

Inhalt

Vorwort XV

Formelzeichen XVII

0	Einleitung	1
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
1	Phase I: Erstellung eines neuen Analysenverfahrens	9
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

2	Phase II: Einführung eines Analysenverfahrens in die Routineanalytik; vorbereitende Qualitätskontrolle	57
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 Analysenverfahrens	59
2.2.1	Spezifität des Verfahrens	60
2.2.2	Selektivität des Analysenverfahrens	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, R-Regelkarte)	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} -R-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 (s-Karte)	98
2.6.7.4.1	Berechnung der Zentrallinie und der Kontrollgrenzen für die s-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 k	102
2.6.7.6.5	Skalierung der y-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

3 Phase III: Routinequalitätssicherung 115

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 Analyseergebnissen 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 Analyseergebnissen 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 Analyseergebnisses	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
4	Phase IV: Externe analytische Qualitätssicherung	167
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

5 Definitionen 193

- 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

6 Literatur 207

Anhang 1

- 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	χ^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
--	-----------------------------	-----