

NORDTEST LEITFADEN



**Interne
Qualitäts-
kontrolle**

**Handbuch für
Chemische Laboratorien**

Das Originaldokument ist mit folgender Beschreibung offiziell beschrieben.

**NT TECHN REPORT 569 ed 4th
Approved 2011-11**

<p>Authors: Håvard Hovind 1), Bertil Magnusson 2), Mikael Krysell4) Ulla Lund3) Irma Mäkinen4)</p>	<p>Nordic Innovation Center project number: 04038</p>	
<p>Institution: 1)NIVA, Norway 2)SP Technical Research Institute of Sweden, Sweden 3)Eurofins A/S, Denmark 4)SYKE, Finland</p>		
<p>Title : Internal Quality Control – Handbook for Chemical Laboratories</p>		
<p>Abstract: According to ISO/IEC 17025 (3): <i>The laboratory shall have quality control procedures for monitoring the validity of tests undertaken. The resulting data shall be recorded in such a way that trends are detectable and, where practicable, statistical techniques shall be applied to the reviewing of the results. The monitoring shall include e.g. regular use of internal quality control. ... Quality control data shall be analysed and, where they are found to be outside pre-defined criteria, planned action shall be taken to correct the problem and to prevent incorrect results from being reported.</i> Internal quality control at the chemical analytical laboratory, involves a continuous, critical evaluation of the laboratory's own analytical methods and working routines. The control encompasses the analytical process starting with the sample entering the laboratory and ending with the analytical report. The most important tool in this quality control is the use of control charts. The basis is that the laboratory runs control samples together with the routine samples. The results of the control program may be used in several ways - the analyst will have an important quality tool in his/her daily work, the customer can get an impression of the laboratory's quality and the laboratory can use the results in the estimation of the measurement uncertainty. The QC has to be part of a quality system and should be formally reviewed on a regular basis. The aim of this handbook is to describe a <i>fit for purpose</i> system for internal quality control at analytical laboratories that are performing chemical analysis. The approach is general, but the examples are mainly from environmental analyses.</p>		
<p>Technical Group: Environment</p>		
<p>ISSN: 0283-7234</p>	<p>Language: English</p>	<p>Pages: 52 pages</p>
<p>Key words: Quality Control, Repeatability, Within Laboratory Reproducibility, Trollbook, Troll, X-chart, R-chart, Range, Uncertainty, Control limit, Warning limit, Action limit</p>		
<p>Distributed by: Nordic Innovation Stensberggata 25 NO-0170 Oslo Norway</p>	<p>Internet link: www.nordtest.info Mail to nordtest@nordtest.info</p>	

Vorwort

Das Ziel des „Trollbuches“ liegt darin, gute und praktische Richtlinien für die laborinterne Qualitätskontrolle bereitzustellen. Es ist für **Sie** geschrieben – die Sie Routinemessungen im analytischen Labor durchführen.

Die erste Version von „Internal Quality Control [1] – Handbook for Chemical Analytical Laboratories (Nordic cooperation)“ erschien 1984 und eine überarbeitete Version wurde 1986 in Norwegen gedruckt, besser bekannt unter dem Namen „Trollboken“ [2]. Es wurde später in mehrere andere Sprachen übersetzt und weitverbreitet als ein Hilfsmittel im chemischen Routinelabor verwendet, besonders in Umweltlaboratorien. Diese neue Version des Handbuchs ist eine verbesserte und erweiterte Auflage und das Ziel ist, wie immer, als praktisches Hilfsmittel für die Analytiker bei ihren täglichen analytischen Messungen zu dienen.

Nachdem die erste Version veröffentlicht wurde, gab es eine Reihe von Entwicklungen auf dem Gebiet der analytischen Qualitätssicherung. Vor allem die Anforderungen im Akkreditierungsverfahren übten einen Druck auf die analytischen Labore aus, ihre Analysenqualität zu dokumentieren, und die laborinterne Qualitätskontrolle ist ein wichtiger Teil dieser Dokumentation. Als die erste Ausgabe der Akkreditierungsnorm, die ISO/IEC 17025 [3], eingeführt wurde, gab es einen verstärkten Fokus auf das Konzept der Messunsicherheit und der Messtechnischen Rückführung auf Normale bei chemischen und mikrobiologischen Methoden. Für die Abschätzung von Messunsicherheiten im Labor sind die Ergebnisse der laborinternen Qualitätskontrolle sehr wichtig. Diese neuen Vorgaben haben zur Notwendigkeit einer Überarbeitung des sogenannten „Troll book“ beigetragen.

Die Einteilung des Buches ist teilweise geändert und zusätzlich sind Kapitel verbessert und aktualisiert worden. Mehrere praktische Beispiele wurden ausgearbeitet, um die Anwendbarkeit in verschiedenen Bereichen der chemischen Analytik zu untermauern.

Die Beschreibung, wie Kalibrier- und Qualitätskontrolllösungen für die Wasseranalyse anzusetzen sind, wird in der neuen Version des „Trollbuches“ nicht mehr behandelt, da die Herstellung dieser Lösungen in den neuen ISO und CEN-Normen genau beschrieben ist.

Die Aufgabe der Zusammenstellung und Bearbeitung dieses Buches ist durch die finanzielle Unterstützung des „Nordic Innovation Centre/Nordtest“ (Projekt 04038) und durch die schwedische Umweltschutzagentur ermöglicht worden. Die Arbeit wäre außerdem ohne die Unterstützung der „Nordic“ Arbeitsgruppe nicht umsetzbar gewesen:

Håvard Hovind, NIVA, Norwegen, Bertil Magnusson, SP, Schweden, Mikael Krysell und Ulla Lund, Eurofins A/S, Dänemark, Irma Mäkinen, SYKE, Finnland

Für wertvolle Anmerkungen zum Inhalt danken wir Håkan Marklund (schwedische Umweltschutzagentur), Annika Norling (SWEDAC), Roger Wellum (IRMM) und ein spezieller Dank geht an Elisabeth Prichard (LGC, Vereinigtes Königreich), Marina Patriarca, Antonio Menditto sowie Valeria Patriarca (ISS, Italien) für ihre umfangreichen Kommentare. Wir sind auch den vielen Analytikern für ihre wertvollen Vorschläge verpflichtet. Die Arbeitsgruppe dankt auch Petter Wang, Norwegen, für die Zeichnungen in dem Original „Troll book“ und Timo Vänni, Finnland, der die neuen Abbildungen anfertigte.

Dieses Handbuch (4. Auflage des neuen „Trollbook about Internal Quality Control“, 2011) ist *im Original* als Technischer Report TR569 bei <http://www.nordtest.info/index.php/technical-reports/category/chemistry.html> verfügbar.

Die deutsche Übersetzung ist als Rohdokument von einer studentischen Arbeitsgruppe (Katrin Böhm, Sarah Narloch, Karim Aberrak) der Hochschule Niederrhein erstellt und von Rüdiger Kaus überarbeitet worden. Wertvolle Korrekturhinweise haben Martina Hedrich (BAM), Michael Koch (ISWA) und Daniel Kühnemuth beigetragen.

Die deutsche Übersetzung ist von NORDTEST und vom EDAC freigegeben worden und auf der website von EUROLAB-D verfügbar.

Information für unsere Leser

Das „Trollbuch“ beginnt nach einer Einleitung mit zwei Kapiteln (Kap. 2 und 3) zu den allgemeinen Aspekten der analytischen Qualität mit spezifischen Hinweisen für die laborinterne Kontrolle. Dann folgt eine Einführung über das Führen von Regelkarten (Kap. 4).

Die Hilfsmittel zur Kontrollüberwachung sind in den folgenden Kapiteln beschrieben: Regelkarten (Kap. 5), Kontrollproben (Kap. 6) und Kontrollgrenzen (Kap. 7). Kap. 8 fasst die Hilfsmittel mit der Beschreibung, wie man ein Qualitätskontrollprogramm einrichtet, zusammen.

Wie die Daten der laborinternen Kontrolle genutzt werden können, ist in den darauf folgenden zwei Kapiteln beschrieben. Kap. 9 beschreibt die Auswertung der laborinternen Kontrolldaten, die nach jedem analytischen Lauf noch berechnet werden müssen, während in Kap. 10 erklärt wird, wie das Qualitätskontrollprogramm periodisch überprüft werden soll, um zu erkennen, ob das Programm die Analysenqualität immer noch optimal kontrolliert.

Qualitätskontrolldaten können zu verschiedenen Zwecken benutzt werden, nicht nur für die Kontrolle der Qualität in jeder Messserie. In Kap. 10 wird gezeigt, wie die laborinterne Reproduzierbarkeit, systematische Abweichungen (Bias) und die Wiederholbarkeit aus den Qualitätskontrolldaten abgeleitet werden können, und in Kap. 11 werden Beispiele für weitere Nutzungsmöglichkeiten von Qualitätskontrolldaten sowie die Prinzipien der Regelkarten aufgeführt.

In Kap. 12 und 13 werden Definitionen, hilfreiche Gleichungen und Tabellen für die laborinterne Qualitätskontrolle und den Gebrauch der Daten aus Regelkarten gegeben.

Kap. 14 enthält neun Beispiele, die veranschaulichen, wie Regelkarten eingeführt, Kontrollregeln praktisch angewendet und jährlich überprüft werden, wie in den Kap. 9 und 10 beschrieben. In Beispiel 8 wird die Überprüfung vorläufiger Kontrollgrenzen sowie das Festlegen neuer Kontrollgrenzen, die auf einer größeren Anzahl von Datensätzen basieren, im Detail behandelt.

Kap. 15 listet die Quellenangaben und empfohlene Ergänzungsliteratur auf.

Einige allgemeine Symbole und Abkürzungen, die in diesem Handbuch benutzt werden, sind im Folgenden zu finden. Eine vollständige Erklärung wird in Kap. 12 gegeben.

s	Standardabweichung
\bar{x}	Mittelwert
R_w	Reproduzierbarkeit innerhalb des Labors
EG	Eingriffsgrenze
WG	Warngrenze
CL	Mittellinie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Messunsicherheit und laborinterne Reproduzierbarkeit	3
3	Anforderungen an die Analysenqualität	9
4	Grundlagen der Regelkarten	11
5	Verschiedene Arten von Regelkarten	13
6	Verschiedene Kontrollproben	15
7	Ermitteln der Kontrollgrenzen	17
8	Einrichten eines Qualitätskontrollprogramms	21
9	Tägliche Interpretation der Qualitätskontrolle	23
10	Langzeitevaluierung von Qualitätskontrolldaten	25
11	Weitere Anwendungen der Qualitätskontrolldaten und der Regelkarten	27
12	Begriffe und Gleichungen	29
13	Tabellen	33
14	Beispiele	35
15	Literatur	46

1 Einleitung

In der ISO/IEC 17025 [3] heißt es: *Das Laboratorium muss über Qualitätslenkungsverfahren zur Überwachung der Gültigkeit von durchgeführten Prüfungen und Kalibrierungen verfügen. Die sich daraus ergebenden Daten müssen derart aufgezeichnet werden, dass Tendenzen erkennbar werden, und wo praktisch durchführbar müssen statistische Techniken für die Auswertung der Ergebnisse angewandt werden. Diese Überwachung muss geplant und geprüft werden und kann unter anderem Folgendes beinhalten: ... Qualitätslenkungsdaten müssen analysiert werden. Stellt sich heraus, dass die Daten außerhalb von definierten Eingriffskriterien liegen, müssen geplante Maßnahmen ergriffen werden, um das Problem zu beseitigen und zu verhindern, dass unrichtige Ergebnisse berichtet werden.*

Die interne Qualitätskontrolle in einem chemisch-analytischen Labor beinhaltet eine kontinuierliche, kritische Evaluierung der laboreigenen Analysemethoden und Arbeitsabläufe. Die Kontrolle umfasst den analytischen Prozess, beginnend mit der ankommenden Probe im Labor und endet mit dem Prüfbericht. Das wichtigste Hilfsmittel in der Qualitätskontrolle ist der Gebrauch von Regelkarten. Diese basieren darauf, dass das Labor Kontrollproben zusammen mit den zu untersuchenden Proben vermischt. Der Kontrollwert wird in einer Regelkarte aufgetragen. So lässt sich zeigen, dass das Messverfahren innerhalb gegebener Grenzen arbeitet. Falls der Kontrollwert außerhalb der Grenzen liegt, werden keine Analyseergebnisse herausgegeben und Korrekturmaßnahmen müssen ergriffen werden, um die Ursache zu finden und den Fehler zu beheben. Abb. 1 zeigt die am häufigsten verwendete Art der Regelkarte, die X-Karte*.

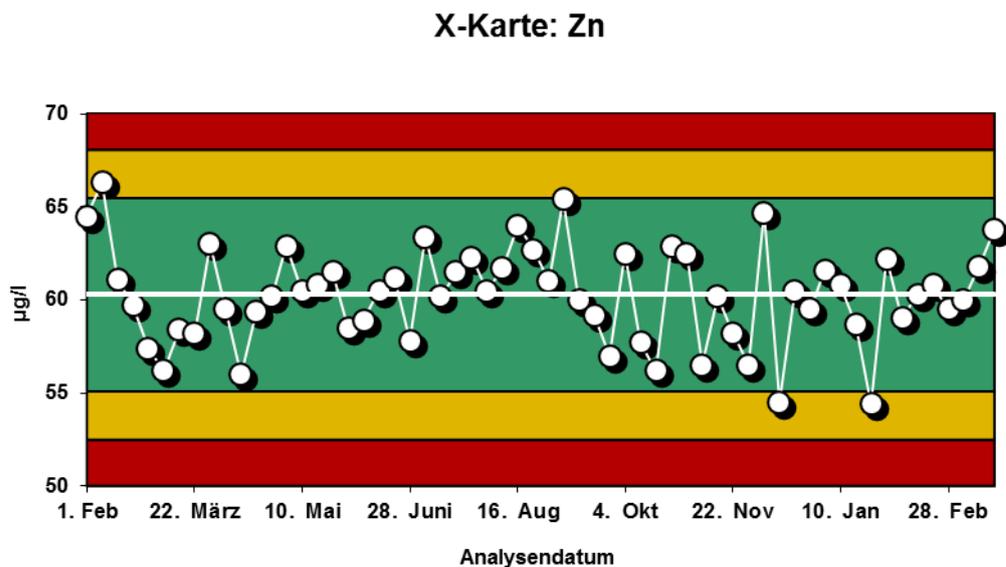


Abb. 1: Beispiel einer X-Karte für die Bestimmung von Zink in Wasser. Alle Kontrollwerte auf der grünen Fläche (innerhalb der Warngrenzen) zeigen, dass die Bestimmung von Zink innerhalb gegebener Grenzen liegt und die Ergebnisse der Messproben herausgegeben werden können. Kontrollwerte auf der roten Fläche (außerhalb der Eingriffsgrenze) zeigen deutlich, dass etwas falsch ist und kein Prüfbericht abgegeben wird. Ein Kontrollwert auf der gelben Fläche wird nach bestimmten Vorschriften bewertet.

*Anmerkung des Übersetzers: Es wird der Begriff „X-Karte“ aus dem Originaltext übernommen. Er steht für alle Regelkarten, bei denen Mittelwerte und Einzelwerte aufgetragen werden. Für Spannweitenkontrollkarten wird der Begriff „R-Karte“ verwendet. Im deutschen Sprachgebrauch wird auch häufig der Begriff „Kontrollkarte“ statt „Regelkarte“ verwendet.

Bei der Entwicklung eines Qualitätskontrollprogramms ist es wichtig, zu bedenken, welche **Anforderungen** an die Analysenergebnisse bestehen und zu welchem Zweck sie erstellt wurden – das Konzept der „Eignung für den Zweck“ (*Anm.d. Übers.: im Englischen sehr prägnant „fit for purpose“*). Auf Grund der **Anforderungen** an die Analysenergebnisse erstellt der Analytiker das Kontrollprogramm:

- Art der Qualitätskontrollprobe
- Art der Regelkarte
- Kontrollgrenzen – Warn- und Eingriffsgrenzen
- Kontrollrhythmus

Umfasst das Kontrollprogramm den gesamten Analysenprozess von der im Labor ankommenden Probe bis zum Prüfbericht, spiegeln die Kontrollergebnisse die Reproduzierbarkeit innerhalb des Labors wider. Die laborinterne Reproduzierbarkeit ist ein Maß für die Variation der Analysenergebnisse, wenn die gleiche Probe zu unterschiedlichen Zeiten im Labor untersucht wird.

Die Ergebnisse des Kontrollprogramms sind auf verschiedene Weise nutzbar – die Analytikerin/der Analytiker besitzt ein wichtiges Hilfsmittel für ihre/seine tägliche Arbeit, der Kunde kann einen Eindruck der Laborqualität gewinnen und das Labor kann die Ergebnisse zur Abschätzung der Messunsicherheit verwenden.

Die Qualitätskontrolle ist ein wesentlicher Bestandteil des Qualitätsmanagementsystems und sollte regelmäßig überprüft werden. Andere wichtige Teile des Qualitätsmanagementsystems sind die Teilnahme an Ringversuchen (Eignungstests), die Nutzung zertifizierter Referenzmaterialien und die Methodenvalidierung.

In der praktischen Arbeit ist es erforderlich, dass sich die Qualitätskontrolle nur auf die Erfüllung der Anforderungen an die Analysenergebnisse erstreckt – ein gesundes Gleichgewicht zwischen der Kontrollarbeit und der Analyse der Messproben ist unverzichtbar. Das Ziel dieses Handbuchs ist es, ein zweckmäßiges System für die laborinterne Qualitätskontrolle in einem chemisch-analytischen Labor zu beschreiben. Das Vorgehen ist allgemein, aber die Beispiele sind hauptsächlich auf Umweltanalysen bezogen.

2 Messunsicherheit und laborinterne Reproduzierbarkeit

Dieses Kapitel führt in die Begrifflichkeit der Analysenqualität und in den statistischen Hintergrund der Qualitätskontrolle ein.

Analytiker wissen, dass das Labor die Qualität seiner Analyseergebnisse belegen muss. Abhängig von den Kundenanforderungen ist entweder die Streuung der Ergebnisse (Wiederholbarkeit oder Reproduzierbarkeit) oder die Messunsicherheit das bedeutende Qualitätsmerkmal. Die interne Qualitätskontrolle liefert normalerweise einen Anhaltspunkt für die laborinterne Reproduzierbarkeit, R_w . Die laborinterne Reproduzierbarkeit liefert dem Kunden eine Aussage über die mögliche Streuung der Analyseergebnisse, wenn die gleiche Probe im Januar, Juli oder Dezember in diesem Labor analysiert wird. Die Messunsicherheit liefert dem Kunden die maximal mögliche Abweichung für ein einzelnes Ergebnis¹ von einem Referenzwert oder von dem Mittelwert der Ergebnisse von anderen kompetenten Laboratorien, die diese Probe analysiert haben.

Aus Sicht des Labors können die möglichen Abweichungen eines Analyseergebnisses von einem Referenzwert durch Qualitätsstufen beschrieben werden, die in Abb. 2 als Leiter dargestellt sind [4].

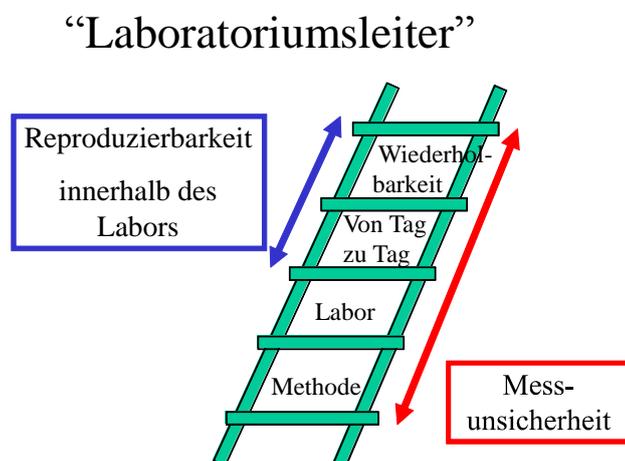


Abb. 2. Die Qualitätsstufen für ein Messverfahren in einem Labor

Stufe 1	Systematische Methodenabweichung – ein systematischer Einfluss, der auf der Methode beruht
Stufe 2	Systematische Laborabweichung – ein systematischer Einfluss (für ein einzelnes Labor)
Stufe 3	Tag-zu-Tag-Streuung – eine Kombination von zufälligen und systematischen Einflüssen, die neben anderen Faktoren - auf Zeiteinflüssen beruht
Stufe 4	Wiederholbarkeit – ein zufälliger Einfluss, welcher zwischen Wiederholungsmessungen innerhalb kurzer Zeit auftritt; die Probeninhomogenität ist Teil der Wiederholbarkeit.

Für die Einzelmessung einer Probe in einer bestimmten Matrix stehen die vier verschiedenen Leiterstufen für: 1) die Methode als solche, 2) die Methode, wie sie im Labor angewendet wird, 3) die Tag-zu-Tag-Variation im Labor, 4) die Wiederholbarkeit für diese Probe. Jeder dieser Schritte der Leiter steuert seinen eigenen Unsicherheitsbetrag bei. Die *laborinterne Reproduzierbarkeit*, R_w besteht aus den Stufen 3 und 4 – Tag-zu-Tag-Variation und Wiederholbarkeit. Wiederholte Ringversuche zeigen die systematischen Laborabweichungen auf, Stufe 2, und, falls verschiedene Methoden benutzt werden, außerdem die Variation der systematischen Methodenabweichungen, Stufe 1. Die *Messunsicherheit* besteht normalerweise aus allen vier Stufen.

¹ strenger ausgedrückt: *der Bereich der möglichen Werte, der mit einer definierten Wahrscheinlichkeit dem Einzelergebnis zugeordnet werden kann*

Die Messunsicherheit wie auch die Genauigkeit ist demzufolge eine Kombination von zufälligen und systematischen Effekten. Dies ist in Abb. 3 gezeigt, in der außerdem unterschiedliche Anforderungen an die Messunsicherheit mit einem kleinen und großen grünen Kreis abgebildet sind. Für weitere Informationen über Messunsicherheit empfehlen wir den Nordtest- [5] und den Eurachem-CITAC-Leitfaden [6].

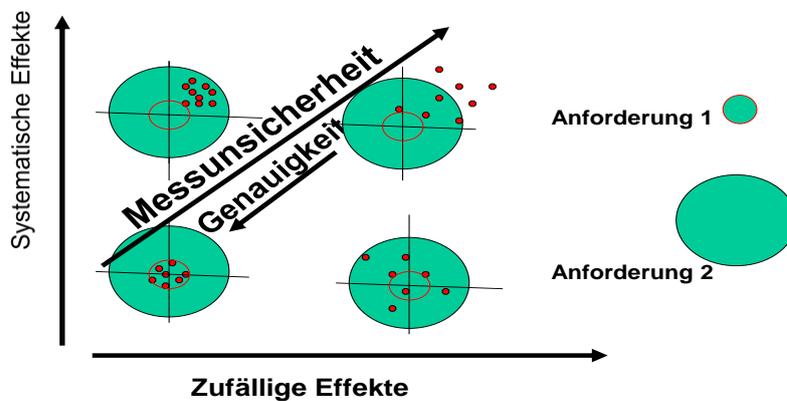


Abb. 3: Zufällige und systematische Einflüsse auf Analysenergebnisse und Messunsicherheiten können durch das Zielscheibenmodell veranschaulicht werden – mit dem Referenzwert oder dem wahren Wert als Ziel. Jeder Punkt repräsentiert ein Analysenergebnis. Die zwei Kreise rechts zeigen unterschiedliche Anforderungen an die Analysenqualität auf. In der linken unteren Zielscheibe ist Anforderung 1 erfüllt und Anforderung 2 ist in allen Fällen bis auf oben rechts erfüllt. Die linke obere Zielscheibe zeigt eine typische Situation für die meisten Labore.

Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit

Wir benutzen den Begriff der *Wiederholbarkeit*, wenn eine Probe (oder identische Proben) mehrfach innerhalb einer kurzen Zeitspanne (z. B. am selben Tag) von einer Person in einem Labor mit demselben Gerät analysiert wird. Die Streuung der Ergebnisse unter diesen Bedingungen stellt die kleinste Streuung dar, die ein Analytiker erreichen kann.

Wir benutzen den Begriff *Reproduzierbarkeit*, wenn eine Probe nach demselben Analysenprinzip aber unter veränderten Bedingungen analysiert wird, zum Beispiel wenn die Analyse zu verschiedenen Zeiten, von verschiedenen Personen, mit unterschiedlichen Geräten und in verschiedenen Laboren durchgeführt wird. Die *laborinterne Reproduzierbarkeit* (Präzision unter Zwischenbedingungen) liegt zwischen diesen beiden Extremfällen.

Systematische Abweichung (Bias)

Es liegen systematische Abweichungen vor, falls die Ergebnisse immer größer oder immer kleiner als die Referenzwerte sind. Auf Grund schwankender Geräte- und Laborbedingungen treten über eine längere Zeitspanne natürlich in vielen Fällen Änderungen dieser systematischen Abweichungen auf. Es ist daher oftmals schwer zu sagen, ob diese Einflüsse zufällig oder systematisch sind.

Einige typische Ursachen systematischer Einflüsse sind [7]:

- Instabilität der Proben zwischen der Probenahme und Analyse
- Schwierigkeit, alle relevanten Arten des Analyten zu bestimmen
- Störungen (z. B. Interferenzen)
Das Messsignal für eine andere Substanz in der Matrix kann das eigentliche Messsignal überlagern. Falls die Steigung der Kalibrierkurve für die Kalibrierlösungen anders als die für die natürlichen Proben ist, liegt ebenfalls ein systematischer Einfluss vor.
- systematisch abweichende Kalibrierung

Falls Proben und Kalibrierstandards verschieden behandelt wurden oder falls die Matrix verschieden ist, kann dies eine möglicherweise große Fehlerquelle darstellen. Verunreinigungen des Materials, aus dem Kalibrierstandards hergestellt werden, stellen natürlich eine andere mögliche Ursache eines systematischen Einflusses dar, ebenso, wenn die Kalibrierkurve in einem Konzentrationsbereich irrtümlicherweise als linear eingestuft wird.

- Blindwertkorrektur zu hoch oder zu niedrig
Falls Blindwert- und die Messprobe verschiedenen Ursprungs sind und/oder unterschiedlich behandelt wurden.

Zufällige Streuung und die Normalverteilung

Wirklich zufällige Streuungen, die verschiedenen Quellen entstammen, können durch eine Normalverteilung beschrieben werden. Unregelmäßige und unkontrollierbare Streuungen können das Analysenergebnis beeinflussen: kleine Unterschiede im zugegebenen Reagenzvolumen, verschiedene Reaktionszeiten, variierende Verunreinigungen durch die Laborgeräte und durch die Umgebung, Instabilität der Instrumente, Ungenauigkeiten beim Ablesen, Temperaturschwankungen und Kalibrierstandards unterschiedlicher Herkunft, usw.

64,5	66,3	61,1	59,7	57,4	56,2	58,4	58,2	63,0	59,5
56,0	59,4	60,2	62,9	60,5	60,8	61,5	58,5	58,9	60,5
61,2	57,8	63,4	60,2	61,5	62,3	60,5	61,7	64,0	62,7
61,0	65,4	60,0	59,2	57,0	62,5	57,7	56,2	62,9	62,5
56,5	60,2	58,2	56,5	64,7	54,5	60,5	59,5	61,6	60,8
58,7	54,4	62,2	59,0	60,3	60,8	59,5	60,0	61,8	63,8

Tab. 1. Beispiele der laborinternen Qualitätskontrollwerte für eine Lösung von 60 µg/l Zink

Wenn wir eine Probe mehrere Male analysieren, erzielen wir keine Reihe identischer Ergebnisse. Die Werte streuen mehr oder weniger innerhalb bestimmter Grenzen. Die Ergebnisse variieren zufällig und wir können nicht vorhersehen, in welche Richtung und wie weit sie streuen. Wie können wir die Streuung der Ergebnisse beschreiben und ein Maß für die zufällige Streuung erhalten? Bei der visuellen Betrachtung der Zahlenwerte in Tab. 1 können wir uns kaum ein eindeutiges Bild von ihrer Streuung machen.

Eine graphische Darstellung der Ergebnisse liefert einen viel besseren Eindruck über die Streuung. In Abb. 4 ist ein Histogramm zu sehen, in dem die Kontrollwerte in Gruppen entsprechend ihrer Konzentration eingeteilt sind. Jede Gruppe wird durch eine Säule dargestellt, die Höhe ist ein Maß dafür, wie viele Ergebnisse diese Gruppe beinhaltet.

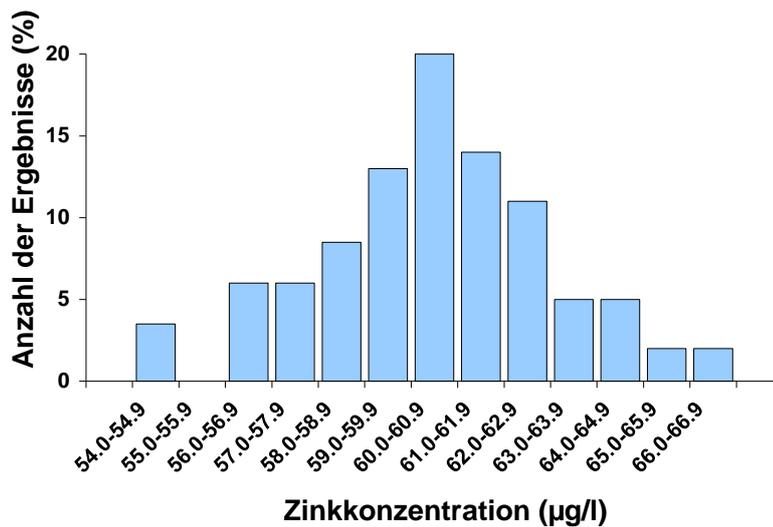


Abb. 4. Das Histogramm veranschaulicht die Streuung der Kontrollwerte aus Tab. 1. Die Ergebnisse sind in Gruppen nach ihren Konzentrationsbereichen sortiert. Jede Gruppe wird durch eine Säule veranschaulicht, bei der die Höhe die Anzahl der Ergebnisse in einer Gruppe, in Prozent der Gesamtergebnisse, darstellt.

Wenn wir die Anzahl der Messungen erhöhen und die Ergebnisse in Gruppen in zunehmendem Maße zu schmalen Säulen zusammenfassen, erhalten wir näherungsweise eine glatte Kurve, dargestellt in Abb. 5. Dies ist ein Beispiel für eine Häufigkeitskurve, die sogenannte Normalverteilungskurve, welche die Grundlage der Regelkarten darstellt, wie sie in der internen Qualitätskontrolle genutzt wird.

Eine wesentliche Voraussetzung zur Anwendung der hier verwendeten statistischen Methoden ist, dass die Werte auf einer Normalverteilungskurve basieren. Über einen längeren Zeitraum können jedoch die Messabweichungen im Labor variieren und zu Kontrollwerten führen, die ständig über (oder unter) den Mittelwerten liegen. Diese Ergebnisse liegen außerhalb der statistischen Kontrolle, können aber dennoch akzeptabel sein, wenn sie sich innerhalb der Warngrenzen befinden.

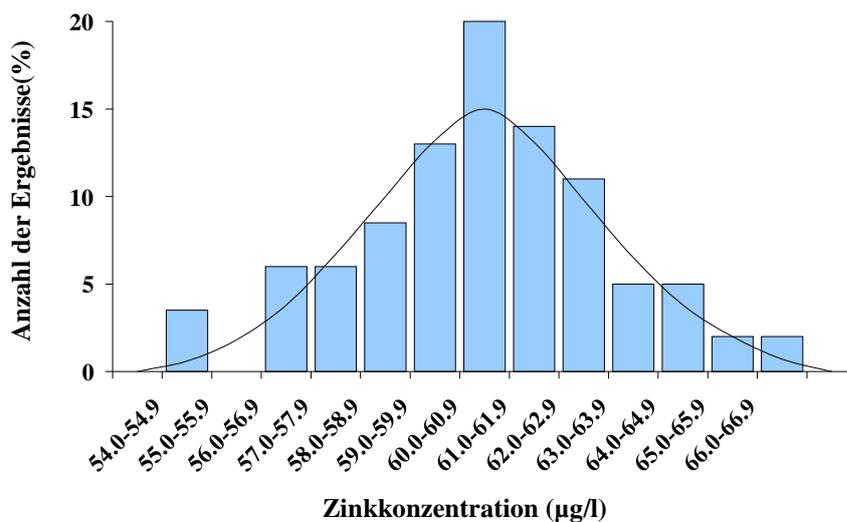


Abb. 5. Die Beziehung zwischen der Normalverteilungskurve und dem Histogramm. Die Häufigkeitskurve basiert auf den gleichen Werten, die im Histogramm (Abb. 4) dargestellt sind.

Wenn die Messergebnisse normal verteilt sind, ist der Mittelwert \bar{x} durch das Maximum der Kurve definiert. Die Form der Kurve wird durch die Streuung der Einzelergebnisse bestimmt, ausgedrückt durch die Standardabweichung s . Dies ist in Abb. 6 dargestellt.

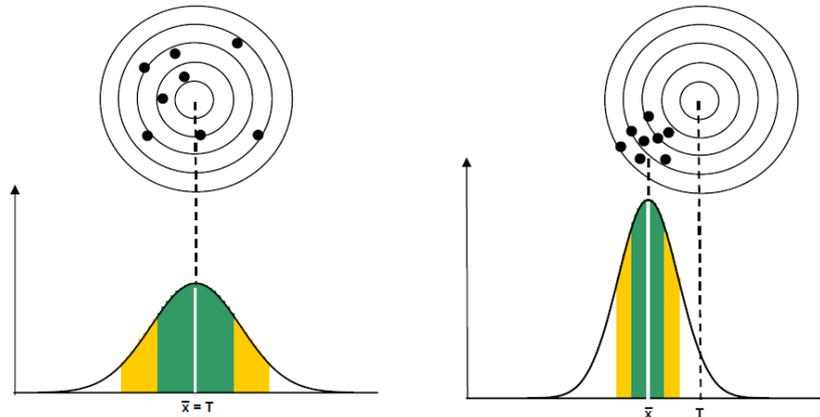


Abb. 6. Die Form der Normalverteilungskurve hängt von der Streuung der Analysenergebnisse ab, z. B. von der laborinternen Reproduzierbarkeit: Eine schlechte Reproduzierbarkeit wird eine große Standardabweichung ergeben und die resultierende Kurve ist breit (links). Falls die Reproduzierbarkeit gut ist, ist die Standardabweichung klein und die Normalverteilungskurve schmal (rechts). Die Position des Maximums zeigt die Richtigkeit der Analyse: Im linken Beispiel stimmt der Mittelwert mit dem wahren Wert überein. Im rechten Beispiel sind die Ergebnisse systematisch zu niedrig (\bar{x} ist der Mittelwert und T ist der wahre Wert oder Referenzwert, die systematische Messabweichung wird als $\bar{x} - T$ berechnet)

Auf Basis der Normalverteilung können wir die theoretische Streuung der Ergebnisse um den Mittelwert berechnen, siehe Abb. 7. Ca. 95 % aller Ergebnisse befinden sich innerhalb der doppelten Standardabweichung um den Mittelwert und 99,7% innerhalb der dreifachen Standardabweichung. Dies wird beim Aufbau der Regelkarten angewendet.

Bei der Angabe der laborinternen Reproduzierbarkeit in einem Prüfbericht wird normalerweise ein 95 %iges Vertrauensniveau zugrunde gelegt, das \pm zweimal der Standardabweichung entspricht. Das bedeutet, dass ungefähr 19 von 20 Ergebnissen in diesem Bereich liegen. Das 95 %ige Vertrauensniveau wird außerdem oft gewählt, um dem Kunden eine erweiterte Messunsicherheit anzugeben und dies ist häufig \pm zweimal die kombinierte Standardunsicherheit bei chemischen Messungen.

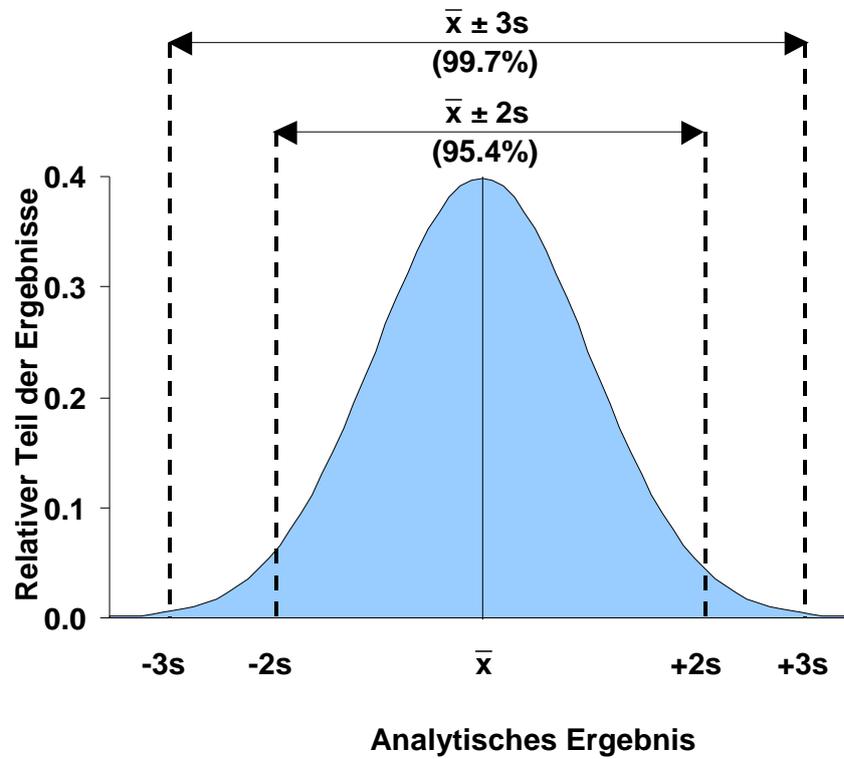


Abb. 7. Normalverteilungskurve, die die Wahrscheinlichkeit angibt, dass die Ergebnisse innerhalb gegebener Grenzen liegen (\bar{x} ist der Mittelwert, s ist die Standardabweichung).

3 Anforderungen an die Analysenqualität

Hier beschreiben wir, wie der Analytiker die Kundenanforderungen an die Qualität in entsprechende Kenndaten der laborinternen Qualitätskontrolle umsetzen kann, z. B. laborinterne Reproduzierbarkeit (s_{RW}).

Ein Analysenergebnis kann grundsätzlich niemals absolut „richtig“ sein, da man immer zwei etwas verschiedene Ergebnisse bekommt, wenn man eine Probe zweimal misst. Es **ist** jedoch möglich, ist ein Ergebnis mit hinreichend kleiner Unsicherheit für einen vorgegebenen Zweck zu liefern, d. h. ein Ergebnis, das *für den Zweck geeignet ist* („fit for purpose“). Daher müssen wir den Verwendungszweck der Ergebnisse kennen, bevor wir die Qualitätsanforderungen definieren können.

Abb. 3 im zweiten Kapitel zeigt, dass eine ausreichende Qualität für einen bestimmten Zweck nicht unbedingt ausreichend für alle anderen Zwecke ist. Es ist wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass die erforderliche Qualität nicht durch die Leistungsfähigkeit des Labors sondern immer durch die beabsichtigte Verwendung der Daten bestimmt ist. Genauso wie Daten zu schlecht für den Gebrauch sein können, können sie auch zu gut sein, da zu gut oftmals zu teuer oder zu langsam zu erhalten bedeutet!

Ein Beispiel: die Analytik einer Abwasserableitung wird normalerweise durchgeführt, um den Ablauf zu überprüfen, damit gesetzlich zulässige Grenzwerte nicht überschritten werden. Diese Konzentrationen sind relativ hoch im Vergleich zu Werten in nicht verunreinigten Flüssen oder Seen. Deshalb darf die geforderte Nachweisgrenze relativ hoch sein, aber die Messunsicherheit muss angemessen sein, so dass die richtige Entscheidung getroffen werden kann, wenn die Ergebnisse mit den erlaubten Konzentrationsgrenzwerten verglichen werden.



Die Nutzer der Analysenergebnisse erwarten, dass sie den Daten Glauben schenken können, aber in den meisten Fällen besitzen sie nicht das nötige Expertenwissen, um exakt zu erklären, was sie benötigen und sind darauf angewiesen, dass das Labor die richtige Antwort auf das Problem gibt – d. h. ein Ergebnis liefert, das zweckentsprechend ist. Es ist eine Herausforderung an das Labor, die Bedürfnisse der Nutzer zu verstehen. Wenn das Labor akkreditiert ist, fordert die Norm ISO/IEC 17025, dass das Labor die Nutzeranforderungen beurteilt, bevor eine Analyse begonnen wird.

Glücklicherweise benötigt die Mehrzahl der Nutzer eines bestimmten Parameters in einer bestimmten Matrix, z. B. Ammonium in Trinkwasser, die Analyse für denselben Zweck und aus diesem Grunde haben sie die gleichen Qualitätsanforderungen. Deshalb muss das Labor nicht jeden Tag erneut hierüber nachdenken, sondern kann ein Qualitätskontrollprogramm in der Weise entwerfen, dass die gelieferten Daten die korrekte Qualität für diesen Zweck aufweisen.

Die korrekte Qualität muss aber zuvor definiert werden. In einigen Fällen haben nationale oder regionale Behörden die geforderte Qualität für amtliche Analysen definiert. Z. B. enthält die europäische Trinkwasser-Richtlinie 98/83/EC Qualitätsanforderungen. Falls keine solchen nationalen oder regionalen Anforderungen an die Qualität existieren, muss das Labor seine eigenen Anforderungen aufstellen, bevorzugt in Zusammenarbeit mit dem Endnutzer der Ergebnisse.

Erfahrungsgemäß ist die Messunsicherheit bei den meisten Analysenverfahren oberhalb eines bestimmten Wertes proportional zur Konzentration. Bei kleinen Konzentrationen bleibt die

Messunsicherheit jedoch konstant, auch wenn die Konzentration in der Probe sinkt. Qualitätsanforderungen bestehen deshalb oft aus zwei Wertebereichen, eine in absoluten Konzentrationseinheiten (diese beschreibt die minimale Messunsicherheit bei kleinen Konzentrationen) und eine in Prozentdarstellung (diese beschreibt die proportionale Komponente bei größeren Konzentrationen).

Anforderungen an die minimale Messunsicherheit werden oftmals als Anteil (oder Prozentsatz) einer Konzentration von besonderem Interesse beschrieben. Diese „Konzentration von besonderem Interesse“ kann z. B. ein Wassergrenzwert oder eine ähnliche zulässige Konzentration sein.

Die Qualitätsanforderung kann als Anforderung an die Messunsicherheit gegeben sein, aber häufig werden Anforderungen an Qualitätskenngrößen gestellt, die direkt messbar sind, z. B. mit Hilfe der internen Qualitätskontrolle. In der internen Qualitätskontrolle ist dies die laborinterne Reproduzierbarkeit, s_{RW} . Das folgende Beispiel zeigt, wie man ausgehend von Qualitätsanforderungen die Anforderungen an die laborinterne Reproduzierbarkeit zur Verwendung in der internen Qualitätskontrolle abschätzen kann.

Beispiel:

Nehmen wir an, wir würden gebeten, den Gesamtstickstoff in Abwasser zu bestimmen und die erlaubte Grenze für den Gesamtstickstoffgehalt betrage 10 mg/l in dem zu untersuchenden Abwasser.

Die Aufgabe des Labors ist, zu gewährleisten, dass die Messunsicherheit unserer Messungen so klein ist, wie wir sie vernünftigerweise für Konzentrationen nahe dem Grenzwert 10 mg/l erreichen können. Eine allgemeine Empfehlung in vielen EU Richtlinien ist eine s_{RW} von 5 % bei diesem Gehalt².

Die meisten Labore sind in der Lage, den Gesamtstickstoffgehalt mit einer relativen s_{RW} von 5 % zu bestimmen. Sie müssen sicherstellen, dass sie optimale Qualität bei Konzentrationen nahe dem Grenzwert liefern. Eine angemessene Anforderung ist deshalb, dass sie die s_{RW} von 5 % nicht nur bei 10 mg/l einhalten, sondern auch bei dem halben Gehalt, also bei 5 mg/l. Die geforderte maximal gemessene s_{RW} in Konzentrationseinheiten ist daher 5 % von $1/2 \cdot 10 \text{ mg/l} = 0,25 \text{ mg/l}$ sein.

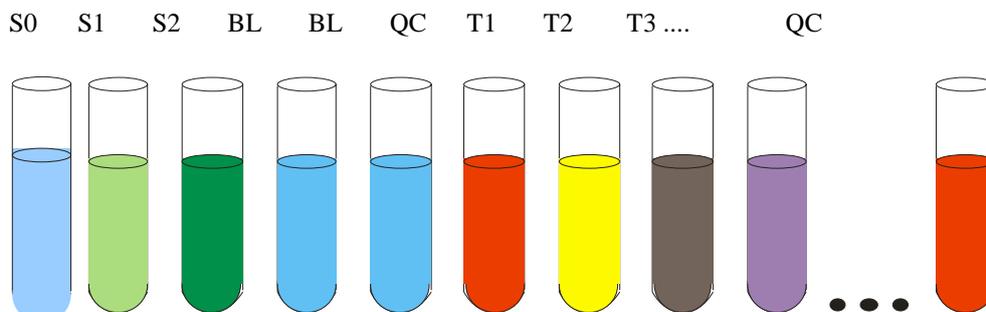
Das Ergebnis ist die folgende Anforderung für die s_{RW} : 0,25 mg/l oder 5 %, je nachdem, welcher der beiden Werte höher ist. In der Praxis bedeutet das für alle Konzentrationen unter 5 mg/l, dass die geforderte s_{RW} 0,25 mg/l beträgt. Ab 5 mg/l und höher lautet die Anforderung 5 % s_{RW} .

² Ein Beispiel ist die EU-Trinkwasserrichtlinie [8] (in Deutschland als Trinkwasserverordnung umgesetzt), in der eine Präzisionsanforderung ($2 s_{RW}$) von 10 % des Grenzwertes für die meisten Parameter gefordert wird. Die Definition von Präzision in der Richtlinie ist „Präzision ist die zufällige Messabweichung, die in der Regel als die Standardabweichung (innerhalb einer Messwertreihe und zwischen Messwertreihen) der Streuung von Ergebnissen um den Mittelwert ausgedrückt wird. Eine annehmbare Präzision bezieht sich auf die zweifache relative Standardabweichung.“

4 Grundlagen der Regelkarten

Dieses Kapitel beschreibt die Grundlagen der Regelkarten und wie das Labor einen Probendurchlauf ansetzt, die Ergebnisse aufträgt und sie bewertet.

Regelkarten sind ein leistungsstarkes und einfaches Hilfsmittel für die tägliche Qualitätskontrolle der Routineanalytik. Grundsätzlich analysiert das Labor hierzu Kontrollproben zusammen mit den Messproben im selben Analysengang (Abb. 8). Kontrollproben können Standardlösungen, reale Messproben, Blindproben, laborinterne Kontrollmaterialien oder zertifizierte Referenzmaterialien sein.



S0-S2 Standardlösungen
 BL Blindproben
 QC Qualitätskontrollproben
 T1... Messproben

Abb. 8. Beispiel für die Analyse von zwei Kontrollproben in einem Analysengang.

Sofort, nachdem der Analysengang beendet ist, werden die Kontrollwerte in einer Regelkarte eingetragen. Bei der Angabe der Kontrollwerte empfehlen wir:

- eine signifikante Stelle mehr als bei den Analysenergebnissen anzugeben
- **Werte** unterhalb der Bestimmungsgrenze (BG) einzutragen
- negative **Werte** anzugeben

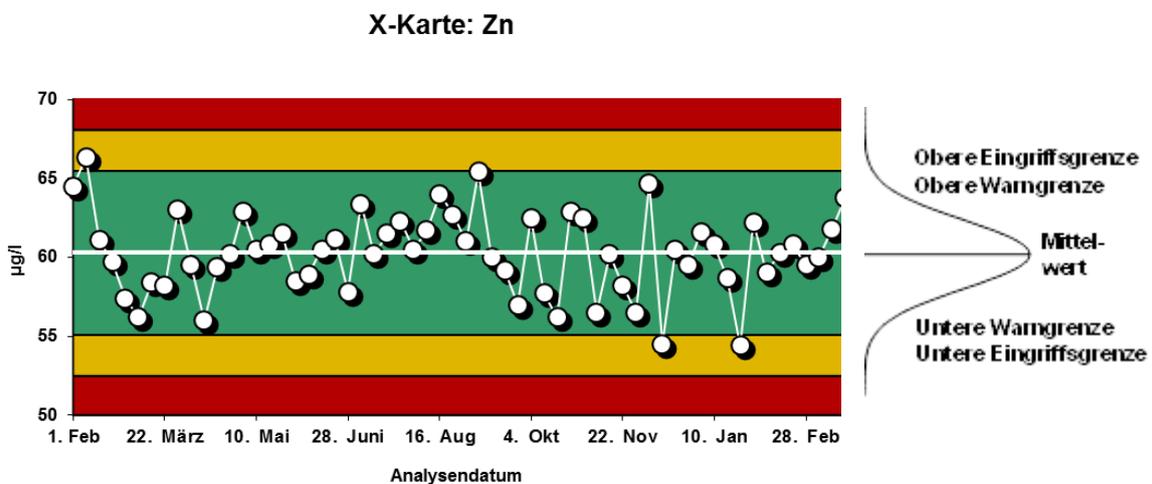


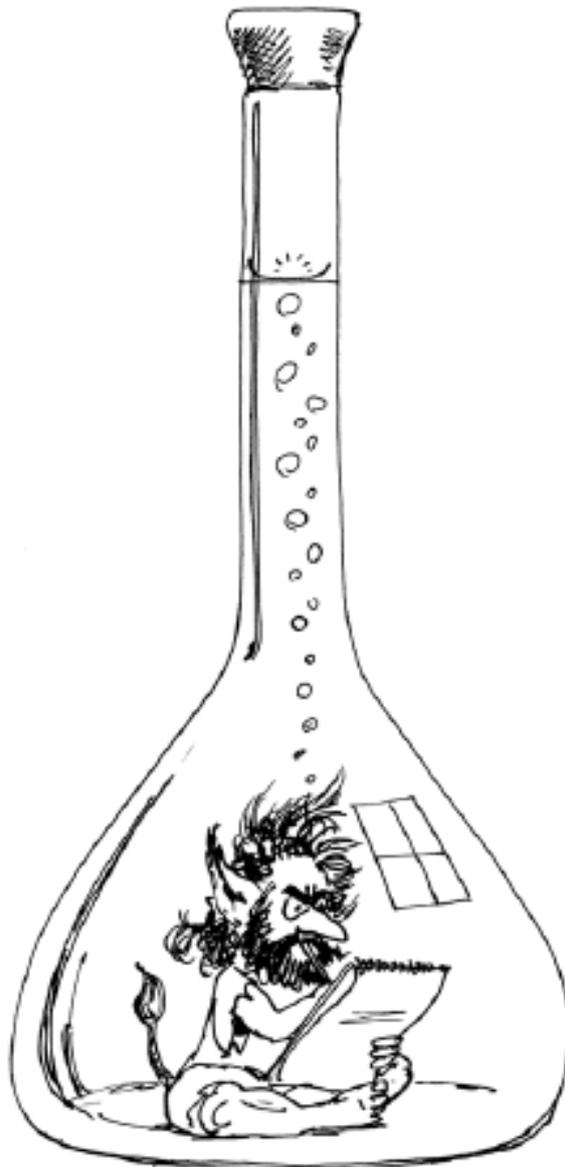
Abb. 9. Beziehung zwischen der Normalverteilungskurve und der Regelkarte.

Die Karte basiert auf den statistischen Kenngrößen der zufälligen Variationen, die durch die Normalverteilungskurve definiert sind. Die Beziehung zwischen der Normalverteilungskurve und der entsprechenden Regelkarte (X-Karte) ist in *Abb. 9* dargestellt.

Die Mittellinie (CL) in der Regelkarte stellt den Mittelwert der Kontrollwerte oder einen Referenzwert dar. Zusätzlich zu der Mittellinie hat die Regelkarte normalerweise vier Linien. Zwei davon, die sogenannten Warn Grenzen, werden in einem Abstand der doppelten Standardabweichung von der Mittellinie eingetragen ($CL \pm 2s$). Geht man von einer Normalverteilung der Ergebnisse aus, sollten sich 95 % der Ergebnisse innerhalb dieser Grenzen befinden. In der Regelkarte sind noch zwei andere Linien mit einem Abstand der dreifachen Standardabweichung zur Mittellinie ($CL \pm 3s$) eingezeichnet. Diese Linien werden Eingriffsgrenzen genannt und 99,7 % der normalverteilten Daten sollten innerhalb dieser Grenzen liegen. Statistisch sind folglich nur 3 von 1000 Messungen außerhalb der Eingriffsgrenzen. Liegt der Kontrollwert außerhalb der mit Eingriffsgrenze, ist die Analyse mit hoher Wahrscheinlichkeit fehlerhaft.

Die Warn- und Eingriffsgrenzen können – wie oben beschrieben – entweder auf Basis der Leistungsfähigkeit der Methode festgelegt werden, auf *statistischen Kontrollgrenzen* beruhen, oder es können unabhängige Qualitätskriterien benutzt werden – *Zielwertkontrollgrenzen* – siehe Kap. 7.

Bei Anwendung einer Regelkarte sollten wir aufmerken, falls Kontrollwerte außerhalb der Warn Grenzen liegen oder einen Trend zeigen. Wenn Kontrollwerte außerhalb der Eingriffsgrenze liegen, dürfen keine Ergebnisse weitergegeben werden – mehr dazu siehe Kap. 9.



5 Verschiedene Arten von Regelkarten

Dieses Kapitel beschreibt die verschiedenen Arten der Regelkarten, wann und wozu sie eingesetzt werden.

Für die Qualitätskontrolle chemischer Analysen sind die folgenden Regelkarten die wichtigsten:

- X-Karten
- Spannweitenregelkarten, R oder r%

X-Karten

Eine X-Karte hat eine Mittellinie, untere und obere Warngrenzen und untere und obere Eingriffsgrenzen.

Eine der ältesten und einfachsten Regelkarten ist die X-Karte (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15), die auf der Streuung der Kontrollwerte um den wahren oder erwarteten Wert beruht. Sie kann benutzt werden, um die Kombination aus systematischen und zufälligen Einflüssen auf die Kontrollwerte zu überwachen, basierend auf Einzelergebnissen oder einem Mittelwert mehrerer Analysen. Benutzt man ein Referenzmaterial als Kontrollprobe, das einer Messprobe ähnlich ist, kann die systematische Abweichung durch einen Vergleich des Mittelwerts über die Zeit mit dem Referenzwert überwacht werden.

Die *Blindwertkarte* ist eine spezielle Ausprägung der X-Karte; die auf der Analyse von Proben mit sehr niedrigem Analytgehalt basiert. Dies liefert spezielle Informationen über die Kontamination von verwendeten Reagenzien und die Beschaffenheit des Messsystems. Obwohl normalerweise Konzentrationen in die Blindwertregelkarte eingetragen werden, ist es hier auch möglich, den Wert des gemessenen Signals zu verwenden. Denken Sie daran, dass sowohl positive als auch negative Kontrollwerte in die Karte eingetragen werden sollen. Im Idealfall sollte der Nullwert die Mittellinie sein. Allerdings kann auch der empirische Mittelwert als Mittellinie genutzt werden.

Ein anderer Spezialfall ist die *Wiederfindungskarte*. Der Analysenprozess kann durch die Bestimmung der Wiederfindung von aufgestockten Messproben auf Matrixeinflüsse getestet werden. In diesem Fall sollte eine Wiederfindungsrate von 100 % die Mittellinie bilden.

Kalibrierparameter wie die Steigung und der Achsenabschnitt, falls sie täglich bestimmt werden, können auch durch X-Karten überprüft werden.

Spannweitenregelkarten

Eine Spannweitenregelkarte (R und r%) hat eine Mittellinie, eine obere Warngrenze und eine obere Eingriffsgrenze.

Die X-Karte zeigt, wie gut Kontrollwerte (Mittelwerte aus Mehrfachanalysen oder Einzelwerte) innerhalb der Kontrollgrenzen liegen. Im Gegensatz dazu dient die Spannweitenregelkarte vor allem der Wiederholbarkeitskontrolle. Die Spannweite ist definiert als die Differenz zwischen dem größten und kleinsten Einzelergebnis für zwei oder mehr separate Analysen an derselben Probe. Für praktische Anwendungen in analytischen Laboren wird die R-Karte meist in ihrer einfachsten Form verwendet, nur mit Doppelbestimmungen (der zu analysierenden Proben) in jeder Messserie.

Hierzu eignen sich am besten Messproben, die aus der jeweiligen Analysenserie ausgewählt werden. Jedoch können die Konzentrationen variieren, da die Proben in jeder Analysenserie verschieden sind. Die Spannweite ist normalerweise proportional zur Probenkonzentration (in Bereichen deutlich oberhalb der Nachweisgrenze) und dann ist es angemessener, eine Regelkarte mit Kontrollwerten als relative Werte r% zu verwenden (siehe Kap. 8).

Falls nur Einzelbestimmungen an den Messproben vorgenommen werden, sollte der Kontrollwert für die Spannweitenregelkarte ebenfalls auf der Differenz von Einzelbestimmungen zweier (oder mehrerer) verschiedener Probenaliquote basieren. Falls jedoch für die Messproben Doppelbestimmungen ausgeführt werden, empfehlen wir, dass der Kontrollwert auf dem Mittelwert der Doppelbestimmung zweier unterschiedlicher Probenaliquote basiert – d. h. die gleiche Anzahl von Messungen für Messproben und Kontrollproben.



6 Verschiedene Kontrollproben

In diesem Kapitel werden die gängigsten Kontrollproben beschrieben, die in der Qualitätskontrolle verwendet werden.

Idealerweise sollte die Kontrollprobe das gesamte Analysenverfahren durchlaufen. Sie sollte auch sehr ähnlich zur Messprobe und über die Zeit stabil sein. Die Kontrollprobe sollte in ausreichender Menge auch über Jahre vorhanden sein und muss über eine angemessene Konzentration verfügen. Dies ist jedoch selten der Fall und deshalb werden verschiedene Typen von Kontrollproben verwendet:

- I. Zertifiziertes Referenzmaterial– Matrix-ZRM
- II. Referenzmaterial, Standardlösungen oder hausinternes Material
- III. Blindproben
- IV. Messproben

Kontrollprobe Typ I – Zertifiziertes Referenzmaterial – Matrix-ZRM

Ergebnisse aus Mehrfachbestimmungen eines Matrix-ZRM zeigen sehr gut jeden systematischen Effekt (systematische Abweichung, Bias) auf. Wiederholte Bestimmungen während jeder Analysenserie ermöglichen es, die Standardabweichung (oder die Spannweite) als Schätzwert für die Wiederholbarkeit zu verwenden. Dabei führt der Einsatz von ZRM im Vergleich zu Messproben jedoch aufgrund der besseren Homogenität im Allgemeinen zu besserer Wiederholbarkeit.

Ein matrixbezogenes ZRM ist nicht immer für alle Probenmatrices oder Konzentrationsbereiche verfügbar. Sie sind jedoch einfach zu nutzen und die Ergebnisse liefern unmittelbar Informationen über systematische und zufällige Effekte. Darüber hinaus geben die Ergebnisse den Laboren die Gelegenheit, ihre Messunsicherheit zu berechnen und ihre Leistungsfähigkeit mit derjenigen der zertifizierenden Labore zu vergleichen (siehe Kap. 11). Deshalb werden Matrix-ZRM empfohlen, wo immer es praktisch und ökonomisch vertretbar ist. Matrix-ZRM sind gebrauchsfertig oder mit einer genauen Herstellungsanleitung erhältlich.

Dieser Kontrollprobentyp ist für X-Karten sowie bei Mehrfachanalysen auch für R-Karten geeignet.

Kontrollprobe Typ II - Referenzmaterial, Standardlösung oder hausinternes Material

Kontrollproben vom Typ II zeigen ähnlich wie Kontrollproben des Typs I einige systematische ebenso wie zufällige Effekte an.

Wurde bei der Erstvalidierung der Messmethode nachgewiesen, dass die zufälligen Effekte bei der Analyse der Kontrollproben ungefähr gleich denen der Messproben sind, dann liefert diese Art der Kontrolle ein direktes Maß für die laborinterne Vergleichbarkeit. In den meisten Fällen wird jedoch die Streuung der Analyseergebnisse für synthetische und reale Proben nicht gleich sein. Daher sollte, wenn immer möglich, auf stabile reale Kontrollproben zurückgegriffen werden.

Kontrollproben vom Typ II werden normalerweise im Labor hergestellt. Das können entweder stabile, reale Proben oder synthetische Proben sein. Zwar können Standardlösungen auch käuflich erworben werden, häufig werden sie jedoch im Labor hergestellt. Um hausinterne Kontrolllösungen zu erstellen, muss das Labor selbst hinreichend stabile, natürliche Proben sammeln (oder aus den zur Analyse erhaltenen Proben auswählen) und dabei sicher stellen, dass die Menge für mehrere Jahre ausreicht. Künstlich hergestellte hausinterne Kontrollproben werden im Labor aus reinen Chemikalien und gereinigten Lösemitteln (z. B. Wasser) hergestellt und auf diese Weise die Matrix der Messproben simuliert. Große Sorgfalt sollte bei der Herstellung dieser Art von Kontrollproben angewandt werden – wir empfehlen, dass die erweiterte Unsicherheit des Nominalwerts für synthetische Kontrollproben kleiner als ein Fünftel der Standardabweichung ist, die in der Regelkarte verwendet wird.

Es ist extrem wichtig, dass für die Herstellung von synthetischen Kontrollproben nicht dieselben Chemikalien wie zur Kalibrierung der Methode verwendet werden. Z. B. können die Chemikalien von unterschiedlichen Herstellern bezogen werden oder es werden - für Anionen und Kationen - verschiedene Salze verwendet; beispielsweise ein Na-Salz des Nitrats für die Kalibrierung und das K-Salz für die Kontrolle. Meistens werden in Laboratorien Stammlösungen für Kontrollproben erstellt, die dann je nach Stabilität der Lösung entsprechend für den Gebrauch entweder täglich oder in anderen Intervallen verdünnt werden. Wird dieselbe Chemikalie oder - schlimmer noch - dieselbe Stammlösung als Kontrollprobe und für die Kalibrierung verwendet, können Fehler in der Herstellung oder der Reinheit der Chemikalie nicht mehr erkannt werden.

Dieser Kontrollprobentyp ist für X-Karten sowie bei Mehrfachanalysen auch für R-Karten geeignet.

Kontrollprobe Typ III – Blindprobe

Typ-III-Kontrollproben werden eingesetzt, um sowohl die Nachweisgrenze einer Methode zu überwachen als auch Kontaminationen aufzudecken. Blindwertfehler führen zu systematischen Abweichungen bei niedrigen Konzentrationen, die mit Kontrollproben vom Typ III ermittelt werden können.

Bei Kontrollproben des Typs III handelt es sich um Blindproben, die zur Blindwertkorrektur des Analysenverfahrens verwendet werden. Deshalb ist keine Extraanalyse notwendig, um eine Kontrollkarte anzufertigen.

Für diesen Kontrollprobentyp sollten X-Karten, es können aber auch R-Karten verwendet werden.

Kontrollproben Typ IV Messprobe-

Kontrollproben vom Typ IV werden verwendet, wenn die Streubreite für Kontrollproben des Typs I und II kleiner ist als die Streubreite für Messproben; z. B. wenn nur synthetisches Material oder sehr homogene ZRMs zur Verfügung stehen. Sie sind auch wertvoll, wenn es nicht möglich ist, stabile Kontrollproben des Typs II herzustellen – typische Beispiele finden sich bei der Bestimmung von gelöstem Sauerstoff oder von Chlorophyll *a*. Doppelbestimmungen ergeben ein realistisches Bild über die zufälligen Variationen innerhalb einer Messserie bei natürlichen Proben.

Die Kontrollprobe wird im Allgemeinen zufällig aus den Messproben ausgewählt, die das Labor zur Messung erhalten hat.

Wird eine synthetische Probe für eine X-Karte verwendet, ist es gut, zusätzlich eine Kontrollprobe vom Typ IV zu benutzen, wenn die Wiederholbarkeit für synthetische Proben und für Messproben unterschiedlich ist.

Für diesen Kontrollprobentyp werden r%-Karten verwendet. Sind die Konzentrationen der als Kontrollprobe verwendeten Messproben immer nahezu gleich, so kann auch eine R-Karte angewendet werden.



7 Ermitteln der Kontrollgrenzen

In diesem Kapitel wird erläutert, wie der Mittelwert und die Kontrollgrenzen für X-Karten und R-Karten festgelegt werden.

Es ist möglich, Kontrollgrenzen aufgrund der Leistungsfähigkeit der Analyse­methode festzulegen, unabhängig von den Anforderungen an die Analyse­qualität – *statistische Kontrollgrenzen*. Das ist die am häufigsten angewendete Methode, um Kontrollgrenzen zu setzen. Alternativ kann auch mit den analytischen Anforderungen oder dem beabsichtigten Verwendungszweck der Ergebnisse begonnen werden. Anhand der Anforderungen kann dann die *laborinterne Reproduzierbarkeit* abgeschätzt und die Kontrollgrenzen festgelegt werden – *Zielwert-Kontrollgrenzen*. In vielen Fällen kann es schwierig sein, spezifische Anforderungen zu erhalten, so dass dann der Gebrauch von *statistischen Kontrollgrenzen* empfohlen wird.

Festlegen der Kontrollgrenzen und des Mittelwerts auf einer X-Karte

Die Grenzwerte können entweder basierend auf der Leistungsfähigkeit der Methode – **statistische Kontrollgrenzen** – oder auf Anforderungen an die *laborinterne Reproduzierbarkeit* – Zielwert-Kontrollgrenzen (**Zielwertgrenzen**) – festgelegt werden.

Statistische Kontrollgrenzen	Zielwertgrenzen ³
Die Kontrollgrenzen werden auf Grund der bei den Kontrollproben erreichten analytischen Leistungsfähigkeit festgelegt. Aus den über einen langen Zeitraum (z. B. ein Jahr) gemessenen Kontrollwerten wird die Standardabweichung s berechnet. Warn­grenze: $\pm 2s$ Eingriffsgrenze: $\pm 3s$	Die Kontrollgrenzen basieren auf den Anforderungen an die Analyse­qualität. Die Standardabweichung s für die Regelkarte wird aus s_{RW} abgeschätzt. Warn­grenze: $\pm 2s$ Eingriffsgrenze: $\pm 3s$

Die Mittellinie in der Kontrollkarte kann das arithmetische Mittel der Kontrollwerte oder der Referenzwert einer Kontrollprobe sein. In den meisten Fällen wird der berechnete Mittelwert verwendet.

Berechnete Mittellinie	Referenz-Mittellinie
Der Mittelwert wird berechnet aus den über einen längeren Zeitraum (z. B. ein Jahr) gemessenen Kontrollwerten. Die Mittellinie wird auf den arithmetischen Mittelwert gesetzt.	Bei der Kontrollprobe handelt es sich um ein Referenzmaterial oder ein gut charakterisiertes Material. Die Mittellinie entspricht dem Sollwert.

In den folgenden Fällen handelt es sich bei der Kontrollprobe um eine ideale Kontrollprobe, die den Messproben ähnlich ist. Sie wird allen Schritten des Analyse­verfahrens unterworfen und daher kann die Ziel- s_{RW} zur Festlegung der Zielwert-Kontrollgrenzen verwendet werden. Die unten genannten Beispiele werden in Kap. 14 vorgestellt.

³ In den unten genannten Beispielen gehen wir stets davon aus, dass die Anzahl der verwendeten Proben für die Kontrollwerte und die Messproben gleich ist. Sollte das Kontroll­ergebnis jedoch auf einer Doppel­messung basieren (dem Mittel aus zwei Messungen) und das Mess­ergebnis der Analyse­probe auf einer Einzelmessung beruhen sowie die Wiederholbarkeit den Großteil der Spannweite ausmachen, so sollte das s , welches für die Festlegung der Grenzen verwendet wurde, reduziert werden.

Fall 1: **Statistische Kontrollgrenzen** und eine **berechnete Mittellinie** – siehe auch Beispiele 3 und 4

Es gibt keine Anforderung an die *laborinterne Reproduzierbarkeit* und die Methode hat eine $s_{Rw} = 6\%$. Die Warngrenzen werden auf $\pm 2s$ ($\pm 12\%$) und die Eingriffsgrenzen auf $\pm 3s$ ($\pm 18\%$) gesetzt. Der Mittelwert für die Kontrollproben liegt bei $59,2\mu\text{g/l}$, daher entsprechen $\pm 12\%$ einer Konzentration von $\pm 7,1\mu\text{g/l}$ und $\pm 18\%$ einer Konzentration von $\pm 10,7\mu\text{g/l}$.

Die Warngrenzen liegen also bei $59,2\mu\text{g/l} \pm 7,1\mu\text{g/l}$ (52,1 und 66,3 $\mu\text{g/l}$) und die Eingriffsgrenzen bei $59,2\mu\text{g/l} \pm 10,7\mu\text{g/l}$ (48,5 und 69,9 $\mu\text{g/l}$).

Fall 2: **Statistische Kontrollgrenzen** und eine **Referenz-Mittellinie**.

Liegt der berechnete Mittelwert sehr nah am Soll- oder Referenzwert, können die Kontrollgrenzen auf der Basis statistischer Kenngrößen verwendet werden. Andernfalls wird Fall 4 empfohlen.

Fall 3: **Zielwertgrenzen** und eine **berechnete Mittellinie** – siehe auch Beispiele 1 und 2

Die Anforderung an die *laborinterne Reproduzierbarkeit* ist festgelegt auf z. B. $s_{Rw} = 5\%$ und die Methode hat eine kleinere s_{Rw} . Die Warngrenzen werden auf die zweifache Standardabweichung der Anforderung, 10% , gesetzt und die Eingriffsgrenzen auf die dreifache Standardabweichung, 15% . Der Mittelwert liegt bei $59,2\mu\text{g/l}$, demnach entsprechen $\pm 10\%$ einer Konzentration von $\pm 5,9\mu\text{g/l}$ und $\pm 15\%$ einer Konzentration von $\pm 8,9\mu\text{g/l}$. Die Warngrenze liegt also bei $59,2\mu\text{g/l} \pm 5,9\mu\text{g/l}$ (53,3 und 65,1 $\mu\text{g/l}$) und die Eingriffsgrenze bei $59,2\mu\text{g/l} \pm 8,9\mu\text{g/l}$ (50,3 und 68,1 $\mu\text{g/l}$).

Fall 4: **Zielwertgrenzen** und eine **Referenz-Mittellinie** – siehe Beispiele 5 und 7

Die *laborinterne Reproduzierbarkeit* ist festgelegt auf z. B. $s_{Rw} = 5\%$ und die Methode hat ein kleineres s_{Rw} . Die Warngrenzen werden auf die zweifache Standardabweichung der Anforderung, $\pm 10\%$ gesetzt und die Eingriffsgrenzen auf die dreifache Standardabweichung, 15% . Der Mittelwert für die Kontrollprobe liegt bei $59,2\mu\text{g/l}$, aber der Referenzwert liegt bei $60,0\mu\text{g/l}$.

Dadurch ergeben sich Warngrenzen von $60,0\mu\text{g/l} \pm 6,0\mu\text{g/l}$ (54,0 und 66,0 $\mu\text{g/l}$) und Eingriffsgrenzen von $60,0\mu\text{g/l} \pm 9,0\mu\text{g/l}$ (51,0 und 69,0 $\mu\text{g/l}$).

Festlegen der Kontrollgrenzen auf R-Karten und r%-Karten

In Spannweitenregelkarten gibt es nur obere Grenzen – sie sind immer positiv. Die Kontrollgrenzen können auf der Basis der Leistungsfähigkeit der Methode – **statistische Kontrollgrenzen** – oder entsprechend den analytischen Anforderungen – **Zielwertgrenzen** – festgesetzt werden. Die statistischen Kontrollgrenzen werden aus der gemessenen mittleren Spannweite berechnet. Die Zielwertgrenzen werden aus einer Standardabweichung berechnet, d. h. einem Ziel für die Wiederholbarkeit [11]. Die Faktoren zur Berechnung der Grenzen (2,83 und 3,69) finden sich in Tabelle 4 im Kapitel 13. Auch der Hintergrund zu diesen seltsamen Faktoren ist in der Anmerkung zu Tabelle 4 aufgeführt.

Statistische Kontrollgrenzen	Zielwertgrenzen
<p>Anhand der analytischen Leistungsfähigkeit bei der Bestimmung der Kontrollprobe werden die Kontrollgrenzen festgelegt.</p> <p>Die mittlere Spannweite berechnet sich über einen längeren Zeitraum.</p> <p>Bei Doppelbestimmungen ($n = 2$) ist</p> $s = \text{mittlere Spannweite}/1,128.$ <p>Die Mittellinie entspricht der mittleren Spannweite,</p> <p>die obere Warngrenze liegt bei $+2,83 s$,</p> <p>die obere Eingriffsgrenze bei $+3,69 s$.</p>	<p>Die Kontrollgrenzen werden anhand der Anforderungen an die Wiederholbarkeit gesetzt. Basierend auf den Anforderungen wird die Standardabweichung s für die Kontrollkarte geschätzt.</p> <p>Für $n = 2$ liegt die Mittellinie bei $1,128s$,</p> <p>die obere Warngrenze bei $+2,83 s$ und</p> <p>die obere Eingriffsgrenze bei $+3,69 s$.</p>

Fall 1: **Statistische Kontrollgrenzen**
– siehe auch Beispiel 3 (R) und 6 (r%) in Kap. 14.

Die mittlere Spannweite über einen längeren Zeitraum ist 0,402 % (abs.). Daraus ergibt sich eine Standardabweichung von $0,402/1,128 = 0,356$. Die Warngrenze für diese R-Karte liegt demnach bei $+2,83 \cdot 0,356 = 1,0$ % und die Eingriffsgrenze bei $3,67 \cdot 0,356 = 1,3$ %.

Fall 2: Zielwertgrenzen

Die *Wiederholbarkeit* r wird häufig in Standardmethoden genannt und ist in diesem Fall 1 % (in 19 von 20 Fällen sollte die Differenz zwischen zwei Ergebnissen kleiner als 1 % sein). Ausgehend von dieser Bedingung wird die Wiederholstandardabweichung berechnet mit $s_r = r/2,8 = 0,357$ %⁴. Die Warngrenze dieser R-Karte liegt dann bei $+2,83 \cdot 0,357 = 1,0$ % und die Eingriffsgrenze bei $3,67 \cdot 0,357 = 1,3$ %.

Zielwertgrenzen – Abschätzen des s der Kontrollproben

Wenn die Kontrollprobe den kompletten Analysenweg, vom Probeneingang bis zum Analysenbericht, durchläuft, so beschreiben die Kontrollwerte die *laborinterne Reproduzierbarkeit*, s_{Rw} , und dieser Wert kann mit den Anforderungen verglichen werden. Bei den meisten anderen Kontrollproben, wie Standardlösungen oder Blindproben, ist die ermittelte Standardabweichung nur ein Teil von s_{Rw} . Hier muss der Analytiker beurteilen, ob das ermittelte s der Kontrollprobe ausreichend klein ist, um die analytischen Anforderungen zu erfüllen – siehe Kap. 3.

⁴ Der Wert 2,8 berechnet sich aus der Fehlerfortpflanzung einer Differenz, bei der die Wiederholbarkeit $2 \cdot \sqrt{2} \cdot s$ ist.

Empfehlungen

Start der Qualitätskontrolle – Zu Beginn der Qualitätskontrolle für eine neue Methode können vorläufige Kontrollgrenzen und die Mittellinie aus ungefähr 25 Kontrollwerten abschätzt werden. Erst nach einem längeren Zeitraum, z. B. einem Jahr, können die Kontrollgrenzen und die Mittellinie endgültig festgelegt werden. Die ersten, **vorläufigen** Warn- und Eingriffsgrenzen können auch auf den Ergebnissen der Methodenvalidierung beruhen.

Feststehende Kontrollgrenzen – Wir empfehlen festgelegte Kontrollgrenzen und keine Grenzen, die sich für eine stabile Kontrollprobe fortwährend verändern. Um zuverlässige statistische Kontrollgrenzen zu erhalten, sollte die berechnete Standardabweichung auf Kontrollwerten basieren, die über ein Jahr angefertigt wurden und mindestens 60 Kontrollwerte enthalten. Ist die Zeitspanne kürzer, wird für gewöhnlich eine zu kleine Standardabweichung gefunden, da nicht alle Streuparameter erfasst wurden.

Feststehende Mittellinie – Wir empfehlen eine feste Mittellinie. Um eine zuverlässige Mittellinie zu erhalten, ist eine einjährige Messspanne angemessen. Ist die Zeitspanne kürzer, kann leicht eine unzuverlässige Mittellinie erhalten werden.

Wiederholte Analysen/Proben – Wir empfehlen auch, dass die gleiche Anzahl an Wiederholmessungen sowohl für die Messproben als auch für die Kontrollproben verwendet wird – wenn der Mittelwert der Mehrfachmessungen (z. B. des gesamten Prozesses) der Messproben angegeben wird, sollte auch in der X-Karte der Mittelwert der Mehrfachmessungen der Kontrollproben notiert werden. Wenn eine Kontrollprobe mehrmals in der gleichen Messserie analysiert wird, können entweder ein Wert oder alle Kontrollwerte in der X-Karte aufgetragen werden.

Multielement-Analysen –Erstreckt sich die Qualitätskontrolle im selben Analysengang auf die Messung vieler Analyten (wie z. B. bei der ICP, XRF, GC), wird dringend empfohlen, Zielwertgrenzen oder breitere statistische Kontrollgrenzen für die nicht so wichtigen Analyten zu verwenden. Sollen bspw. 20 Analyten gleichzeitig bestimmt und die gleichen statistischen Kontrollgrenzen für alle Analyten verwendet werden, so befindet sich erwartungsgemäß im Durchschnitt ein Kontrollwert (entsprechend 5 % aller Kontrollwerte) in jedem Analysengang außerhalb der Warngrenzen⁵. Ebenso ist in einer von 17 Messserien ein Kontrollwert eines Analyten außerhalb der Eingriffsgrenzen zu erwarten. Dadurch wird die übliche Interpretation sehr unpraktisch.

⁵ Dies gilt für unabhängige Messungen und in einem geringeren Maße auch für Messungen, die teilweise korreliert sind wie z. B. bei der ICP, XRF usw.

8 Einrichten eines Qualitätskontrollprogramms

In diesem Kapitel wird beschrieben, wie eine Qualitätskontrolle für ein Messverfahren eingerichtet wird: Auswahl der Kontrollprobenanzahl, Typ der Regelkarte und die Häufigkeit der Kontrollanalysen.

Beispiel zum Einrichten einer Qualitätskontrolle (Cd-Bestimmung in Süßwasser)

Das Einrichten einer Qualitätskontrolle lässt sich am besten an einem praktischen Beispiel beschreiben: Die Cadmium-Konzentration schwankt normalerweise zwischen 0,01 µg/l und 100 µg/l je nach Wasserart. Für die Qualitätskontrolle von Cadmium in Süßwasser mit ICP-MS (NWG 0,01 µg/l) haben wir die folgenden Kontrollproben ausgewählt:

Kontrollprobe	Regelkarte	Kontrollgrenzen	Mittellinie
ZRM Cd: 2,28 µg/l (Typ I)	X-Karte	Statistisch ermittelt	Referenzwert
Standardlösung Cd: 20 µg/l (Typ II)	X-Karte	Statistisch ermittelt	Mittelwert
Hauseigenes Material Cd: 0,10 µg/l (Typ II)	X-Karte	Zielwert	Mittelwert
Wiederholte Bestimmung von Wasserproben in zwei Konzentrations-bereichen (Typ IV)	r%-Karte	Zielwert	Ziel- s_p 1,128

Wegen des relativ großen Konzentrationsbereichs in den Messproben haben wir uns für 3 Kontrollproben des Typs I und II entschieden. Die Standardlösung mit 20 µg/l Cd wird aus einer Stammlösung hergestellt, die aber nicht dieselbe Stammlösung ist, die für die Kalibrierung verwendet wurde. Das hausinterne Material, angesäuertes Wasser aus einem See, wurde für die Qualitätskontrolle von Süßwasser mit einem niedrigen Cd-Gehalt hergestellt.



Für eine direkte Kontrolle der systematischen Effekte im Messprozess wird ein ZRM mit einem zertifizierten Cd-Gehalt von $(2,279 \pm 0,096)$ µg/l verwendet.

Um eine realistische Vorstellung der Wiederholbarkeit zu erhalten, wählen wir in jedem Analysengang zwei Messproben zufällig aus. Sie repräsentieren zwei Konzentrationsbereiche und an ihnen wird eine Doppelbestimmung durchgeführt (zwei verschiedene Probenröhrchen im Autosampler).

Bei der Messung von Cd mit ICP-MS können bis zu 200 Bestimmungen in jeder Messserie erfolgen. Zu Beginn und am Ende jeder Messserie werden das ZRM, die Standardlösung, das hausinterne Material und die Kalibrierstandards analysiert. Um eine Änderung der Kalibrierfunktion (Drift) während einer Serie ermitteln zu können, wird eine der Kontrollproben nach etwa jeder 20sten Analyse mit vermessen.

Alle Messergebnisse für die Kontrollproben werden über unser LIMS in eine X-Karte eingetragen. Die Resultate der Mehrfachbestimmungen der Messproben werden in eine r%-Karte übertragen.

Praktische Punkte bei der Einführung einer Qualitätskontrolle

Die Methodvalidierung wird in der Regel vor der Einführung des Messverfahrens durchgeführt. Wenn ein Programm für die Regelkarten eingeführt werden soll (z. B. die Auswahl der Kontrollproben, der Regelkartentypen und der Überprüfungshäufigkeit), so liefern die Ergebnisse der Erstprüfung für die Bestimmung der Leistungsfähigkeit der Analysenmethode wertvolle Hintergrundinformationen z. B. über den Konzentrationsbereich, die Stabilität oder systematische Effekte. Insbesondere die laborinterne Reproduzierbarkeit der Messung bei verschiedenen Konzentrationen, die während eines längeren Zeitraums im Verlauf der Methodvalidierung erhalten wurde, dient als erste Grundlage für die Qualitätskontrolle in der Routineanalytik.

Konzentrationsbereich – Die Analytkonzentrationen können in Umweltproben beträchtlich schwanken. In solchen Fällen kann es erforderlich sein, separate X-Karten und Spannweiten-Karten für verschiedene Konzentrationsbereiche anzufertigen.

Spannweiten-Karte mit Messproben – Um die Wiederholbarkeit mit einer Spannweitenkarte (R-Karte oder $r\%$ -Karte) zu überprüfen, empfehlen wir die Doppelbestimmung einer Messprobe in jedem Analysengang. Eine Messprobe wird zufällig ausgewählt und ist für den Konzentrationsbereich und die Matrixvariationen des betreffenden Analyten repräsentativ.

Häufigkeit der Kontrollanalysen – Im Allgemeinen muss mindestens eine Kontrollprobe in jedem Analysengang untersucht werden, um mögliche systematische Effekte innerhalb des Messvorgangs zu detektieren, z. B. systematische Effekte der Kalibrierung. Die Stabilität des Messsystems kann einen Einfluss auf die Häufigkeit der Kontrollmessungen haben. Sollte es aufgrund einer Verschiebung der Kalibrierfunktion zu Abweichungen kommen, so muss die Anzahl der zu messenden Kontrollproben pro Analysengang höher sein als bei einem stabilen Messsystem. Das Leitprinzip für die Entscheidung darüber, wie oft eine Kontrollprobe analysiert werden sollte, ist, dass alle Messungen, die nach der letzten anerkannten Kontrollprobe durchgeführt wurden, ggf. noch einmal wiederholt werden müssen. Die Häufigkeit der Kontrolle ergibt sich daher aus dem Gleichgewicht zwischen den Kosten der Kontrolle und den Kosten der Wiederholung von Messungen. Wenn automatische Analytoren verwendet werden, z. B. über Nacht, so können mehrere Kontrollproben in jedem Analysengang mit vermessen werden.

Position der Kontrollproben im Analysengang – Die Analyse der Kontrollproben sollte prinzipiell in einer zufälligen Reihenfolge geschehen, um systematische Effekte auszuschließen. Wir empfehlen jedoch, dass Kontrollproben zumindest am Anfang und am Ende einer Messserie analysiert werden, falls eine Drift im Analysenprozess Fehler hervorrufen kann.

Eine gute Balance zwischen Kontroll- und Messproben – Stichwort: „fit for purpose“. In dem Beispiel, Cd in Süßwasser, werden verschiedene Qualitätskontrollproben verwendet, aber in den meisten Fällen sind weniger Kontrollproben ausreichend.

Qualitätskontrollprogramm in der Methodenbeschreibung und einem Qualitätsmanagementhandbuch

Die Prinzipien des Qualitätskontrollprogramms, welches die obengenannten praktischen Punkte abdeckt, sollten im Qualitätsmanagementhandbuch eines Labors beschrieben sein. Details über Qualitätsmaßnahmen sollten außerdem in jeder Standardarbeitsanweisung für Analysenverfahren aufgeführt werden.

Zu allererst müssen die Qualitätskontrollmessungen dem Zweck der Analyse entsprechend angepasst sein.

9 Tägliche Interpretation der Qualitätskontrolle

In diesem Kapitel wird die Interpretation nach jeder Messserie beschrieben. Können Ergebnisse weitergegeben werden oder nicht? Ist die Methode statistisch außer Kontrolle?



Es ist sinnvoll und praktisch, bereits bei der Erfassung der Kontrolldaten alle für ihre Interpretation signifikanten Informationen aufzuschreiben. Typische Beispiele treten bei der Herstellung neuer Stamm- oder Kontrolllösungen auf: z. B. der Wechsel von Reagenzien, der Wechsel der Messzelle und instrumentelle Probleme. Wenn alle Informationen sofort dokumentiert werden, ist es zu einem späteren Zeitpunkt möglich - z. B. bei Außer-Kontroll-Situationen - die Bedingungen bei dieser Bestimmung nach zu vollziehen.

Für jede Analysenserie sollte es normalerweise einen Kontrollwert in jeder Regelkarte geben. Während der täglichen Arbeit ist es erforderlich, alarmiert zu werden, wenn ein Kontrollwert außerhalb der Grenzen liegt oder wenn systematische Abweichungsmuster bei den Kontrollwerten über einen bestimmten Zeitraum beobachtet werden.

Tägliche Interpretation

Es gibt drei mögliche Fälle:

1. Die Methode ist unter Kontrolle
2. Die Methode ist unter Kontrolle, aber die Langzeitauswertung zeigt, dass die Methode *statistisch außer Kontrolle* ist
3. Die Methode ist außer Kontrolle

1. Die Methode ist **unter Kontrolle** wenn:

-  • der Kontrollwert innerhalb der Warn Grenzen liegt
-  • ein Kontrollwert zwischen der Warn- und der Eingriffsgrenze liegt und die zwei vorhergegangenen Kontrollwerte innerhalb der Warn Grenze liegen

In diesem Fall kann der Analytiker die Analysenergebnisse weitergeben.

2. Die Methode ist **unter Kontrolle**, aber kann als **statistisch außer Kontrolle** angesehen werden, wenn alle Kontrollwerte innerhalb der Warn Grenzen (max. einer der letzten drei Werte zwischen der Warn- und der Eingriffsgrenze) liegen und wenn:

-  • sieben Kontrollwerte in aufeinanderfolgender Reihe anwachsen oder abfallen [7]
-  • 10 von 11 aufeinanderfolgenden Kontrollwerten auf derselben Seite des Mittelwerts liegen [7]

In diesem Fall kann der Analytiker die Ergebnisse weitergeben, aber möglicherweise kann ein Problem entstehen. Signifikante Trends sollten so schnell wie möglich erkannt werden, um ernste Probleme in der Zukunft zu vermeiden. Ein signifikanter Trend ist bspw., wenn die Mehrzahl der Kontrollwerte weit weg von der Mittellinie aber immer noch innerhalb der Warn Grenzen liegt.

Mit anderen Worten, jedes Labor hat durch Festlegungen im Qualitätsmanagementhandbuch zu entscheiden, wie mit diesen Trends umgegangen wird.

3. Die Methode ist **außer Kontrolle**, wenn:

-  • der Kontrollwert sich außerhalb der Eingriffsgrenze befindet
-  • ein Kontrollwert zwischen der Warn- und der Eingriffsgrenze liegt und mindestens einer von zwei vorhergegangenen Kontrollwerten

ebenfalls zwischen den Warn- und Eingriffsgrenzen liegt – die „zwei von drei“ Regel – zum Beispiel am 22. März in Abb. 10.

In diesem Fall darf das Analysenergebnis normalerweise nicht weitergegeben werden. Alle Proben seit dem letzten Kontrollwert innerhalb der Toleranz müssen nochmals analysiert werden.

Außer-Kontroll-Situationen

Es ist schwierig, allgemeingültige Regeln zu geben, wie ein Labor eine Außer-Kontroll-Situation handhaben sollte. Die unterschiedlichen analytischen Anforderungen können nicht generell exakt auf die gleiche Art und Weise behandelt werden. Die Erfahrung und der gesunde Menschenverstand des Analytikers sind bei der Wahl von Abhilfemaßnahmen. Wenn jedoch eine Außer-Kontroll-Situation auftritt, ist es sehr wahrscheinlich, dass es auch Fehler bei der Analyse der Messproben gegeben hat.

Wenn eine Außer-Kontroll-Situation auftritt, so sollten mehrere, mindestens aber zwei, weitere Kontrollanalysen durchgeführt werden. Wenn die neuen Kontrollwerte innerhalb der Warngrenzen liegen, so können die Analysen der Messproben wiederholt werden. Liegen die Kontrollwerte dagegen immer noch außerhalb der Warngrenzen, so muss die Routineanalytik gestoppt werden. Abhilfemaßnahmen müssen durchgeführt werden, um die Fehlerursachen zu finden und zu eliminieren.

Die Kontrolle der Reagenzien und der Kalibrierung der Methode oder der Austausch von Gefäßen oder Geräten sind übliche Abhilfemaßnahmen bei Außer-Kontroll-Situationen. Sowohl das Problem als auch die Lösung hierfür sollten dokumentiert werden. Analysen, die nach dem letzten einwandfreien Kontrollwert durchgeführt wurden, müssen, wenn möglich, wiederholt werden. Liegen die neu gemessenen Kontrollwerte wiederum außerhalb der Toleranz, dürfen die Messergebnisse der Proben nicht weitergegeben werden. Können die Messproben – z. B. wegen Instabilität – nicht erneut gemessen werden, und der Kunde benötigt dringend ein Ergebnis, so kann das Labor nach reiflicher Überlegung entscheiden, das Ergebnis mit einem deutlichen Hinweis auf die geringere Zuverlässigkeit doch weiterzugeben.

X-Karte: Zn

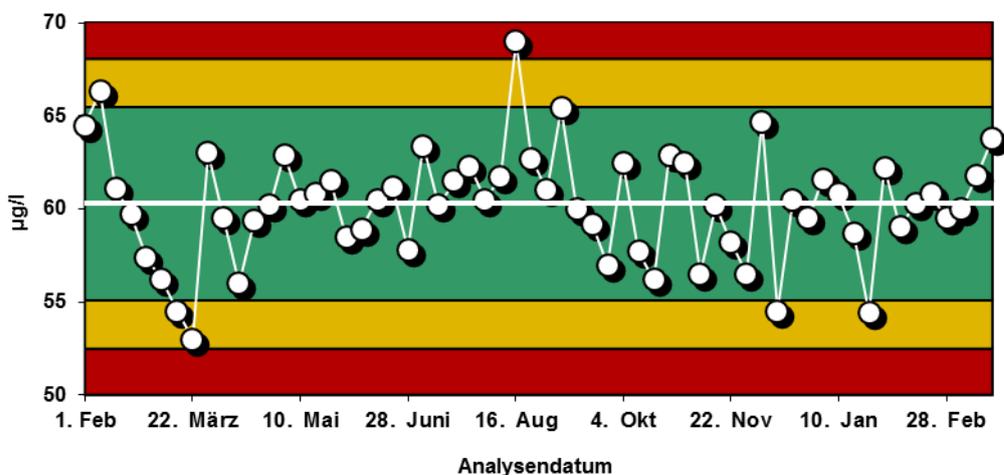


Abb. 10: X-Karte mit zwei Außer-Kontroll-Situationen

10 Langzeitevaluierung von Qualitätskontrolldaten

Dieses Kapitel handelt davon, die über einen längeren Zeitraum erhaltenen Qualitätskontrolldaten zur Beantwortung zweier Fragen zu benutzen:

- Wie sieht die aktuelle Qualität (zufällige und systematische Effekte) im Labor aus? Hat sich die Qualität signifikant verändert?
- Sind die Kontrollgrenzen und die Mittellinie in der Kontrollkarte noch immer optimal, um Außer-Kontroll-Situationen zu erfassen?

Anm.: Es handelt sich hierbei um eine der schwierigsten Fragestellungen der Qualitätskontrolle und es können hier nur allgemeine Hinweise gegeben werden.

Die beiden Fragestellungen werden nachfolgend näher betrachtet.

Überprüfung der aktuellen Qualität

Diese Überprüfung bezieht sich hauptsächlich auf die statistischen Kontrollgrenzen und die Mittellinie. Die Evaluierung besteht aus einer Prüfung der letzten 60 Datenpunkte der Regelkarte [7]. Es kann sein, dass einige der Datenpunkte schon in vorangegangene Evaluierungen einbezogen worden sind, es müssen aber mindestens 20 **neue** Punkte in diese Evaluierung mit einfließen. Die Bewertung läuft nach folgendem Schema ab:

1. Es wird zunächst die Anzahl der Fälle gezählt, in denen ein Ergebnis außerhalb der Warngrenzen lag. Ist diese Zahl größer als 6 oder kleiner als 1, so ist dies (bei 60 Datenpunkten) ein klarer Beleg dafür, dass sich die Präzision der Analyse verändert hat [7].
2. Danach wird der Mittelwert der letzten 60 Ergebnisse berechnet und mit dem vorangegangenen Mittelwert verglichen – der Mittellinie. Ist die Differenz größer als $0,35s$, so ist dies bei 60 Datenpunkten ein klarer Beleg dafür, dass sich der Mittelwert verändert hat.

Wie oft sollten die Kontrollgrenzen evaluiert werden?

Für einen erfolgreichen Gebrauch der Kontrollkarten ist es wichtig, dass die Kontrollgrenzen und der Mittelwert über einen langen Zeitraum stabil bleiben. Die Mittellinie und die Kontrollgrenzen sollten nicht häufig verändert werden, da sonst das Erkennen von allmählichen Veränderungen in der Analysenqualität schwierig wird. Das Labor sollte über eine Anweisung verfügen, wie oft die Kontrollgrenzen evaluiert werden und wie entschieden wird, ob eine Veränderung nötig ist. Wir empfehlen, dass die Kontrollwerte und die Mittellinie einmal pro Jahr evaluiert werden. Werden Analysen seltener durchgeführt, z. B. einmal im Monat, ist es ratsam, die Evaluierung nach 20 Kontrolldaten durchzuführen.

Die Kontrollgrenzen sollten nicht verändert werden, wenn seit der letzten Evaluierung weniger als 20 Kontrolldaten vorliegen. Die Unsicherheit bei der Bestimmung der Kontrollgrenzen wäre zu hoch und man liefe Gefahr, dass die Kontrollgrenzen ohne vernünftigen Grund hin und her schwanken.

Wann wird eine Veränderung der Kontrollgrenzen nötig?

Zielwertkontrollgrenzen werden nur verändert, wenn die Kundenanforderungen dies verlangen. Deshalb ist dieser Abschnitt nur für statistische Kontrollgrenzen relevant.

Die Kontrollgrenzen und die Mittellinie sollten jedes Jahr einmal evaluiert werden oder nach der Erfassung von 20 Datensätzen, wie oben beschrieben. Die Evaluierung bedeutet allerdings nicht unbedingt, dass die Kontrollgrenzen verändert werden müssen. Eine Veränderung sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn eine signifikante Änderung in der Präzision oder der systematischen Abweichung festgestellt wird.

Wenn die Bewertung (siehe Punkt 1 und 2) Hinweise auf eine Änderung in der Präzision oder dem Mittelwert ergeben hat, so wird ein statistischer Test zur Ermittlung der Signifikanz dieser Änderung empfohlen – siehe Kap. 14 Beispiel 8. Aber auch wenn die Veränderung signifikant ist, empfehlen wir nicht, die Mittellinie zu ändern, es sei denn, es gibt eine gute Erklärung für die Verschiebung der Daten, z. B. eine neue Kontrollprobe.

Ist eine Vergrößerung der Streubreite signifikant und die Veränderung hinsichtlich der Kundenanforderungen akzeptabel, sind neue Warn- und Eingriffsgrenzen, wie in Kap. 7 beschrieben, zu berechnen.

Besonderes Augenmerk ist erforderlich, wenn eine Regelkarte innerhalb der 60 (oder mehr) betrachteten Kontrollwerten Außer-Kontroll-Situationen enthält (siehe Kap. 9). Dies wird immer wieder passieren! Konnte der Außer-Kontroll-Situation zum Zeitpunkt der Analyse eine Ursache zugeordnet werden, so sollte dieser Kontrollwert aus der Berechnung der neuen Kontrollgrenzen ausgeschlossen werden. Es wird zwangsläufig auch Außer-Kontroll-Situationen geben, bei denen keine bestimmte Ursache gefunden werden konnte. Diese Daten könnten das Ergebnis eines unentdeckten Fehlers in einer einzelnen Analysenserie sein und die Einbeziehung dieser Werte in die Berechnungen könnte zu einer fälschlicherweise hohen Standardabweichung führen. Auf der anderen Seite könnte das Ausschließen dieser Daten von der Berechnung, besonders wenn es mehr als einen dieser Fälle gibt, zu einer zu optimistischen Standardabweichung führen. Hierdurch würden die Kontrollgrenzen irrtümlich eingengt und so zu einer Häufung von scheinbaren Außer-Kontroll-Situationen führen.

Es ist ein pragmatischer Ansatz [7], Daten, die mehr als die vierfache Standardabweichung vom Mittelwert entfernt sind, auszuschließen und den Rest der Daten zu verwenden. Liegt im betrachteten Datensatz mit 60 Punkten mehr als eine Außer-Kontroll-Situation vor, so ist dies mehr als zu erwarten wäre und eine eingehende Prüfung des gesamten analytischen Prozesses ist notwendig, um die Gründe für die wiederholten Außer-Kontroll-Situationen zu finden.

Überprüfung von Präzision und systematischer Abweichung

Die aktuelle Analysenqualität des Labors wird durch die Überprüfung der Kontrollgrenzen und der Mittellinie bewertet.

Ergibt die Qualitätskontrollprüfung, dass die Kontrollgrenzen und die Mittellinie nicht verändert werden müssen, so ist die Analysenqualität gleich geblieben und es muss nichts weiter unternommen werden außer zu dokumentieren, dass diese Überprüfung stattgefunden hat.

Wenn dagegen die Überprüfung zeigt, dass die Kontrollgrenzen verschoben werden müssen, so hat sich die Analysenqualität verändert. Die neue Standardabweichung für die laborinterne Reproduzierbarkeit und der Mittelwert müssen berechnet werden, sofern dieses nicht schon bei der Berechnung der neuen Kontrollgrenzen für die X-Karte geschehen ist. Labore, die R-Karten verwenden, können auch die Wiederholstandardabweichung berechnen. Die neu berechneten Werte müssen mit den Qualitätsanforderungen verglichen werden, z. B. durch einen F-Test (Standardabweichung) oder t-Test (Mittelwert), und wenn dies akzeptabel ist, muss die Qualitätsbeschreibung des Labors aktualisiert werden. Die benötigten Gleichungen sind in Kap. 12 zu finden. Diese Tests werden als zweiseitige Tests und üblicherweise auf einem Vertrauensniveau von 95 % durchgeführt. Beispiel 8 in Kap. 14 beschreibt die Vorgehensweise.

11 Weitere Anwendungen der Qualitätskontrolldaten und der Regelkarten

Die aus dem regelmäßigen Gebrauch der Regelkarten gewonnenen Informationen sind auch für andere Anwendungen als die der reinen internen Qualitätskontrolle nutzbar. Abhängig vom eingesetzten Regelkartentyp sind einige Verwendungsvorschläge in diesem Kapitel aufgelistet.

Messunsicherheit

Die Ergebnisse der Regelkarten lassen sich zusammen mit anderen Daten zur Berechnung der Messunsicherheit verwenden. In den meisten Fällen können systematische Effekte und zufällige Effekte (Standardabweichung) kombiniert werden, um die Messunsicherheit zu berechnen. Eine genaue Beschreibung dieser Berechnung ist im NORDTEST „*Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories*“ [5] und teilweise auch im Eurachem-CITAC-Guide [6] aufgeführt.

Die Messunsicherheit wird aus Regelkartendaten berechnet, die mit den Ergebnissen von Eignungstest-Ringversuchen, Daten der Methodvalidierung oder Informationen aus Standardmethoden kombiniert werden. Dieser Ansatz zeigt einen praktischen und allgemeinen Weg zur Verwendung von vorhandenen Daten auf. Ist die komplette analytische Kette (d. h. auch Probenaufarbeitung wie Filtration, Aufkonzentrierung usw.) in der Regelkarte erfasst, so kann eine realistische Schätzung der Messunsicherheit erfolgen.

Methodenvalidierung

Normalerweise sollte eine vollständige Methodenvalidierung durchgeführt werden, **bevor** eine Methode im Labor eingeführt wird. Es gibt aber auch Fälle, in denen eine Methode nach nur einer teilweisen Validierung eingesetzt wird und die Regelkartendaten zur Vervollständigung der vorhandenen Daten dienen. Dies kann vorkommen, wenn eine vorhandene Methode nur geringfügig verändert wurde oder eine Standardmethode direkt aus der Literatur übernommen wurde.

- Wird ein Matrix-ZRM für die Regelkarten verwendet, das den Messproben ähnlich ist, so wird das Ergebnis durch den Vergleich des Mittelwerts mit dem erwarteten (zertifizierten) Wert eine direkte Information über die systematischen Abweichungen der Methode liefern. Auch mit hausinternen oder gekauften Referenzmaterialien kann eine grobe Schätzung der systematischen Abweichung erfolgen, wenngleich mit geringerer Sicherheit als bei der Verwendung eines ZRM.
- Alle Regelkartentypen liefern Informationen über die Streuung (zufällige Variation) durch die Berechnung der Standardabweichung oder durch Abschätzungen aus der Spannweite.

Methodenvergleich

Wird für jede Methode eine eigene Regelkarte geführt, können verschiedene Analysenmethoden miteinander verglichen werden. Zum Beispiel kann dies zuverlässige Vergleichsinformationen liefern, wenn ein Labor von einer manuellen auf eine automatische Methode oder von einer Standardmethode auf eine Nicht-Standardmethode (z. B. eine Küvettestmethode) umstellen möchte. Setzt man beide Methoden für eine gewisse Zeit parallel ein, können wichtige Informationen einfach miteinander verglichen werden:

- Streuung (aus der Standardabweichung oder der Spannweite)
- Systematische Abweichung (wenn ein ZRM verwendet wird)
- Matrix-Effekte (Störungen), wenn die Aufstockmethode oder ein Matrix-ZRM verwendet werden
- Robustheit, z.B. wenn eine Methode empfindlich ist bezüglich Temperaturveränderung, Probenhandling usw.

Schätzung der Nachweisgrenze (NWG)

Zur Schätzung der Nachweisgrenze wird in vielen Bereichen die Wiederholstandardabweichung mit einem Faktor multipliziert. Dieser Faktor liegt meist zwischen 3 und 5. Die zur Berechnung verwendete Wiederholstandardabweichung muss auch für kleine Konzentrationen gültig sein. Die Daten einer R-Karte liefern die Wiederholstandardabweichung und wenn in einem niedrigen Konzentrationsbereich gemessen wurde,

kann diese Standardabweichung zur Schätzung der NWG verwendet werden. Auch Daten der X-Karte bei einer niedrigkonzentrierten Messprobe können zur Schätzung der NWG der benutzten Methode eingesetzt werden.

Daten des Kontrollprobentyps III (Blindwert) können in einigen Fällen auch für die Schätzung herangezogen werden. Es muss jedoch vorausgesetzt werden, dass das Labor einen Beleg dafür hat, dass die Standardabweichung der Blindprobe auch repräsentativ ist für die Standardabweichung niedrigkonzentrierter Messproben.

Personalvergleich und -qualifizierung

Auf die gleiche Weise wie Methoden können auch die Leistungen verschiedener Labormitarbeiter miteinander verglichen werden. Auch wenn dies nahe an der unerwünschten Überwachung der Mitarbeiter liegt, können Regelkarten ohne Zweifel sehr gute Hilfsmittel sein, um neue Mitarbeiter zu schulen und zu qualifizieren. Teil der Schulung wird es dann sein, die Ergebnisse des neuen Mitarbeiters für die Kontrollproben in Regelkarten aufzuzeichnen und Zielwerte für erlaubte systematische Effekte und Streuung zu setzen, im Vergleich mit dem, was von bereits qualifiziertem Personal erreicht wird. Dadurch haben sowohl der Laborleiter als auch der neue Mitarbeiter ein sehr objektives Hilfsmittel, um zu entscheiden, ob die Leistung der analytischen Arbeit ausreichend ist, um die gestellten Anforderungen zu erfüllen.

Bewertung von Eignungstests

Wenn ein Labor regelmäßig an Eignungstests der gleichen Art teilnimmt, bietet die Auftragung der Eignungstestergebnisse in einer Regelkarte (ähnlich einer X-Karte) dem Laborleiter einen guten Überblick über die Leistungsfähigkeit, inklusive möglicher systematischer Effekte oder Trends.

Hier wird der z-Score in eine X-Karte eingetragen.

CL = 0, WG = 2 und EG = 3.

$$z = \frac{(x_{Labor} - x_{zugewiesener\ Wert})}{s} \quad \text{oder} \quad zeta = \frac{(x_{Labor} - x_{zugewiesener\ Wert})}{\sqrt{u_{Labor}^2 + u_{zugewiesener\ Wert}^2}}$$

Beispiel:

Die Gesamtstandardabweichung (aller Laboratorien) im Eignungstest lag bei 0,08 mg/kg und das eigene Ergebnis lag 0,12 mg/kg unter dem zugewiesenen Wert. Der z-Score ist somit -1,5. Wir empfehlen, dass alle Werte außerhalb der Warngrenze überprüft werden sollten. Die maximal erlaubten Abweichungen (z. B. behördlich festgesetzte Grenzwerte, siehe Kap. 3) können auch verwendet werden, um den z-Score zu berechnen.

Eine andere Möglichkeit ist es, den zeta-Score aus der selbst angegebenen Messunsicherheit (u_{Labor}) zu berechnen, wobei u_{Labor} die kombinierte Standardunsicherheit ist [6].

Überprüfung von Umgebungseinflüssen und ähnliche Kontrollen

Wenn Umgebungsparameter im Labor überwacht werden, wie z. B. die Raumtemperatur oder die Temperatur des Kühlschranks, so ist es sehr nützlich und bequem, einen einfachen Typ der Zielwertregelkarte zur Erfassung der Messwerte zu verwenden. In diesem Fall wird die ideale, erwartete Temperatur als Mittellinie verwendet, die erlaubten Grenztemperaturen als Eingriffsgrenzen. Die Regelkarte gibt eine sehr einfache graphische Darstellung von Trends oder unerwarteten Schwankungen, die einen Einfluss auf die Analysen haben könnten und deshalb berücksichtigt werden müssten. Ebenso ist es sinnvoll, die Ergebnisse der regelmäßigen Kontrolle der Analysenwaagen oder anderer regulärer Überprüfungen aufzuzeichnen; teils, um Trends in Materialien zu erfassen, aber auch um einfach zu erkennen, ob das Ergebnis innerhalb oder außerhalb der erlaubten Grenzen liegt.

12 Begriffe und Gleichungen

In diesem Abschnitt werden die in diesem Handbuch verwendeten Ausdrücke und Begriffe verständlich beschrieben. Exakte Definitionen der Begriffe befinden sich im VIM [16]. Zitate aus dieser Quelle sind im nachfolgenden Text kursiv dargestellt. Begriffe, die in diesem Dokument definiert werden, sind fett gedruckt.

Begriffe

Messgenauigkeit

*Ausmaß der Annäherung eines Messwerts an einen wahren Wert einer Messgröße [16]. Die Messgenauigkeit wird sowohl durch **systematische** als auch durch zufällige Effekte beeinflusst.*

Analyt

Zu messende Substanz oder Parameter.

Analysengang – Analysenserie

Analyse mehrerer Mess- und **Kontrollproben**. Normalerweise wird ein **Kontrollwert** pro Analysengang in jede Kontrollkarte eingetragen.

Bias – Systematische Abweichung

*Schätzwert einer systematischen Messabweichung [16]. Der Bias wird geschätzt aus der Differenz zwischen dem **Mittelwert** einer großen Zahl von Messergebnissen und dem anerkannten Referenzwert (Abb. 6).*

Vertrauensintervall

Der Bereich um den **Mittelwert**, in dem ein bestimmter Prozentsatz aller gemessenen Werte erwartet wird. Zum Beispiel liegen bei einer Normalverteilung ca. 95 % der Werte zwischen $\pm 2s$ (Abb. 7).

Regelkarte

Die Regelkarte ist das Hauptwerkzeug der internen Qualitätskontrolle. Ein Diagramm, in dem **Kontrollwerte** eingetragen und mit **Kontrollgrenzen** verglichen werden.

Kontrollgrenzen

Grenzwerte in einer **Regelkarte**. Es gibt zwei verschiedene Kontrollgrenzen: Eingriffsgrenzen (EG) und Warngrenzen (WG).

Kontrollprobe

Mit den Messwerten dieser Proben werden die **Regelkarten** erstellt. Es können z. B. Standardlösungen, Testproben oder Blind-/Leerproben als Kontrollproben verwendet werden.

Kontrollwert

Messergebnisse aus der internen Qualitätskontrolle, die in die **Regelkarte** eingetragen werden. Es kann sich z. B. um einen Einzelwert, einen **Mittelwert** oder eine Spannweite handeln. Diese Werte werden anders als Messwerte der Analyse von Messproben angegeben: **Kontrollwerte** werden mit einer signifikanten Stelle mehr ausgewiesen und vorhandene Negativwerte werden ebenfalls notiert, z. B. ein Kontrollwert von -0,07 mg/l in einer X-Karte wird in einem Prüfbericht mit <0,1 mg/l angegeben.

Freiheitsgrad (f)

Die Zahl an unabhängigen Vergleichen, die zwischen den einzelnen Werten in einem Satz von Daten gemacht werden kann. Die Anzahl der Freiheitsgrade, z. B. für eine geschätzte Standardabweichung, liefert im Allgemeinen einen Anhaltspunkt für die Verlässlichkeit des Schätzwerts. Mit dem Anstieg der Zahl der

Freiheitsgrade sinkt der zufällige Fehler des Schätzwerts s , *selbst*. Die Freiheitsgrade werden beim Vergleich von statistischen Größen verwendet, siehe auch F- und t-Test weiter unten.

Nachweisgrenze

Die niedrigste Konzentration eines **Analyten**, die mit einer gegebenen Wahrscheinlichkeit mit der ausgewählten Methode nachgewiesen werden kann.

Bestimmungsgrenze

Wenn ein Analysenergebnis unterhalb dieser Grenze ist, wird es mit kleiner als (<) angegeben. Eine andere Bezeichnung ist die Berichtsgrenze.

Messgröße

Größe, die gemessen werden soll [16], z. B. die Menge an säurelöslichem Cadmium (**Analyt**) in einer Süßwasserprobe.

Messverfahren

Eine detaillierte Beschreibung einer Analysenmethode im Labor.

Messunsicherheit

Nichtnegativer Parameter, der die Streuung der Werte kennzeichnet, die der Messgröße auf der Grundlage der benutzten Information beigeordnet ist [16]. Messunsicherheit kann als quantitative Abschätzung der **Genauigkeit (Richtigkeit + Präzision)** interpretiert werden – s. Abb. 3.

Ausreißerausschluss

In der statistischen Berechnung empfehlen wir, alle Ausreißer, die mehr als $4s$ vom Mittelwert entfernt sind, auszuschließen [7]. Dies ist ein praktischer Ansatz. Eine Alternative ist die Verwendung des Grubbs-Tests – s. dazu entsprechende Lehrbücher der Statistik.

Wiederholpräzision

Messpräzision bei einer Menge von Messungen unter Wiederholbedingungen [16].

Wiederholbedingungen von Messungen beziehen sich auf Messungen, die an demselben Material von einer Person mit derselben Methode unter identischen Arbeitsbedingungen innerhalb kurzer Zeit durchgeführt wurden. Das gesamte Verfahren sollte wiederholt werden, beginnend bei einer erneuten Entnahme einer Teilprobe aus derselben Probe bis zum Ablesen oder der Berechnung des Messergebnisses.

Erweiterte Vergleichpräzision

Messpräzision unter erweiterten Vergleichbedingungen [16]

Erweiterte Vergleichsbedingungen beziehen sich auf Messungen, die mit dem gleichen Material mit derselben Methode aber von verschiedenen Personen an verschiedenen Orten durchgeführt wurden. (Anm. d. Übers.: In der chemischen Analytik werden diese Bedingungen im Deutschen üblicherweise als Vergleichbedingungen bezeichnet)

Laborinterne Reproduzierbarkeit (Zwischenpräzision)

Das Maß für die Übereinstimmung zwischen den Messergebnissen einer Probe in einem Labor über einen langen Zeitraum (z. B. mindestens ein Jahr), gemessen mit demselben Messverfahren. Der Zeitraum kann bei genügend Datenmaterial verkürzt werden. In den meisten Fällen wird die Dauer von einem Jahr jedoch benötigt, um alle systematischen Schwankungen (Reagenzien, Personal, Instrumente usw.) mit zu erfassen.

Messergebnis

Der Wert, der durch das angewandte Messverfahren erhalten wurde. Der **Kontrollwert** in einer **Regelkarte** ist entweder das Messergebnis für eine **Kontrollprobe** (angegeben mit einer signifikanten Stelle mehr als üblich und auch nicht als „kleiner als“) oder ein Wert, der aus Messergebnissen berechnet wurde, z. B. eine Spannweite. Abhängig vom **Kontrollprobentyp** ist es möglich, auf die **Kontrollprobe** nur einen Teil des Messverfahrens anzuwenden.

Streuung

Die Variation zwischen unabhängigen **Messergebnissen**, die unter festgelegten Bedingungen erhalten wurden. Das Gegenteil der **Streuung** ist das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen den **Messergebnissen** und wird **Präzision** genannt.

Systematische Messabweichung

Komponente der Messabweichung, die bei wiederholten Messungen konstant bleibt oder sich in vorhersagbarer Weise ändert [16]. Die systematische Messabweichung wird oft auch als Bias bezeichnet.

Richtigkeit

Ausmaß der Annäherung des Mittelwerts einer unendlichen Anzahl wiederholter Messwerte an einen Referenzwert [16]. Die Richtigkeit wird normalerweise in Form des Bias ausgedrückt.

Gleichungen

Arithmetischer Mittelwert (\bar{x})

Die Summe aller einzelnen Ergebnisse (x_i), geteilt durch die Anzahl (n) der Ergebnisse:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad (1)$$

Standardabweichung (s)

Ein Maß für die **Streuung** (Präzision) der einzelnen Ergebnisse (x_i) um den **Mittelwert** (\bar{x}):

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (2)$$

Freiheitsgrade, $f = n-1$

Variationskoeffizient (VK)

Die Standardabweichung als relativer Prozentsatz bezogen auf den **Mittelwert**:

$$VK(\%) = \frac{100 \cdot s}{\bar{x}} \quad (3)$$

Standardabweichung aus der Spannweite ($n = 2$)

Berechnet für die Anwendung von R-Karten (Spannweite ist hier die Differenz zwischen zwei Werten):

$$s = \frac{\text{Spannweite}}{1,128} \quad (n = 2) \quad (4)$$

für Werte von n zwischen 3 und 5 siehe Kap. 14 Tab. 4.

F-Test

(siehe Kap. 13, Tab. 3). Wird benutzt, um zu beurteilen, ob sich die **Standardabweichungen** (s_1 und s_2) von zwei Serien von Bestimmungen signifikant voneinander unterscheiden:

$$F = s_1^2 / s_2^2, \quad s_1 > s_2 \quad (5)$$

Ist der berechnete F -Wert größer als der kritische F -Wert aus *Tab. 3*, sind die beiden Standardabweichungen signifikant unterschiedlich.

t-Test

(siehe Kap. 13, Tab. 2). Wird zur Beurteilung benutzt, ob ein signifikanter Unterschied zwischen dem **Mittelwert** (\bar{x}) einer Serie von Bestimmungen und dem akzeptierten Referenzwert (T) besteht:

$$t = \frac{|\bar{x} - T|}{s} \cdot \sqrt{n} \quad (6)$$

Alternativ: zwischen den Mittelwerten (\bar{x}_1 und \bar{x}_2) von zwei verschiedenen Analysenserien:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_C} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{(n_1 + n_2)}} \quad (7)$$

wobei s_C die zusammengefasste **Standardabweichung** ist, siehe Formel 9).

Wenn der berechnete t -Wert größer ist als der kritische t -Wert aus *Tab. 2*, dann ist der Unterschied zwischen den beiden Werten statistisch signifikant.

Zusammengefasster Mittelwert (\bar{x}_C) für verschiedene Analysenserien

Berechnet aus den Mittelwerten für k Analysenserien mit einer Summe von $n_1 + n_2 + \dots = n_{\text{tot}}$ Beobachtungen:

$$\bar{x}_C = \frac{n_1 \cdot \bar{x}_1 + n_2 \cdot \bar{x}_2 + \dots + n_k \cdot \bar{x}_k}{n_{\text{tot}}} \quad (8)$$

Zusammengefasste („gepoolte“) Standardabweichung (s_C) für verschiedene Analysenserien. Berechnet aus den Standardabweichungen für k Analysenserien mit einer Summe von $n_1 + n_2 + \dots = n_{\text{total}}$ Beobachtungen:

$$s_C = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2 + \dots + (n_k - 1) \cdot s_k^2}{n_{\text{tot}} - k}} \quad (9)$$

Freiheitsgrade, $f = n_{\text{tot}} - k$.

Wenn n für die verschiedenen Serien ungefähr gleich ist, gilt:

$$s_C = \sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2 + \dots + s_k^2}{k}} \quad (10)$$

Nachweisgrenze (NWG)

Wird normalerweise zwischen $3s$ und $5s$ gesetzt. Die **Standardabweichung** s ist die Wiederholstandardabweichung bei einer niedrigen Konzentration.

13 Tabellen

Die erste Tabelle in diesem Abschnitt ist Tab. 2. Tab. 1 ist auf Seite 13.

Tab. 2: Kritische t -Werte (2-seitiger Test)

Freiheits- grade f	Vertrauensbereich (%)				Freiheits- grade f	Vertrauensbereich (%)			
	90	95	99	99,9		90	95	99	99,9
1	6,31	12,7	63,7	637	21	1,72	2,08	2,83	3,82
2	2,92	4,30	9,92	31,6	22	1,72	2,07	2,82	3,79
3	2,35	3,18	5,84	12,9	23	1,71	2,07	2,81	3,77
4	2,13	2,78	4,60	8,61	24	1,71	2,06	2,80	3,75
5	2,01	2,57	4,03	6,86	25	1,71	2,06	2,79	3,73
6	1,94	2,45	3,71	5,96	26	1,71	2,06	2,78	3,71
7	1,89	2,36	3,50	5,41	27	1,70	2,05	2,77	3,69
8	1,86	2,31	3,36	5,04	28	1,70	2,05	2,76	3,67
9	1,83	2,26	3,25	4,78	29	1,70	2,05	2,76	3,66
10	1,81	2,23	3,17	4,59	30	1,70	2,04	2,75	3,65
11	1,80	2,20	3,11	4,44	35	1,69	2,03	2,72	3,59
12	1,78	2,18	3,05	4,32	40	1,68	2,02	2,70	3,55
13	1,77	2,16	3,01	4,22	45	1,68	2,01	2,69	3,52
14	1,76	2,14	2,98	4,14	50	1,68	2,01	2,68	3,50
15	1,75	2,13	2,95	4,07	55	1,67	2,00	2,67	3,48
16	1,75	2,12	2,92	4,02	60	1,67	2,00	2,66	3,46
17	1,74	2,11	2,90	3,97	80	1,67	1,99	2,64	3,42
18	1,73	2,10	2,88	3,92	100	1,66	1,98	2,63	3,39
19	1,73	2,09	2,86	3,88	120	1,66	1,98	2,62	3,37
20	1,72	2,09	2,85	3,85	∞	1,64	1,96	2,58	3,29

Tab. 3: Kritische Werte von F in einem 95 % Vertrauensbereich (2-seitiger Test) für ein f von 4 bis 120.

$F_{1-\alpha}(f_1, f_2), \alpha = 0,025$														
f_1	4	5	6	7	8	10	12	15	20	24	30	40	60	120
f_2														
4	9,60	9,36	9,20	9,07	8,98	8,84	8,75	8,66	8,56	8,51	8,46	8,41	8,36	8,31
5	7,39	7,15	6,98	6,85	6,76	6,62	6,52	6,43	6,33	6,28	6,23	6,18	6,12	6,07
6	6,23	5,99	5,82	5,70	5,60	5,46	5,37	5,27	5,17	5,12	5,07	5,01	4,96	4,90
7	5,52	5,29	5,12	4,99	4,90	4,76	4,67	4,57	4,47	4,42	4,36	4,31	4,25	4,20
8	5,05	4,82	4,65	4,53	4,43	4,30	4,20	4,10	4,00	3,95	3,89	3,84	3,78	3,73
10	4,47	4,24	4,07	3,95	3,85	3,72	3,62	3,52	3,42	3,37	3,31	3,26	3,20	3,14
12	4,12	3,89	3,73	3,61	3,51	3,37	3,28	3,18	3,07	3,02	2,96	2,91	2,85	2,79
15	3,80	3,58	3,41	3,29	3,20	3,06	2,96	2,86	2,76	2,70	2,64	2,59	2,52	2,45
20	3,51	3,29	3,13	3,01	2,91	2,77	2,68	2,57	2,46	2,41	2,35	2,29	2,22	2,14
24	3,38	3,15	2,99	2,87	2,78	2,64	2,54	2,44	2,33	2,27	2,21	2,15	2,08	2,01
30	3,25	3,03	2,87	2,75	2,65	2,51	2,41	2,31	2,20	2,14	2,07	2,01	1,94	1,87
40	3,13	2,90	2,74	2,62	2,53	2,39	2,29	2,18	2,07	2,01	1,94	1,88	1,80	1,72
60	3,01	2,79	2,63	2,51	2,41	2,27	2,17	2,06	1,94	1,88	1,82	1,74	1,67	1,58
120	2,89	2,67	2,52	2,39	2,30	2,16	2,05	1,94	1,82	1,76	1,69	1,61	1,53	1,43

f_1 = Freiheitsgrad im Zähler (s_1^2), f_2 = Freiheitsgrad im Nenner (s_2^2)

Tab. 4: Faktoren für die Abschätzung der Standardabweichung aus der mittleren Spannweite und die Berechnung der Mittellinie, Warn- und Eingriffsgrenze für den Aufbau von R-Karten [11].

Zahl der Wiederholungen	Standardabweichung s	Mittellinie CL	Warngrenze WG	Eingriffsgrenze EG	¹ Mittlere Spannweite = $\frac{\Sigma(Max - Min)}{n_{Probe}}$
	Mittl. Spannweite¹/d₂	d₂•s	D_{WG}²•s	D₂•s	² Berechnet aus $D_{WG} = d_2 + \frac{2}{3}(D_2 - d_2)$
2	Mittl. Spannweite/1,128	1,128•s	2,833•s	3,686•s	Formel speziell entwickelt für dieses Handbuch
3	Mittl. Spannweite/1,693	1,693•s	3,470•s	4,358•s	
4	Mittl. Spannweite/2,059	2,059•s	3,818•s	4,698•s	
5	Mittl. Spannweite/2,326	2,326•s	4,054•s	4,918•s	

Bemerkungen

Vertrauensintervall für die Kontrollgrenzen in X- und R-Karten

Die Eingriffsgrenze ($\pm 3 s$) für X-Karten entspricht für eine Normalverteilung einem Vertrauensbereich von 99,73 %. Wenn man die Unsicherheitsfortpflanzung zugrunde legt, beträgt die Eingriffsgrenze für R-Karten mit Doppelmessungen auf dem gleichen Vertrauensniveau $4,25 \cdot s$ ($\pm 3 \cdot \sqrt{2} = 4,25$). In der ISO-Norm 8258 für Regelkarten [11] wird dagegen der Faktor 3,686 verwendet. Dies entspricht einem Vertrauensbereich von 99,1 % für eine Normalverteilung. Dieser Wert wird normalerweise verwendet und ist hierfür angemessen.

Wird die Warngrenze in R-Karten mit der hier vorgeschlagenen Formel berechnet, gilt derselbe Vertrauensbereich (ca. 95,5 %) wie für X-Karten.

Verschiedene Faktoren zur Berechnung der Kontrollgrenzen

Wird anstatt der Standardabweichung zur Berechnung der Eingriffs- und Warngrenzen die mittlere Spannweite direkt verwendet, dann betragen die Faktoren z. B. im Falle von Doppelmessungen: 2,512 und 3,268 (2,833/1,128 und 3,686/1,128).

14 Beispiele

In diesem Kapitel werden wir Beispiele verschiedener Regelkarten aus unterschiedlichen Bereichen darstellen. Für alle Beispiele sind die Daten in den Laboren der Autoren ermittelt worden. Die jährlichen Bewertungen der Kontrollgrenzen sind detailliert in Beispiel 8 beschrieben.

Beispiel

1:

Bestimmung von Ni in niedriglegiertem Stahl mit Röntgenfluoreszenzanalyse (RFA)

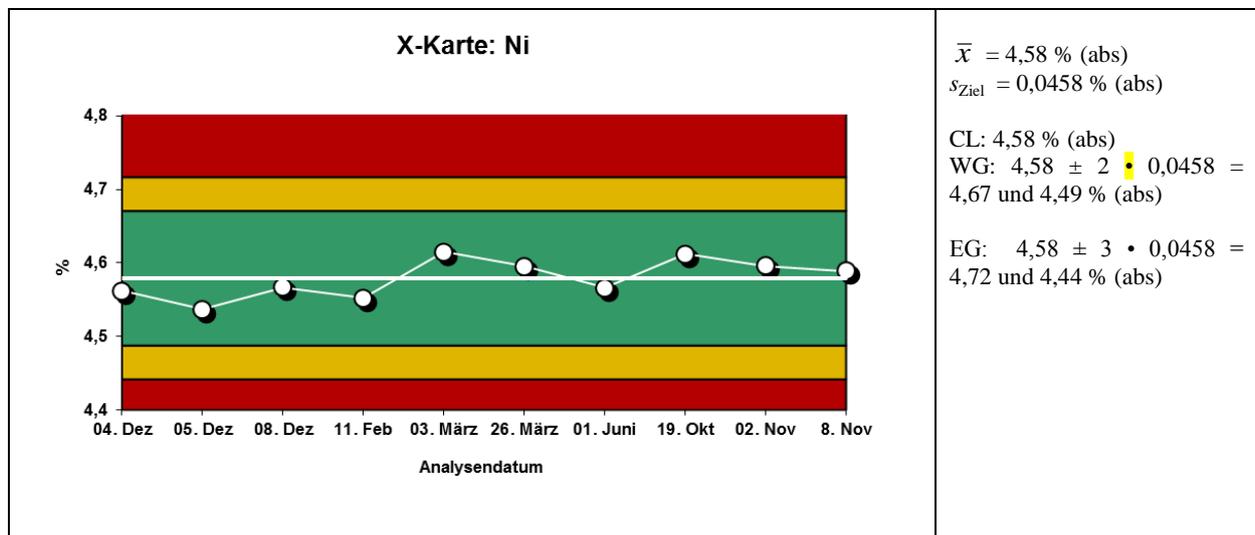
Probentyp	Regelkarte	Kontrollgrenzen	Mittellinie
Stahlprobe -Messprobe	X-Karte	Zielwert	Mittelwert

Hohe Nickel-Konzentration. Der Mittelwert für unsere Kontrollwerte über ein Jahr beträgt 4,58 % (abs.)⁶ mit einer Standardabweichung von 0,026 % (abs.). Das Kontrollbeispiel umfasst das gesamte Messverfahren (polieren und messen).

Die Vorgabe für die erweiterte Messunsicherheit⁷ (U) ist 4 % (rel.). Dies ergibt 2 % (rel.) als kombinierte Standardunsicherheit u_c . Die Vorgabe bei s_{Rw} kann normalerweise auf 50 % der Standardunsicherheit⁸ gesetzt werden, so dass wir als Schätzwert für die Anforderung bekommen:

$$s_{Rw} = \frac{u_c}{2} = \frac{U}{4} = \frac{4\%(\text{rel})}{4} = 1\%(\text{rel}) \text{ oder } 0,0458\%(\text{abs})$$

Aus der Vorgabe für s_{Rw} werden die Kontrollgrenzen berechnet.



⁶ Die Konzentrationseinheit auf der X-Karte ist in Masse-% von Nickel (% abs.) und die Anforderung ist als relativer Prozentsatz vom Nickelwert (% rel.) angegeben.

⁷ Weitere Informationen bezüglich der erweiterten und der Standardunsicherheit siehe Eurachem/CITAC Handbuch [6].

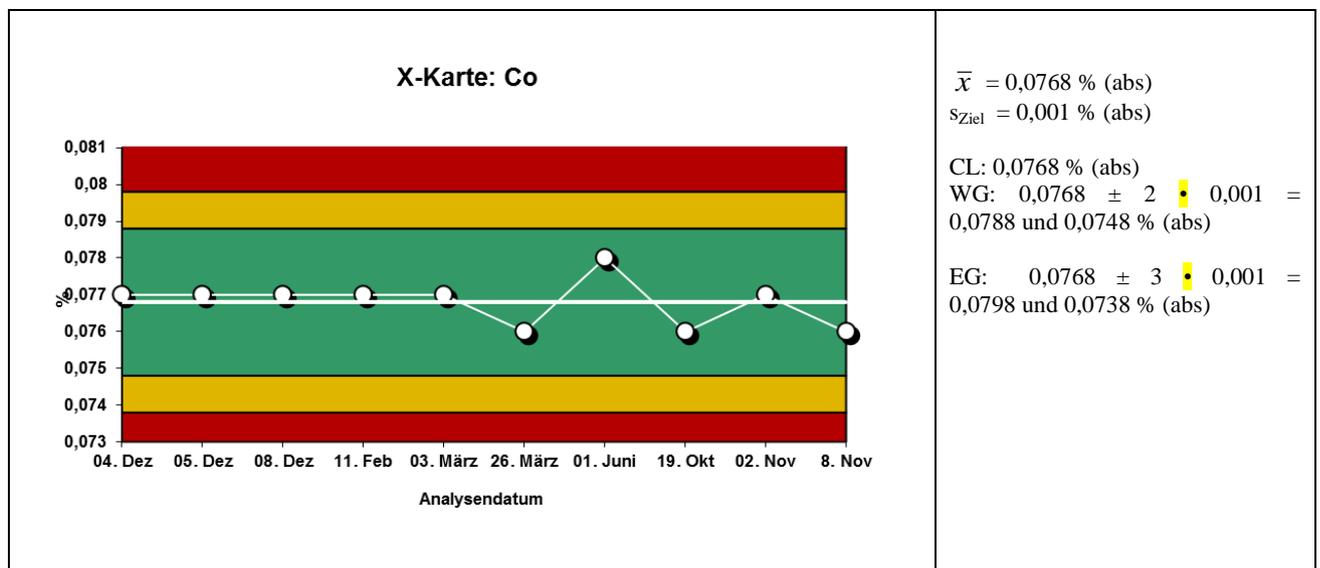
⁸ Aufgrund der Art, wie Standardabweichungen kombiniert werden, wird mit der Zielstandardabweichung ein Beitrag von 25 % zur Standardunsicherheit geleistet.

Beispiel 2: Bestimmung von Co in niedriglegiertem Stahl mit RFA

Probentyp	Regelkarte	Kontrollgrenzen	Mittellinie
Stahlprobe - Messprobe	X-Karte	Zielwert	Mittelwert

Niedrige Kobalt-Konzentration. Der Mittelwert für unsere Kontrollwerte über ein Jahr beträgt 0,0768 % (abs.)⁹ mit einer Standardabweichung von 0,00063 % (abs.). Das Kontrollbeispiel umfasst das gesamte Messverfahren (polieren und messen).

Die Vorgabe für die Bestimmungsgrenze (BG) ist 0,01 % (abs.), und die wird üblicherweise auf das 6 bis 10fache der Standardabweichung für eine Blindprobe oder eine niedrig-konzentrierte Probe gesetzt. Dies erfordert 0,001 % (abs.) als Standardabweichung und dieser Wert kann genutzt werden, um die Kontrollgrenzen festzusetzen. Aus der Bestimmungsgrenze (BG) berechnen wir deshalb die Kontrollgrenzen zu:



Bemerkung:

Die Konzentration der Kontrollprobe liegt bei der achtfachen BG. Diese Konzentration liegt im interessierenden Konzentrationsbereich und ist damit für die Regelkarte brauchbar.

⁹ Siehe Fußnote 6 auf Seite 49.

Beispiel 3 Bestimmung von $\text{NH}_4\text{-N}$ in Wasser mit der Indophenolblau-Methode

Probentyp	Regelkarte	Kontrollgrenzen	Mittellinie
Standardlösung	X-Karte	statistisch ermittelt	Mittelwert
	R-Karte	statistisch ermittelt	Mittlere Spannweite

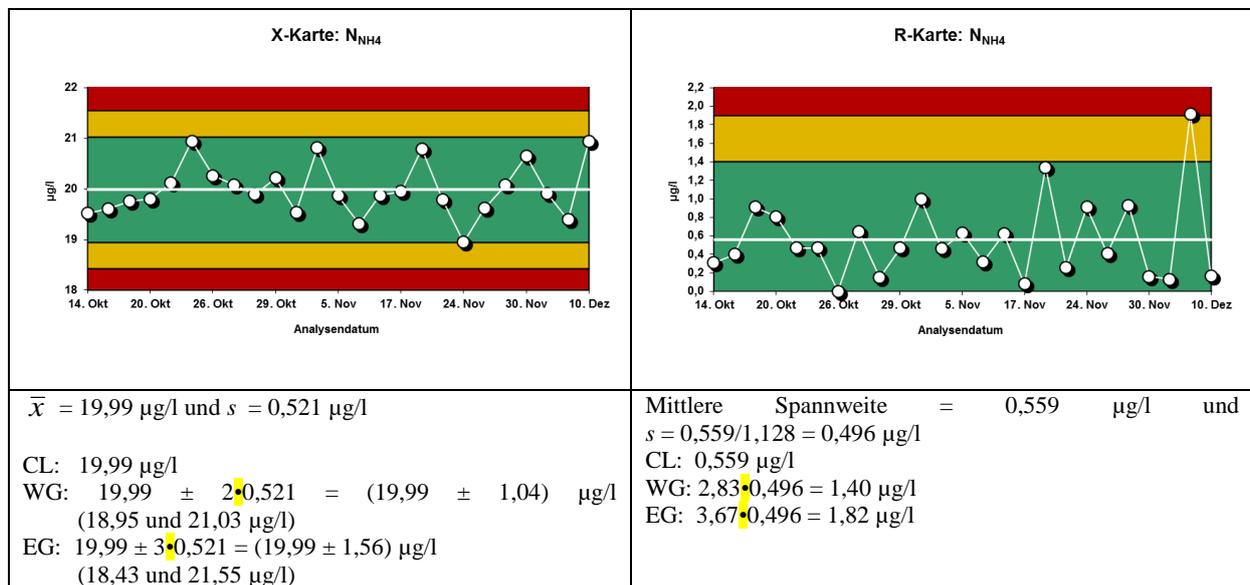
Niedrige Konzentration ($20 \mu\text{g/l}$) in einer synthetischen Lösung.

Für die Herstellung einer 100 mg/l Stammlösung wurde $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ verwendet; aus dieser Stammlösung wurde die Kontrollprobe hergestellt. Die Stammlösung ist von der Lösung verschieden, die zur Herstellung des Kalibrierstandards (NH_4Cl) verwendet wurde. Die Kontrollprobe wurde genutzt, um Wasser in einem Konzentrationsbereich zwischen $2 \mu\text{g/l}$ und $100 \mu\text{g/l}$ zu analysieren.

Die Kontrolle wurde als Doppelbestimmung durchgeführt.

Die X- und die R-Karten wurden wie folgt aufgebaut:

- Der Mittelwert der Doppelbestimmung wurde zur Erstellung der Kontrollkarte verwendet und der Mittelwert aller Resultate bildet die Mittellinie (CL). Die Standardabweichung diente zur Berechnung der Kontrollgrenzen.
- Die Spannweiten der Doppelbestimmungen wurden zur Erstellung der R-Karte verwendet. Die mittlere Spannweite legt die Mittellinie (CL) fest. Die Standardabweichung (aus der Spannweite geschätzt) wurde zur Berechnung der Kontrollgrenzen genutzt.



Bemerkungen

Der Mittelwert der X-Karte entspricht dem berechneten Wert der Konzentration ($20 \mu\text{g/l}$) – es wurden keine systematischen Effekte festgestellt. Es gab keine Überschreitung der Kontrollgrenzen (Kap. 9).

In der R-Karte gab es einen Kontrollwert, der die Eingriffsgrenze überschritten hatte. Die Kontrollprobe sowie die Messproben wurden am 10. Dezember nochmals analysiert – das Ergebnis war positiv (lag im bisherigen Rahmen). Dieser Kontrollwert sollte gelöscht werden, wenn die R-Karte überprüft wird (Kap. 9 und 10).

Beispiel 4: Bestimmung von Pb in Wasser mit ICP-MS

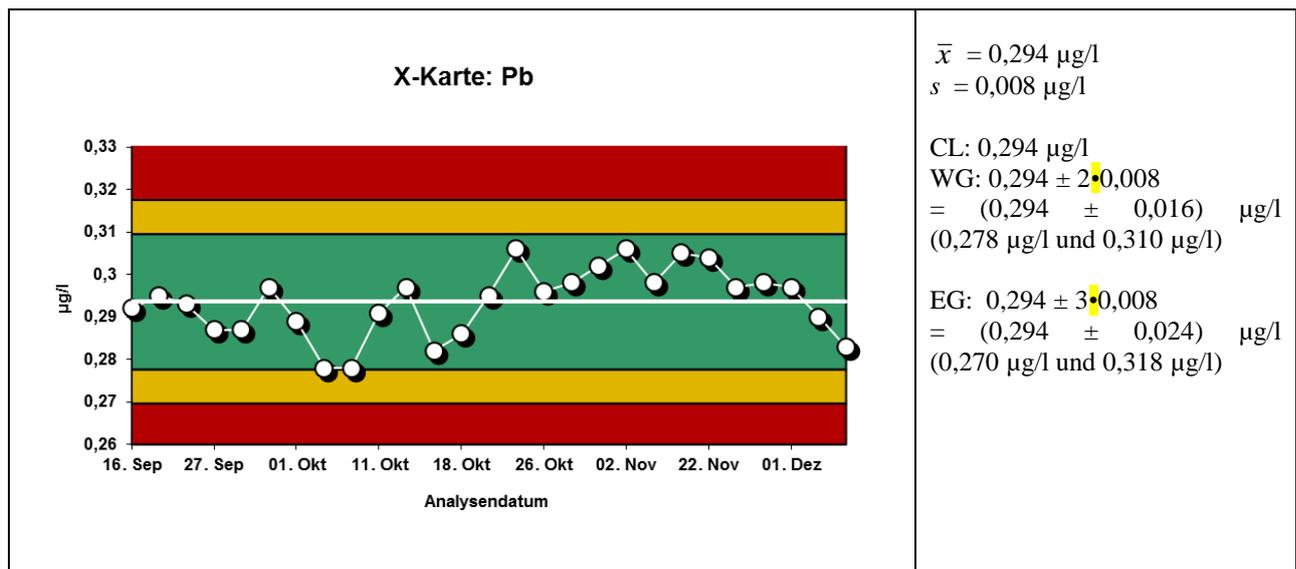
Probentyp	Regelkarte	Kontrollgrenzen	Mittellinie
Hausinterne Wasserprobe aus einem See	X-Karte	statistisch ermittelt	Mittelwert

Niedrige Pb-Konzentration (0,29 µg/l) in einem hauseigenen Material.

Die Kontrollprobe wurde aus dem Wasser eines Sees für die Analyse niedriger Pb-Konzentrationen (< 1 µg/l) in Wasser hergestellt. Die Probe wurde mit HNO₃ konserviert. Die Kontrolle wurde einmal in jedem Analysengang durchgeführt.

Die X-Karte wurde wie folgt aufgebaut:

- Aus den Einzelergebnissen wurde die X-Karte erstellt.
- Der Mittelwert aller Ergebnisse wurde als Mittellinie (CL) verwendet.
- Die Standardabweichung diente zur Festlegung der Kontrollgrenzen.



Bemerkungen

Die Kontrollwerte auf der X-Karte lagen innerhalb der Kontrollgrenzen. Es wurden keine systematischen Effekte in den Messergebnissen entdeckt.

Es gibt 12 aufeinanderfolgende Werte oberhalb der Mittellinie. Dies ist zwar statistisch außer Kontrolle, wird aber, wie in Kap. 9 beschrieben, als akzeptabel betrachtet.

Beispiel 5: Bestimmung von As in biologischem Material mit ICP-MS

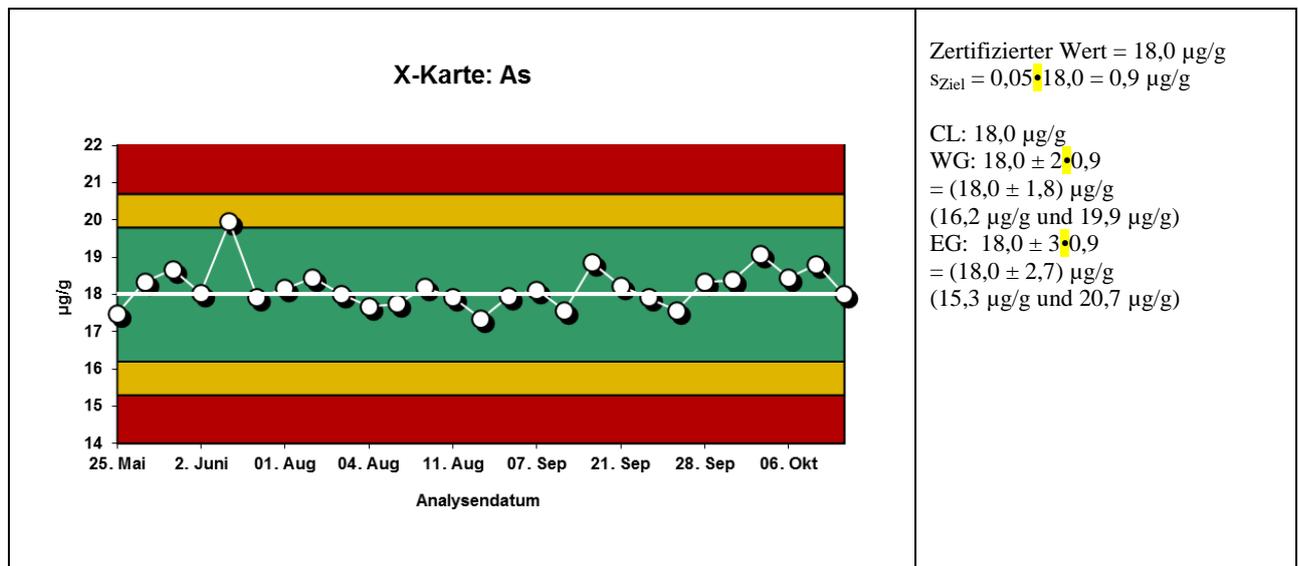
Probentyp	Regelkarte	Kontrollgrenzen	Mittellinie
ZRM	X-Karte	Zielwert	Zertifizierter Wert

Hohe As-Konzentration (18 µg/l) im ZRM (Katzenhai Muskel NRC/DORM-2)

Die Kontrollprobe wurde zur Bestimmung von As in biologischem Material verwendet. Die Probe wurde einmal in jeder Serie analysiert.

Die X-Karte wurde wie folgt aufgebaut:

- Aus den Einzelergebnissen wurde die X-Karte erstellt.
- Der zertifizierte Wert wurde als Mittellinie (CL) gesetzt.
- Die Soll-Standardabweichung von 5 % wurde zur Festlegung der Kontrollgrenzen verwendet.



Bemerkung

Auf der X-Karte gab es einen Kontrollwert, der die Warngrenze überschritt. Allerdings waren der vorherige und der nächste Wert beide innerhalb der Warngrenzen – das Analysenverfahren ist unter Kontrolle (Kap. 9).

Beispiel 6: Spektralphotometrische Bestimmung von Gesamt-P in Wasser

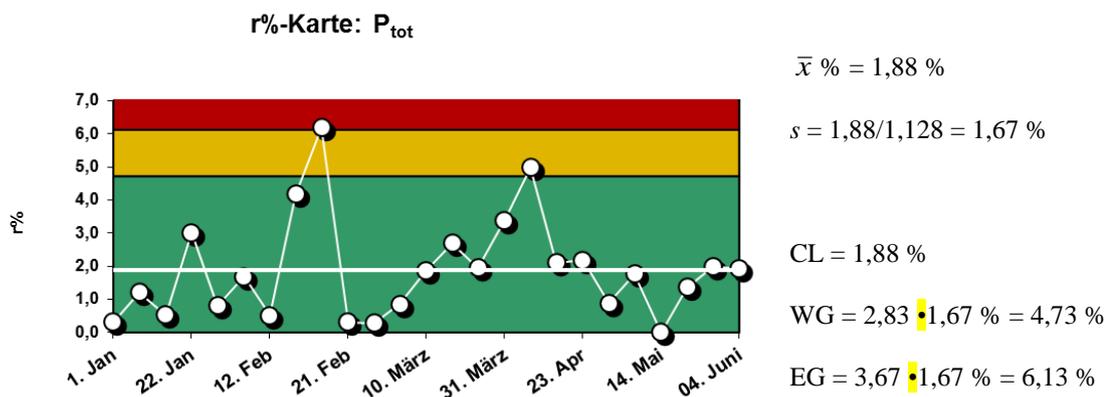
Probentyp	Regelkarte	Kontrollgrenzen	Mittellinie
Messprobe	r%-Karte	statistisch ermittelt	Mittlere Spannweite

Messprobe(10 bis 50 µg/l)

Gemäß der Methodenvalidierung lag die Nachweisgrenze ($3s$) bei 2 µg/l. In jeder Analysenserie wurde die Messprobe doppelt analysiert. Die r%-Karte wurde aus den Ergebnissen erstellt.

Die r%-Karte wurde wie folgt aufgebaut:

- Die Differenz der Doppelbestimmung (als Abweichung vom Mittelwert in Prozent angegeben) wird zur Erstellung der Kontrollkarte verwendet.
- Der Mittelwert der r%-Werte ergibt die Mittellinie (CL).
- Die Standardabweichung der r%-Werte wurde genutzt, um die Kontrollgrenzen zu bestimmen.



Bemerkungen

In der r%-Karte überschritten zwei Werte (Serie 9 und 17) die Kontrollgrenze. In Serie 17 wurde die Warngrenze und in Serie 9 wurde auch die Eingriffsgrenze überschritten. In Serie 9 war die Wiederholpräzision außer Kontrolle (Kap. 9) und nach der Problembehebung wurden diese Probe und die Messproben neu analysiert (Serie 10).

Beispiel 7: Bestimmung von β -HCH (β -Hexachlorocyclohexan) in biologischem Material mit Gaschromatographie

Probentyp	Regelkarte	Kontrollgrenzen	Mittellinie
ZRM	X-Karte	Zielwert	Zertifizierter Wert

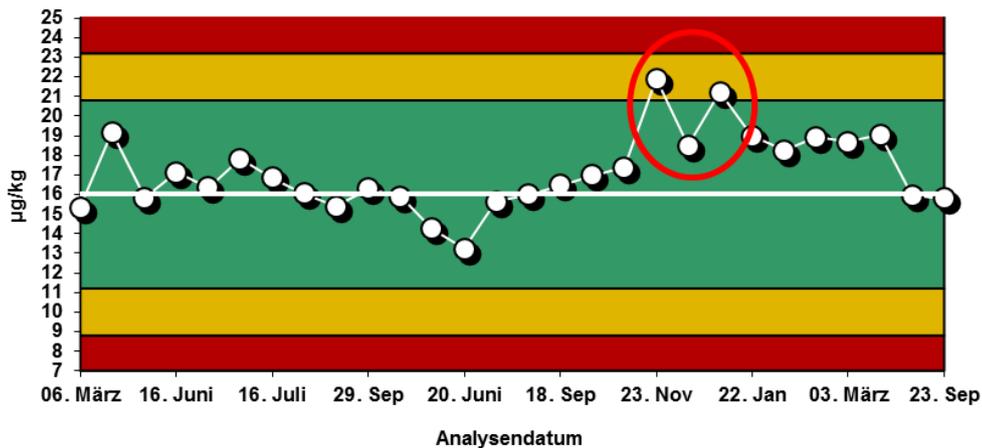
Kabeljau-Leberöl BCR/598 mit β -HCH (16 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

Die Kontrollprobe diente der Analyse von β -HCH in biologischem Material. Die Kontrollprobe wurde einmal in jeder Serie analysiert.

Die X-Karte wurde wie folgt aufgebaut:

- Aus den Einzelergebnissen wurde die X-Karte erstellt.
- Der zertifizierte Wert wurde als Mittellinie (CL) gesetzt.
- Die Zielwert-Standardabweichung von 15 % diente zur Berechnung der Kontrollgrenzen.

X-Karte: β -HCH



Zertifizierter Wert = 16,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$

$$S_{\text{Ziel}} = 0,15 \cdot 16,0 = 2,4 \mu\text{g}/\text{kg}$$

CL: 16,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$

$$\text{WG: } 16,0 \pm 2 \cdot 2,4$$

$$= (16,0 \pm 4,8) \mu\text{g}/\text{kg}$$

(11,2 $\mu\text{g}/\text{l}$ und 20,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

$$\text{EG: } 16,0 \pm 3 \cdot 2,4$$

$$= (16,0 \pm 7,2) \mu\text{g}/\text{kg}$$

(8,8 $\mu\text{g}/\text{l}$ und 23,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

Bemerkungen

Die Ergebnisse weisen einen Trend auf: ab dem September (Messpunkt Nr. 15 in der Grafik) waren 11 Resultate oberhalb der Mittellinie und einmal waren zwei von drei Ergebnissen über der Warngrenze. In dieser Zeit (um den 1. Januar) waren die Analysen außer Kontrolle.

Beispiel 8: Bestimmung von Cu in Wasser mit ICP-OES

Probentyp	Regelkarte	Kontrollgrenzen	Mittellinie
Hausinterner synthetischer Standard	X-Karte und	statistisch ermittelt	Mittelwert
	R-Karte	statistisch ermittelt	Mittlere Spannweite

Hausinterner synthetischer Cu-Standard ($1,00 \pm 0,02$) mg/l: Die Kontrollprobe wurde aus einem handelsüblichen Standard hergestellt und mit HNO_3 konserviert. In jedem Analysendurchlauf wurde die Kontrollprobe zweimal gemessen.

Die X- und R-Karten wurden 2003 aufgestellt. Anhand der ersten 60 Analysendurchläufe wurden die Mittellinie und die Kontrollgrenzen vorläufig festgelegt.

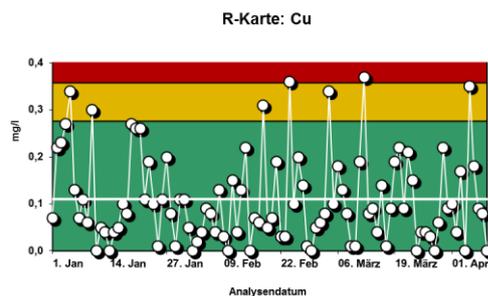
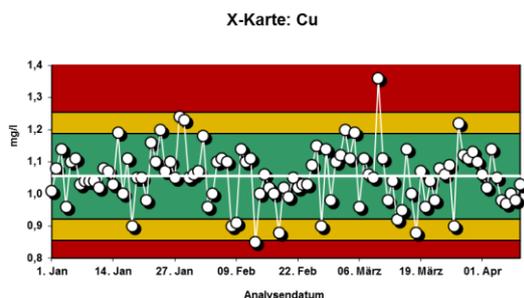
X-Karte:

- Die Mittelwerte für die Kontrollproben in jedem Durchlauf wurden für die grafische Darstellung genutzt.
- Der Mittelwert bildet die Mittellinie (CL).
- Aus der Standardabweichung wurden die Kontrollgrenzen berechnet.

R-Karte:

- Die Spannweite der Doppelbestimmungen (größter minus niedrigster Wert) diente zur Erstellung der Kontrollkarte.
- Die mittlere Spannweite der 60 Analysendurchläufe, die auch für die X-Karte verwendet wurden, diente zur Berechnung der Mittellinie (CL).
- Die Wiederholstandardabweichung (s_r), berechnet aus der mittleren Spannweite, multipliziert mit den Faktoren D_{WG} bzw. D_2 (Kap. 13, Tab. 4), wurde zur Ermittlung der Kontrollgrenzen benutzt.

Die Regelkarten wurden eingeführt und die Analysen fortgesetzt.



$\bar{x} = 1,055 \text{ mg/l}$ und $s = 0,0667 \text{ mg/l}$ CL: $1,055 \text{ mg/l}$ WG: $(1,055 \pm 2 \cdot 0,0667) \text{ mg/l}$ (0,92 und 1,19 mg/l) EG: $(1,055 \pm 3 \cdot 0,0667) \text{ mg/l}$ (0,85 und 1,255 mg/l)	Mittlere Spannweite, $R = 0,11 \text{ mg/l}$ CL: $0,11 \text{ mg/l}$ und $s_r = 0,11/1,128 = 0,0975$ WG: $2,833 \cdot 0,0975 = 0,28 \text{ mg/l}$ EG: $3,686 \cdot 0,0975 = 0,36 \text{ mg/l}$
---	---

Überprüfung der Daten

Jetzt ist es an der Zeit, die Regelkarten zu überprüfen. Wie in Kap. 9 beschrieben, werden die letzten 60 Werte betrachtet. Dies sind die Werte, die seit dem 9. Februar 2004 aufgezeichnet wurden.

Wir zählen, wie häufig die Kontrollwerte **seit** dem 9. Februar außerhalb der Warngrenze waren. In der X-Karte finden wir 3 Fälle, in denen die obere Warngrenze **deutlich** überschritten wurde, einer davon sogar außerhalb der Eingriffsgrenze, und sieben Fälle deutlich unterhalb der unteren Warngrenze. Dies bedeutet, dass insgesamt 10 Mal die Warngrenzen überschritten wurden. Es besteht also Anlass, die vorangegangenen Kontrollgrenzen zu ändern. Auf der R-Karte finden wir 5 Fälle außerhalb der Warngrenze. Dies ist weniger als die erwartete Menge von mehr als 6 Mal, aber wir werden die Grenzen der beiden Kontrollkarten sowieso neu bewerten.

Der Kontrollwert vom 11. März auf der X-Karte war klar außerhalb der oberen Eingriffsgrenze. An diesem Datum wurden die Ergebnisse für die Messproben zurückgewiesen und die Messproben wurden nochmals analysiert. Der Kontrollwert wird insofern als ein Ausreißer betrachtet, da er mehr als 4 Standardabweichungen von der Mittellinie abweicht (siehe auch die Diskussion über Ausreißer in Kap. 10). Dieser Wert wurde daher von der statistischen Bewertung der Daten ausgeschlossen.

Es wird ein neuer Mittelwert und eine neue Standardabweichung aus den letzten 59 Werten für die X-Karte (nur 59, weil der Ausreißer ausgeschlossen wurde) und eine neue mittlere Spannweite aus den letzten 60 Werten für die R-Karte berechnet.

Neuer $\bar{x} = 1,041$ mg/l und neue $s = 0,0834$ mg/l	Neue Spannweite, $R = 0,108$ mg/l
---	-----------------------------------

X-Karte

Wir vergleichen die neue Standardabweichung mit der ursprünglichen mit einem F-Test:

$$s_{\text{neu}}^2 / s_{\text{Original}}^2 = 0,08342 / 0,06672 = 1,563$$

Die s -Werte haben 59 und 58 Freiheitsgrade, da sie auf 60 bzw. 59 Datensätzen basieren.

In Kap. 13, Tab. 13 sind die Werte für 58 oder 59 Freiheitsgrade nicht enthalten, sondern nur für 60. Da der Unterschied zwischen den Werten für 40 oder 60 Freiheitsgrade sehr klein ist, brauchen wir uns um eine Interpolation nicht zu kümmern. Indem wir 60 Freiheitsgrade für f_1 (s_{neu}) und f_2 (s_{Original}) annehmen, ergibt sich ein kritischer Wert von $F = 1,67$. Dieser ist größer als unser berechneter Wert für F (1,563) und deswegen ist s_{neu} nicht signifikant größer als der s_{Original} . Der F-Wert ist aber nahe dem kritischen Wert, wie es für die Anzahl von Überschreitungen der Warngrenzen zu erwarten war (10mal bei 60 Kontrollwerten). Da es aber keine signifikante Änderung ist, empfehlen wir, die Kontrollgrenzen mit **allen** Daten neu zu berechnen. Es ist immer empfehlenswert, Kontrollgrenzen über einen möglichst langen Zeitraum zu ermitteln, vorzugsweise über länger als ein Jahr.

Anschließend wird untersucht, ob sich die Mittellinie wesentlich verändert hat. Dies wird mit einem t-Test überprüft. Die Gleichung aus Kap. 12 ist:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_c} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{(n_1 + n_2)}}$$

In der Gleichung wird s_c verwendet; dies ist die zusammengefasste (gepoolte) Standardabweichung für zwei Datensätze mit dem ursprünglichen und dem neuen Mittelwert. Die Gleichung zur Berechnung von s_c ist auch in Kap. 12 beschrieben:

$$s_c = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2 + \dots + (n_k - 1) \cdot s_k^2}{n_{\text{tot}} - k}} =$$
$$\frac{(60 - 1) \cdot 0,0667^2 + (59 - 1) \cdot 0,0834^2}{(60 + 59 - 2)} = 0,07545 \text{ mg/l}$$

Da s_C jetzt auf beiden Datensätzen basiert, ergeben sich $59 + 58 = 117$ Freiheitsgrade.

$$t = \frac{|1,055 - 1,041|}{0,07545} \cdot \sqrt{\frac{60 \cdot 59}{(60 + 59)}} = 1,012$$

In Kap. 13, Tab. 2 ist der kritische Wert für den t -Test auf einem 95 %igen Vertrauensniveau aufgeführt. Die kritischen Werte für 100 und 120 Freiheitsgrade sind gleich und entsprechen deswegen auch dem für 117 Freiheitsgrade: 1,98. Der berechnete t -Wert in unserem Test ist klein im Vergleich zu dem kritischen Wert und daher gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Mittellinie (ursprünglicher Mittelwert) und dem Mittelwert der letzten 60 Datensätze.

Ursprüngliche, vorläufige X-Karte	Neue X-Karte basierend auf einem längeren Zeitraum
$\bar{X} = 1,055 \text{ mg/l}$ und $s = 0,0667 \text{ mg/l}$	$\bar{X} = 1,052 \text{ mg/l}$ und $s = 0,0822 \text{ mg/l}$
CL: 1,055 mg/l	CL: 1,052 mg/l
WG: $(1,055 \pm 2^* 0,0667) \text{ mg/l}$ (0,92 und 1,19 mg/l)	WG: $(1,052 \pm 2^* 0,0667) \text{ mg/l}$ (0,888 und 1,217 mg/l)
EG: $(1,055 \pm 3^* 0,0667) \text{ mg/l}$ (0,85 und 1,255 mg/l)	EG: $(1,052 \pm 3^* 0,0667) \text{ mg/l}$ (0,806 und 1,300 mg/l)

R-Karte

In der R-Karte ist die Mittellinie gleich der mittleren Spannweite der Originaldaten. Die mittlere Spannweite ist proportional zur Wiederholstandardabweichung (siehe Gleichung 4 in Kap. 12). Wir können daher die Wiederholstandardabweichungen vergleichen, indem wir die mittleren Spannweiten (R) miteinander vergleichen. Wieder wird ein F-Test durchgeführt:

$$F = R_{\text{original}}^2 / R_{\text{neu}}^2 = 0,11^2 / 0,108^2 = 1,037$$

Der kritische Wert von F aus Tab. 3 in Kap. 13 beträgt 1,67 (näheres siehe unter X-Karte). Da dieser Wert größer ist als der berechnete Wert für F , hat sich die Wiederholstandardabweichung – und die Spannweite – nicht signifikant geändert; wir empfehlen, die Kontrollgrenzen basierend auf allen Daten neu zu berechnen. Die Neukalkulation ergab dieselbe mittlere Spannweite, daher ändert sich die R-Karte nicht.

Schlussfolgerung

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich die Streuung und die systematische Messabweichung für die Kontrollproben nicht *signifikant* geändert haben. Aus dem größeren Datensatz ist es möglich, neue und zuverlässigere Kontrollgrenzen basierend auf allen verfügbaren Daten zu berechnen.

Dennoch gibt es eine 5 %ige systematische Messabweichung im Vergleich zum erwarteten Wert der Kontrollprobe, einer Standardlösung im oberen Bereich ($1,00 \text{ mg/l} \pm 0,02 \text{ mg/l}$), und wir würden empfehlen, dies genauer zu untersuchen und das Verfahren so zu ändern, dass diese Abweichung verringert wird.

Beispiel 9: Bestimmung von Zink in Wasserstoffperoxid mit ICP-OES – Blindproben

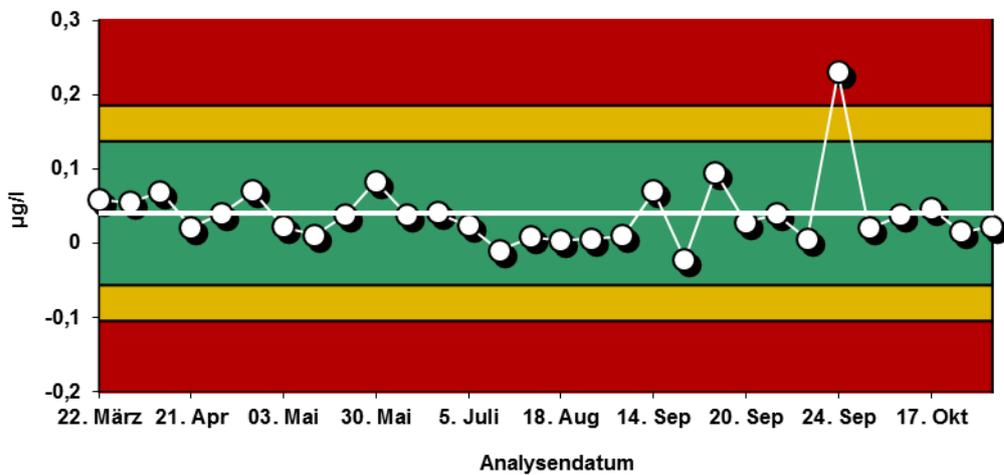
Probentyp	Regelkarte	Kontrollgrenzen	Mittellinie
Blindprobe	X-Karte	statistisch ermittelt	Mittelwert

Blindwert aus hochreinem Wasser. Die Blindwertbestimmung dient zur Kontaminationsüberprüfung. Im Analysenverfahren werden 50 ml H₂O₂ fast bis zur Trockne eingedampft, 0,5 ml Säure hinzugefügt und auf 5 ml verdünnt.

X-Karte

- Der Mittelwert der Ergebnisse wurde als Mittellinie (CL) verwendet.
- Die Standardabweichung wurde zur Berechnung der Kontrollgrenzen benutzt.

X-Karte: Zn in Leerproben



$$\bar{x} = 0,039 \text{ mg/l und } s = 0,045 \text{ mg/l}$$

$$\text{CL: } 0,039 \text{ mg/l}$$

$$\text{WG: } (0,039 \pm 2 * 0,045) \text{ mg/l: } (0,129 \text{ und } -0,051 \text{ mg/l})$$

$$\text{EG: } (0,039 \pm 3 * 0,045) \text{ mg/l: } (0,174 \text{ und } -0,096 \text{ mg/l})$$

Bemerkung

Ein Ergebnis hat am 24. September die Eingriffsgrenze überschritten.

15 Literatur

1. V. B. Jensen, K. Haapala, H. Hovind & Ö. Lindgren. *Handbook of internal quality control in water laboratories*. Copenhagen: Water Quality Institute, 1984 (in Danish)
2. H. Hovind: *Internal Quality Control. Handbook for Water Analysis Laboratories*. Oslo: Norwegian Institute for Water Research, 1986 (in Norwegian)
3. ISO/IEC 17025:2005 – *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*, Geneva: International Organization for Standardization; 2005
4. E. Hund, D. Luc Massart, J. Smeyers-Verbeke. *Operational definition of uncertainty*, TRAC 2001; 20(8):394-406
5. B. Magnusson, T. Naykki, H. Hovind, M. Krysell. *Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty*. NORDTEST report TR 537 (project 1589-02) 2012. Can be obtained from www.nordtest.info under link NT Technical Reports: accessed 2013-06-17
6. Eurachem/CITAC Working Group. *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*. EURACHEM/CITAC Guide, 2nd Internet edition 2000. www.eurachem.org, accessed 2011-11-04H (Anm. d. Übers.: Inzwischen ist die 3. Auflage erschienen)
7. ISO/CD 13530:2005. *Water quality Guide to analytical quality control for water analysis*. Geneva: International Organization for Standardization; 2005. (Anm. d. Übers.: Im Jahr 2009 ist das Dokument als ISO TS 13530 erschienen)
8. European Parliament and the Council of the European Union (1998) Directive 98/83/EC of the European Parliament and of the Council of 3 November 1998
9. A. J. Duncan. *Quality control and industrial statistics*. 5th Edition. Homewood. Illinois: Richard D. Irwin, 1986
10. R. V. Cheeseman & A. L. Wilson (revised by M. J. Gardner). *A manual on analytical quality control for the Water Industry*. Swindon (UK): Water Research Centre; 1989, Publication NS30
11. ISO 8258. *Shewhart Control Charts*. Geneva: International Organization for Standardization; 1991
12. ISO 7870-1. *Control Charts – Part 1: General Guidelines*. Geneva: International Organization for Standardization; 2007.
13. ISO 7873. *Control Charts for arithmetic average with warning limits*. Geneva: International Organization for Standardization; 1993
14. J. N. Miller & J. C. Miller. *Statistics and chemometrics for analytical chemistry*. 6th ed. Harlow: Prentice Hall, 2010
15. W. Funk, V. Dammann, G. Donnevert. Funk W. *Quality assurance in analytical chemistry. Applications in Environmental, Food and Materials Analysis, Biotechnology and Medical Engineering*. 2nd revised Edition. Weinheim: Wiley-VCH, 2006
16. International Vocabulary of Metrology – Basic and General Concepts and Associated Terms, ISO/IEC Guide 99, International Organization for Standardization (ISO)/ International Electrotechnical Commission (IEC), Geneva, 2007 (It is also available as JCGM 200:2008 from www.bipm.org)