171
4.3.4.2	Planung des Versuchs	172
4.3.4.3	Ringversuchsproben	174
4.3.5	Verfahren zur Durchführung und Auswertung von Ringversuchen	174
4.3.5.1	Ringversuche in Anlehnung an ISO 5725-2	174
4.3.5.1.1	Allgemeine Vorgehensweise	174
4.3.5.1.2	Interpretation und Anwendung der Ergebnisse	176
4.3.5.2	Ringversuche nach Youden	177
4.3.5.2.1	Allgemeines	177
4.3.5.2.2	Anwendungsmöglichkeiten für das Youden-Diagramm	177
4.3.5.2.3	Auswertung nach Youden	178
4.3.5.2.4	Weitergehende statistische Auswertung	183
4.3.5.2.5	Vor- und Nachteile der Ringversuchsauswertung nach Youden	185

4.3.5.2.6	Beispiel eines Ringversuchs nach Youden	185
4.3.5.3	Ringversuche in Anlehnung an ISO Guide 43	187
4.3.5.3.1	Allgemeine Vorgehensweise	187
4.3.5.3.2	Statistische Auswertung	187
4.3.5.3.3	Interpretation und Anwendung der Ergebnisse	189
4.4	Beispiel für die Auswirkungen der internen Qualitätssicherung auf die Ergebnisse von Ringversuchen	189
4.5	Fazit	192
<b>5</b>	<b>Definitionen</b>	<b>193</b>
5.1	Qualität und Qualitätsmanagement	193
5.2	Begriffe aus der Analytik	195
5.3	Analysenergebnis	199
5.4	Abweichungen, Unsicherheiten	200
5.5	Materialien, Proben	203
5.6	Statistische Tests	204
<b>6</b>	<b>Literatur</b>	<b>207</b>
<b>Anhang 1</b>		
A1	Rechenbeispiel	217
A1.1	Grundkalibrierung	217
A1.2	Linearitätstests	219
A1.2.1	Optischer Linearitätstest	219
A1.2.2	Kalibrierfunktion 2. Grades	220
A1.2.3	Linearitätstest: Anpassungstest	222
A1.2.4	Varianzen-Homogenitätstest	224
A1.2.5	Ausreißertest bei linearer Kalibrierung	226
A1.2.6	Absicherung der unteren Arbeitsbereichsgrenze	228
A1.2.7	Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze	229
A1.2.8	Wiederfindungsfunktion	233
A1.2.9	Prüfung auf Zeitstabilität der Analysenergebnisse	237
A1.2.10	Trendtest	239
A1.2.11	Einübphase: Überprüfung der erreichten Analysengüte anhand der Verfahrensstandardabweichung	240
A1.3	Phase II und III: Qualitätsregelkarten	241
A1.3.1	Blindwert-Regelkarte	242
A1.3.2	Mittelwert-Regelkarte für Standardlösung	243
A1.3.3	Wiederfindungsraten-Regelkarte	244
A1.3.4	Überprüfung der Präzision mittels Range- und s-Karte	246
A1.3.5	Prüfung auf serieninterne Drift	248
A1.3.6	WFR-Regelkarte	250
A1.3.7	Cusum-Regelkarte	251
A1.3.8	Gleichwertigkeit	255
A1.3.9	Standardaddition	258

**Anhang 2**

- A2 Statistische Tabellen 261
- A2.1 *t*-Tabelle 261
- A2.2 *F*-Tabelle (95%) 262
- A2.2 *F*-Tabelle (99%) 263
- A2.3 Grubbs-Tabelle 265
- A2.4  $\chi^2$ -Tabelle 266

**Anhang 3**

- A3 Inhalt der CD 267
- A3.1 Checklisten 267
- A3.2 Hinweise zur Anwendung der Rechenbeispiele 267
- A3.3 Statistische Tabellenwerte 268
- A3.4 Software-Testversion 268

**Stichwortverzeichnis** 269

## Vorwort zur zweiten, überarbeiteten Auflage

In den mehr als 10 Jahren seit Erscheinen der ersten Auflage des vorliegenden Buches hat die analytische Chemie aufgrund technologischen Fortschritts nicht nur eine enorme wissenschaftliche Entwicklung erlebt, sondern hat eine Ausweitung ihrer Anwendungsbereiche erfahren und ist zum Teil zu einer grenzüberschreitenden Dienstleistung geworden. Parallel nahm das Bewusstsein für die Qualität analytischer Ergebnisse zu. Zunächst wurde versucht, die in etlichen Bereichen der Analytik bereits bestehenden Qualitätssicherungssysteme auf der Basis der internationalen Qualitätsmanagement-Normen der ISO 9000-Serie zertifizieren zu lassen. Diese Normen wurden ursprünglich zur Steigerung der Qualität in der Güterproduktion geschaffen. Die Zertifizierung bescheinigt, dass ein Qualitätssicherungssystem vorliegt und die Prüfungen systemkonform durchgeführt werden. Eine Beurteilung der Fachkompetenz für die Durchführung bestimmter Prüfungen erfolgt danach jedoch nicht. Basierend auf dem ISO-Guide 25 „General Requirements for the Technical Competence of Calibration and Testing Laboratories“ – in Europa ab 1994 in der Normenreihe EN 45001 ff. umgesetzt – wurde Mitte der 1990er Jahre den besonderen Anforderungen an die Fachkompetenz bei Prüflaboratorien durch die Einführung des Akkreditierungsgedankens in die Qualitätsnormen Rechnung getragen. Die Akkreditierung stellt die Bestätigung nicht nur der Konformität mit vorgegebenen technischen Regeln, sondern auch der Kompetenz des Laboratoriums durch einen unparteiischen Dritten dar. Inzwischen wurde die Norm EN 45001 durch die ISO/IEC-Norm 17025 „Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien“ ersetzt, die weltweit anerkannt ist.

Die in der ersten Auflage beschriebenen Verfahren der Analytischen Qualitätssicherung haben sich dabei in der Praxis bewährt, sind weiterentwickelt und ergänzt worden. So wurde der vor 1990 bei der Angabe eines Analysenergebnisses zumeist ungewohnte Begriff des Vertrauensbereiches inhaltlich erweitert und umbenannt zu „Messunsicherheit“. Ausgelöst durch den Kostendruck bei der Dienstleistung „Analytik“ hat die „Gleichwertigkeit“ von schnelleren, automatisierbaren, sparsameren Analysenverfahren im Vergleich zum Referenzverfahren zunehmende Bedeutung erfahren.

All diesen neuen Anforderungen an die Qualitätssicherung trägt die jetzt vorliegende zweite Auflage Rechnung. Checklisten und das ausgearbeitete Rechenbeispiel

XVI | *Vorwort zur zweiten, überarbeiteten Auflage*

im Anhang, das als Excel-Tabelle auch auf der beigefügten CD zur Verfügung steht, sollen konkrete Hilfestellung bei der täglichen Arbeit im Labor leisten.

Wir widmen diese zweite Auflage Professor Werner Funk, der 1996 leider viel zu früh verstarb.

Gießen, im März 2005

*Vera Dammann  
Gerhild Donnevert*

## Formelzeichen

$a$	Ordinatenabschnitt der Kalibriergeraden bzw. der Kalibrierfunktion 2. Grades
$\Delta a$	Prognosebereich des Achsabschnittes
$a_c$	Ordinatenabschnitt der Kalibriergeraden des analytischen Grundverfahrens
$a_f$	Ordinatenabschnitt der Wiederfindungsgeraden
ARL	Average Run Length
$b$	Steigung der Kalibriergeraden bzw. Regressionskoeffizient des linearen Gliedes der Kalibrierfunktion 2. Grades
$b_c$	Steigung der Kalibriergeraden des analytischen Grundverfahrens
$b_f$	Steigung der Wiederfindungsgeraden
$b_A$	Steigung der Aufstockkalibrierfunktion
$c$	Regressionskoeffizient des quadratischen Gliedes der Kalibrierfunktion 2. Grades
$d$	Leitabstand der V-Maske
$d_i$	Residuen bzw. Differenzen für die Differenzen-Regelkarte oder den Ringversuch nach Youden
$\bar{d}$	Mittelwert der Differenzen $d_i$
$d_s$	Differenz der Analyseergebnisse $x_{As} - x_{Bs}$ des ausreißerverdächtigen Labors beim Ringversuch nach Youden
$d_2$	Faktor zur Berechnung der Standardabweichung aus der Spannweite
$D$	Abweichung des Prozessmittelwertes vom Referenzwert, die erkannt werden soll
$D_i$	Einzeldifferenz zwischen dem Ergebnis des Vergleichsverfahrens und dem Ergebnis des Referenzverfahrens
$D^*$	ausreißerverdächtige Einzeldifferenz
$\bar{D}$	Differenz der Mittelwerte der Ergebnisse des Vergleichsverfahrens und der Ergebnisse des Referenzverfahrens
$D_{Kun}$ $D_{Kob}$ $D_{Wun}$ $D_{Wob}$	} Faktoren zur Berechnung der Warn- und Kontrollgrenzen bei der Range-Regelkarte

$DS^2$	Differenz der Abweichungsquadratsummen (Varianzen)
$e$	Entfernung des neuen Gesamtmittelwertes von der alten oberen Kontrollgrenze einer Qualitätsregelkarte
$e'$	standardisierte Entfernung $e$
$E(x)$	Empfindlichkeit
$E(\bar{x})$	Empfindlichkeit in der Arbeitsbereichsmittle
$f$	Freiheitsgrad
$f_b$	Freiheitsgrad für die Berechnung der Varianz $s_b^2$
$f_i$	Freiheitsgrad für die Berechnung der Varianz $s_i^2$
$f_t$	Freiheitsgrad für die Berechnung der Varianz $s_t^2$
$f_w$	Freiheitsgrad für die Berechnung der Varianz $s_w^2$
$f_R$	Freiheitsgrad für die Daten des Referenzverfahrens
$f_V$	Freiheitsgrad für die Daten des Vergleichsverfahrens
$F_{f_i, f_i; P}$	Tabellenwert der $F$ -Verteilung
$h$	Entscheidungsintervall für die numerische Auswertung der Cusum-Regelkarte
$i$	laufende Nummer der Konzentrationsstufen bzw. laufende Nummer von Untergruppen/Analysenserien (1, 2, ..., $N$ )
$j$	laufende Nummer der Analysen je Konzentrationsstufe $x_i$ bzw. laufende Nummer der Analysen je Untergruppe/Analysenserie (1, 2, ..., $n_i$ )
$k$	Faktor zur Berechnung der Bestimmungsgrenze bzw. Erweiterungsfaktor für die Berechnung der erweiterten Messunsicherheit bzw. Referenzwert für die Cusum-Regelkarte
$K$	Entscheidungsgrenze für die numerische Auswertung der Cusum-Regelkarte bzw. Vielfaches der Standardabweichung $s$ , um das sich der Gesamtmittelwert einer Kontrollkarte verschiebt bzw. Anzahl der Wiederholbestimmungen beim Ringversuch
$K_{\text{oben}}$	obere Entscheidungsgrenze $K$
$K_{\text{unten}}$	untere Entscheidungsgrenze $K$
KO	obere Kontrollgrenze einer Qualitätsregelkarte
KU	untere Kontrollgrenze einer Qualitätsregelkarte
$l$	Anzahl der an einem Ringversuch teilnehmenden Labors
$L_0$	ARL für den Fall, dass das Analysenverfahren unter Kontrolle ist
$L_1$	ARL für den Fall, dass das Analysenverfahren außer Kontrolle ist
$m_{\text{soll}}$	konventionell richtige Konzentration eines Parameters (Sollwert) bei einem Zulassungsringversuch
$n_i$	Anzahl der Analysen je Konzentrationsstufe $x_i$ bzw. je Untergruppe/Analysenserie
$N$	Anzahl der gewählten Konzentrationsstufen bzw. von Untergruppen/Analysenserien
$N_a$	Anzahl der Mehrfachanalysen einer Probe
$N_c$	Anzahl der Kalibrier-Konzentrationsstufen
$N_f$	Anzahl der Konzentrationsniveaus bei der Ermittlung der Wiederfindungsgeraden

$N_{A1}$	Anzahl Konzentrationsstufen vor der Ausreißereliminierung
$N_{A2}$	Anzahl Konzentrationsstufen nach der Ausreißereliminierung
$N_L$	Anzahl Blindwerte (Leerwerte)
$N_R$	Anzahl der Analysenergebnisse des Referenzverfahrens
$N_V$	Anzahl der Analysenergebnisse des Vergleichsverfahrens
$P$	Signifikanzniveau, statistische Wahrscheinlichkeit
$PW$	Prüfwert zur Durchführung des $F$ - bzw. $t$ - bzw. Grubbs-Tests
$q$	Anzahl Standardabweichungen bei der Skalierung der Cusum-Regelkarte
$Q_i$	Quotient aus dem Ergebnis des Vergleichsverfahrens und dem Ergebnis des Referenzverfahrens
$Q^*$	ausreißerverdächtiger Quotient
$\bar{Q}$	Mittelwert der Quotienten $Q_i$
$Q_{xx}$	} Quadratsummen
$Q_{xy}$	
$Q_{x^2}$	
$Q_{x^4}$	
$Q_{x^2y}$	
$r$	Korrelationskoeffizient bzw. Wiederholbarkeit im Ringversuch
$r(P = 99\%, f)$	Schwellenwert zur Prüfung des Korrelationskoeffizienten
$R$	Spannweite (Range)
$R_i$	Spannweite der Serie $i$
$\bar{R}$	Mittelwert der Spannweiten $R_i$
$s$	Standardabweichung
$s_{a_f}$	Standardabweichung des Achsabschnittes $a_f$
$s_{b_f}$	Standardabweichung der Steigung $b_f$
$s_b$	Standardabweichung zwischen den Serien (between batch)
$s_d$	Standardabweichung der Differenzen $d_i$ bzw. gemittelte Standardabweichung zweier Analysenserien beim Mittelwert-t-Test bzw. Messgenauigkeit bei Ringversuchen nach Youden
$s_i$	Standardabweichung der Messwerte für Analysen von Standardproben mit der Konzentration $x_i$
$s_i^2$	Varianz der Messwerte für Analysen von Standardproben mit der Konzentration $x_i$
$s_r$	Wiederholstandardabweichung
$s_t$	Gesamt-Standardabweichung (total)
$s_w$	Standardabweichung in der Serie (within batch)
$s_{xi}$	Einzelstandardabweichung bei Schätzung der Messunsicherheit
$s_{x0}$	Verfahrensstandardabweichung
$s_{x01}$	Verfahrensstandardabweichung der 1. Analysenserie
$s_{x02}$	Verfahrensstandardabweichung der 2. Analysenserie
$s_{x0c}$	Verfahrensstandardabweichung des analytischen Grundverfahrens
$s_y$	Reststandardabweichung
$s_{y1}$	Reststandardabweichung der Kalibrierfunktion 1. Grades bzw. Reststandardabweichung der 1. Analysenserie

XX | Formelzeichen

$s_{y_2}$	Reststandardabweichung der Kalibrierfunktion 2. Grades bzw. Reststandardabweichung der 2. Analysenserie
$s_{y_{A1}}$	Reststandardabweichung der Kalibriergeraden vor Ausreißereliminierung
$s_{y_{A2}}$	Reststandardabweichung der Kalibriergeraden nach Ausreißereliminierung
$s_{yf}$	Reststandardabweichung der Wiederfindungsgeraden
$s_{soll}$	Streumaß zur Berechnung der Qualitätsgrenzen für Zulassungsringversuche
$s_A$	Standardabweichung der Analysenergebnisse von Probe A (Ringversuch nach Youden)
$s_B$	Standardabweichung der Analysenergebnisse von Probe B (Ringversuch nach Youden)
$s_{A_{zul}}$	maximal zulässiger Wert der Standardabweichung $s_A$
$s_{B_{zul}}$	maximal zulässiger Wert der Standardabweichung $s_B$
$s_D$	Standardabweichung der Differenzen beim verbundenen $t$ -Tests
$s_L$	Standardabweichung des Blindwertes (Leerwertes) bzw. Standardabweichung zwischen den Labors
$s_Q$	Standardabweichung der Quotienten $Q_i$
$s_R$	Standardabweichung der Ergebnisse des Referenzverfahrens bzw. Vergleichsstandardabweichung aus einem Ringversuch
$s_V$	Standardabweichung der Ergebnisse des Vergleichsverfahrens
$s_{RV}$	Hilfsgröße für den $\chi^2$ -Test
$s_{WFR}$	Standardabweichung der Wiederfindungsraten
$s_1^2$	Varianz der Messwerte an der unteren Grenze des Arbeitsbereichs
$s_N^2$	
$S$	cumulative Summe (Cusum)
$S_N$	Cusum-Wert nach $N$ Serien
$S^-$	negative systematische Abweichung bei der Cusum-Regelkarte
$S^+$	positive systematische Abweichung bei der Cusum-Regelkarte
$\left. \begin{array}{l} t_{f,1,p} ; t_{f,p} \\ t_{f,x} ; t_{f,\beta} \\ t(1-\alpha, f) \end{array} \right\}$	Tabellenwert der $t$ -Verteilung
$T_i$	Summen der Wertepaare $x_{Ai}, x_{Bi}$ beim Ringversuch nach Youden
$\bar{T}$	Mittelwert der Summen $T_i$
$u(x_i)$	Standardunsicherheit
$u_c(y)$	kombinierte Unsicherheit
$u(B)$	Unsicherheit aufgrund der Laborkomponente des Bias
$u(c_{CRM})$	Unsicherheit der Konzentration von zertifiziertem Referenzmaterial
$u(C_{ref})$	Unsicherheitskomponente des Methoden-Bias
$u(e)$	Unsicherheit aufgrund zufälliger Fehler unter Wiederholbedingungen
$u(\text{bias})$	kombinierte Unsicherheit aus Methoden-Bias und Laborkomponente des Bias

$u(R_W)$	Unsicherheitskomponente der Reproduzierbarkeit innerhalb des Labors
$u(\bar{R}_m)$	Unsicherheit der mittleren Wiederfindungsrate des Referenzmaterials
$U(y)$	erweiterte Unsicherheit
$V_s$	Aufstockvolumen
$V_R$	Variationskoeffizient der Analysenergebnisse des Referenzverfahrens
$V_v$	Variationskoeffizient der Analysenergebnisse des Vergleichsverfahrens
$V_{x_0}$	Verfahrensvariationskoeffizient
$V_{x_{0R}}$	Verfahrensvariationskoeffizient des Referenzverfahrens
$V_{x_{0V}}$	Verfahrensvariationskoeffizient des Vergleichsverfahrens
$VB(a_f)$	Vertrauensbereich des Achsabschnittes $a_f$
$VB(b_f)$	Vertrauensbereich der Steigung $b_f$
$VB(\hat{x})$	Vertrauensbereich der Konzentration $\hat{x}$
$VB(x_1)$	Vertrauensbereich an der unteren Grenze des Arbeitsbereichs
$VB_{rel}(x_1)$	relative Analysenpräzision an der unteren Grenze des Arbeitsbereichs
$VB_{rel,zulässig}$	geforderte Mindestpräzision von Analysenergebnissen
$VB(x_i)$	Vertrauensbereich des Einzelergebnisses
$VB(\bar{x})$	Vertrauensbereich des Mittelwertes
$VB(\hat{y}_A)$	Prognosebereich der Regressionsgeraden nach Ausreißereliminierung für die Konzentration $x_A$
$VB_x(y)$	Vertrauensbereich (in Konzentrationseinheiten) des Messwertes $y$
$w$	Skalierungsfaktor der Cusum-Regelkarte
$WFR$	Wiederfindungsrate
$WFR_i$	Wiederfindungsrate der Serie $i$
$\overline{WFR}$	mittlere Wiederfindungsrate
$WO$	obere Warngrenze
$WU$	untere Warngrenze
$x$	Konzentration bzw. Analysenergebnis
$\Delta x$	Ergebnisunsicherheit
$\Delta x_{rel}$	relative Unpräzision bzw. Ergebnisunsicherheit
$x_0$	über die Kalibrierfunktion geschätzter Probengehalt beim Verfahren der Standardaddition
$x_1$	Konzentration der Standardprobe an der unteren Grenze des Arbeitsbereichs
$x_c$	Kalibrierkonzentration
$x_f$	gefundene Konzentration
$x_i$	Konzentration der $i$ -ten Standardprobe
$x_{ic}$	Standardkonzentration Nr. $i$ bei der Kalibrierung des analytischen Grundverfahrens
$x_{if}$	über die Kalibrierfunktion des analytischen Grundverfahrens berechnete gefundene Konzentration

$x_{i,j}$	$j$ -tes Analysenergebnis für die Untergruppe/Analysenserie $i$
$x_p$	Prüfwert zur Absicherung der unteren Arbeitsbereichsgrenze
$x_{\text{soll}}$	addierte Standardkonzentration bzw. konventionell richtiger Wert beim Ringversuch
$x_{\text{ist}}$	Differenz der berechneten Konzentrationen der aufgestockten Probe und der Urprobe
$x_A$	Konzentration des eliminierten Ausreißer-Messwertes
$x_{A1}$	erste zugesetzte Aufstockkonzentration
$x_{A4}$	maximal zugesetzte Aufstockkonzentration
$x_N$	Konzentration der Standardprobe an der oberen Grenze des Arbeitsbereichs
$x_{Vi}$	Analysenergebnis des Vergleichsverfahrens
$x_{Ri}$	Analysenergebnis des Referenzverfahrens
$x_{NG}$	Nachweisgrenze
$x_{EG}$	Erfassungsgrenze
$x_{BG}$	Bestimmungsgrenze
$\Delta x_{BG}$	Ergebnisunsicherheit an der Bestimmungsgrenze
$\bar{x}$	Mittelwert der Standardkonzentrationen $x_i$
$\bar{x}_A$	Mittelwert der Analysenergebnisse von Probe A (Ringversuch nach Youden)
$\bar{x}_B$	Mittelwert der Analysenergebnisse von Probe B (Ringversuch nach Youden)
$x_{Ai}$	Analysenergebnisse von Probe A (Ringversuch nach Youden)
$x_{Bi}$	Analysenergebnisse von Probe B (Ringversuch nach Youden)
$\bar{x}_i$	Mittelwert der Analysenergebnisse einer Untergruppe
$\bar{x}_R$	Mittelwert der Analysenergebnisse des Referenzverfahrens
$\bar{x}_V$	Mittelwert der Analysenergebnisse des Vergleichsverfahrens
$\bar{\bar{x}}$	Gesamtmittelwert
$\bar{x}_c$	Mittelwert der Kalibrierkonzentrationen
$\hat{x}$	über die Kalibrierfunktion berechnete Konzentration einer untersuchten Probe mit dem Messwert $\hat{y}$
$\hat{x}_A$	über die Kalibrierfunktion berechnete Konzentration der aufgestockten Probe
$x^2$	Prüfgröße für den $\chi^2$ -Test
$y_0$	Messwert der Urprobe beim Verfahren der Standardaddition
$\hat{y}_0$	über lineare Regression berechneter Achsabschnitt der Aufstockkalibrierfunktion
$y_c$	kritischer Wert der Messgröße (Hilfswert zur Ermittlung von $x_{NG}$ )
$y_i$	Messwert der $i$ -ten Standardprobe
$y_{ij}$	$j$ -ter Messwert für die Konzentration $x_i$
$y_p$	Hilfswert zur Ermittlung von $x_p$
$y_A$	eliminiertes Ausreißer-Messwert
$y_{A1...A4}$	Messwerte der aufgestockten Proben
$y_B$	Blindwert (zur Berechnung des Analysenergebnisses mittels der Aufstockkalibrierfunktion)

$y_L$	Blindwert (Leerwert)
$\bar{y}$	Mittelwert der Messwerte $y_i$ aus dem Kalibrierexperiment
$\bar{y}_L$	mittlerer Blindwert
$\Delta\bar{y}_L$	Prognoseintervall für zukünftige Blindwerte
$\hat{y}$	Messwert einer untersuchten Probe
$\hat{y}_i$	über die Kalibrierfunktion errechneter Messwert zur Standardkonzentration $x_i$
$\hat{y}_A$	über die Kalibrierfunktion errechneter Messwert zur Standardkonzentration $x_A$
Z	Z-Score
$\alpha$	Signifikanzniveau
$\beta$	Signifikanzniveau
$\Delta^2$	sukzessive Differenzenstreuung
$\delta$	Methoden-Bias
$\eta$	Wiederfindungsrate
$\theta$	Winkel der V-Maske
$\chi^2\left(n-1; \frac{\alpha}{2}\right)$	Schwellenwert der $\chi^2$ -Verteilung (sprich: chi-Quadrat) für die s-Regelkarte
$\chi^2\left(n-1; 1-\frac{\alpha}{2}\right)$	

This Page Intentionally Left Blank

## 0

## Einleitung

Fast jeder Bereich unseres Lebens ist heutzutage von physikalisch-chemischen Mess- und Analyseergebnissen tangiert: So fordern wir z. B. nachweisbar schadstofffreie Lebensmittel, erwarten therapeutisch wirksame Pharmaka-Konzentrationen, empfinden Umweltverschmutzung auch dann als bedrohlich, wenn wir die Schadstoffe nicht direkt mit unseren eigenen Sinnen empfinden können und statt dessen in unserer Phantasie ein Abbild der Wasser-, Boden- und Luftqualität in Form eines Systems aus Grenzwerten und Analyseergebnissen entstehen lassen. Schließlich stellt sogar unser eigener Körper das Objekt der Analytik dar, wenn wir uns im Vorbeuge- oder Krankheitsfall der klinischen Diagnostik unterziehen.

Analysenergebnisse werden mit unterschiedlicher Zielsetzung in großer Zahl und mit erheblichem Aufwand erstellt (Tabelle 0-1).

Etliche der genannten Analytikbereiche unterliegen gesetzlichen Auflagen, welche Aussagen über Art und Häufigkeit der durchzuführenden Analysen machen. Als Beispiel seien genannt:

- in der Medizin: Seuchenkontrollgesetze,
- in der Pharmazie: das Arzneimittelgesetz,
- bei der Produktion von Stoffen: das Chemikaliengesetz,
- im Gesundheitsschutz/Arbeitsschutz: Gefahrstoffverordnung, Lebensmittelrecht
- und schließlich im Umweltschutz: Trinkwasserverordnung, Abwasserabgabengesetz, Immissionsschutzgesetz etc.

Ziel jeder analytischen Arbeit ist, zuverlässige Analyseergebnisse definierter Qualität zu erhalten. Qualitätsmerkmale des Analysenverfahrens sind deshalb:

- die *Spezifität*: sie beschreibt die Fähigkeit des Analysenverfahrens, den gesuchten Analyten in allen relevanten Formen zu erfassen;
- die *Selektivität*: sie beschreibt die Fähigkeit des Analysenverfahrens, nur den gesuchten Analyten zu erfassen, wobei andere in der Probe anwesende Bestandteile/Merkmale – die Matrix – das Analyseergebnis nicht beeinflussen;
- die *Empfindlichkeit* des Analysenverfahrens: sie gibt die angezeigte Messwertänderung pro Analytkonzentrationsänderung an;
- die *Genauigkeit* im Sinne der *Richtigkeit* (Fehlen systematischer Fehler) und der *Präzision* (Maß an Übereinstimmung zwischen Ergebnissen, wie sie bei wiederholter Anwendung eines festgelegten Analysenverfahrens auf dieselbe Probe gewonnen werden. Eine Unpräzision wird durch zufällige Fehler verursacht).

**Tabelle 0-1.** Zielsetzung und Einsatzgebiete für Analysen.

<b>Analysenzweck</b>	<b>Besondere Anforderungen an das Analyseverfahren</b>	<b>Beispiele</b>
Auffinden von Schadstoffen, Screening	<ul style="list-style-type: none"> <li>– hohe Spezifität</li> <li>– niedrige Nachweisgrenze</li> <li>– schnell durchführbar</li> <li>– preiswert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– med. Vorbeugeuntersuchungen (z. B. mit Blutzucker-Teststäbchen)</li> <li>– Toxikologie und Gerichtsmedizin: Identifikation von Giftstoffen und Drogen</li> <li>– Schadstoffidentifikation und Verursachermittlung bei Umweltkatastrophen</li> </ul>
Vorbereitung einer Entscheidung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– hohe Spezifität</li> <li>– hohe Genauigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Beweismittel in der Kriminologie</li> <li>– Diagnostik in der Medizin</li> <li>– Beurteilung schadstoffemittierender Anlagen (Grenzwerte)</li> <li>– Gebührenfestsetzung (z. B. Abwasserabgabe, Abfallentsorgung, Abluftabgabe)</li> <li>– Eingangs-Qualitätsprüfung von Rohstoffen</li> </ul>
Sicherstellung des Schutzes von Mensch und Umwelt	<ul style="list-style-type: none"> <li>– hohe Spezifität</li> <li>– hohe Genauigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Warnsysteme (z. B. Gasspürsysteme)</li> <li>– Lebensmittelüberwachung</li> <li>– Qualitätskontrolle von Pharmazeutika, sonstigen Chemikalien, Betriebs- und Werkstoffen</li> </ul>
Erfolgskontrolle durchgeführter Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– hohe Spezifität</li> <li>– hohe Genauigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Analysen im Rahmen der Abnahmeverfahren neuer und modifizierter technischer Anlagen</li> <li>– Umweltsanierungen</li> <li>– Erfolgskontrollen medizinischer Therapie</li> </ul>
Monitoring, Prozessüberwachung und -regelung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– hohe Spezifität</li> <li>– hohe Genauigkeit</li> <li>– schnell durchzuführen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– laufende Produktionsüberwachung von Lebensmitteln, Pharmazeutika, Chemikalien, Werkstoffen etc.</li> <li>– Emissionsüberwachung beim Betrieb umweltrelevanter Anlagen</li> <li>– Verlaufskontrolle von Langzeittherapien</li> </ul>
Allgemeiner Informationsgewinn	<ul style="list-style-type: none"> <li>– hohe Spezifität</li> <li>– hohe Genauigkeit</li> <li>– schnell durchzuführen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Grundlagenforschung aller Fachdisziplinen</li> <li>– Erstellung von Umweltkatastern</li> </ul>

Aufgabe des Analytikers ist demnach auch, die Qualität jedes von ihm angewandten Analyseverfahrens zu ermitteln, gegebenenfalls zu verbessern sowie sicherzustellen und zu dokumentieren, dass die erreichte Qualität zu jedem Zeitpunkt der Routineanalytik auch eingehalten wird. Erst dann kann von einem zuverlässigen Analyseverfahren gesprochen werden.

Die Untersuchungsaufgaben der physikalisch-chemischen Analytik lassen sich in der Regel auf die Beantwortung einer der folgenden fünf Grundfragen zurückführen:

1. Ist ein Inhaltsstoff in der Probe vorhanden oder nicht?
2. In welchem Konzentrationsbereich liegt die betreffende Substanz vor?
3. Liegt die Konzentration weit unterhalb eines entsprechenden Grenzwertes?
4. Ist ein Grenzwert überschritten?
5. In welcher Konzentration (plus/minus Vertrauensbereich) liegt der interessierende Inhaltsstoff in der Probe vor?

Diese verschiedenen Fragestellungen stellen unterschiedliche Anforderungen an die Qualität des anzuwendenden Analysenverfahrens.

## 0.1

### Allgemeine Unterscheidung der Analysenverfahren

Aufgrund der Zielsetzung, des notwendigen Arbeitsaufwandes und der geforderten Aussagekraft der Analyseergebnisse lassen sich Analysenverfahren in fünf Gruppen einteilen:

1. *Referenzverfahren* sind in nationalen bzw. internationalen Richtlinien- und Normenwerken (z. B. DIN, EN, BS, ASTM, ISO) oder anderen gesetzlichen Regelungen beschrieben. Referenzverfahren stellen den anerkannten Stand der Technik dar; ihre Anwendung kann im Rahmen von Verordnungen und Richtlinien verbindlich vorgeschrieben sein.
2. *Laborvergleichsverfahren* sind quantitative Analysenverfahren, die methodisch zwar vom Referenzverfahren abweichen, deren Gleichwertigkeit mit dem Referenzverfahren jedoch überprüft wurde.
3. *Sonstige quantitative Analysenverfahren* werden im Labor in unterschiedlichen Anwendungsfällen – jedoch außerhalb der vom Gesetzgeber reglementierten Bereiche – mit unterschiedlicher Zielsetzung eingesetzt. Hierzu zählen auch die – noch – nicht genormten neuesten Analysenverfahren.
4. *Feldmethoden* können auch außerhalb des Labors eingesetzt werden und liefern mit Hilfe von objektiven Messmethoden in Abhängigkeit von Probenvorbehandlung und Qualitätssicherungsmaßnahmen halbquantitative bis quantitative Ergebnisse.
5. *Orientierungstests/Screening-Verfahren* [88] sind Tests mit einer subjektiven Beurteilung, die einen bestimmten Stoff qualitativ nachweisen und eine größenordnungsmaßige Abschätzung der Konzentration erlauben.

Die unter 4. und 5. genannten Verfahren werden unter dem Begriff „ready-to-use“-Verfahren zusammengefasst [121].

## 0.2

### Qualität von Analyseergebnissen und -verfahren

Das zur Beantwortung einer bestimmten Fragestellung geeignete Analysenverfahren muss nicht unbedingt das aus naturwissenschaftlicher Sicht „beste Verfahren“

**Tabelle 0-2.** Genauigkeitsanforderungen an Analysenverfahren in Abhängigkeit von der analytischen Fragestellung.

<b>Fragestellung</b>	<b>Erforderliche Qualität des Analysenverfahrens</b>
Ist ein Stoff vorhanden oder nicht?	Ja/Nein-Entscheidung – ein ausreichend empfindlicher Orientierungstest ist einsetzbar.
In welchem Konzentrationsbereich ist die betreffende Substanz vorhanden?	Ein Orientierungstest mit entsprechender Abstufung der angezeigten Konzentrationsbereiche ist einsetzbar.
Liegt die Konzentration weit unterhalb eines zu prüfenden Grenzwertes?	Es ist keine hohe Präzision des Analysenergebnisses erforderlich, Orientierungstests und Feldmethoden sind einsetzbar.
Ist ein Grenzwert überschritten?	Eine hohe Genauigkeit (Präzision <i>und</i> Richtigkeit) des Analysenergebnisses ist erforderlich, d. h. nur Referenzverfahren und gegebenenfalls Laborvergleichsverfahren sind einsetzbar.
In welcher Konzentration $\pm$ Vertrauensbereich liegt der interessierende Inhaltsstoff in der Probe vor?	Eine hohe Genauigkeit (Präzision <i>und</i> Richtigkeit) des Analysenergebnisses ist erforderlich. Ist für das Analyseergebnis Rechtsmittelfestigkeit erforderlich, so sind nur Referenzverfahren, gegebenenfalls Laborvergleichsverfahren zulässig. Andernfalls können auch sonstige Analysenverfahren eingesetzt werden, deren Zuverlässigkeit sichergestellt ist.

sein (Tabelle 0-2). Wichtig dagegen ist jedoch, dass ein Analysenergebnis, welches bei der Überprüfung der Einhaltung gesetzlicher Vorschriften gewonnen wurde, gegebenenfalls auch vor Gericht haltbar, d. h. rechtsmittelfest ist.

### 0.3

#### Das System der Analytischen Qualitätssicherung

Ziel der Analytischen Qualitätssicherung ist es, zuverlässige Analysenergebnisse zu gewinnen, deren Genauigkeit ermittelt, regelmäßig überprüft und dokumentiert ist.

Testreihen im Rahmen der Qualitätskontrolle von pharmazeutischen Produkten und toxischen Chemikalien unterliegen darüber hinaus den Regeln der „Guten Laborpraxis“, „Good Laboratory Practice“ (GLP), die Anforderungen an die Zielsetzung, Planung, Durchführung, Überwachung, Aufzeichnung, Beurteilung und Dokumentation von Labor-Versuchsreihen definiert [19, 20, 181, 182, 184]. Das über die OECD ebenfalls international organisierte GLP-System [166–174] ist *nicht* Teil der Analytischen Qualitätssicherung und damit auch nicht Gegenstand des vorliegenden Buches.

Alle Arbeitsschritte zur Gewinnung und Beurteilung eines Analysenergebnisses im kommerziellen und staatlich geregelten Bereich sind eingebunden in ein hierarchisch organisiertes System der laborinternen und -externen Qualitätssicherung (s. auch Tabelle 0-3).