

Texte

Texte

01
05

ISSN
0722-186X

Leitlinie zur Methodenvalidierung

**Umwelt
Bundes
Amt** 

Für Mensch und Umwelt



Leitlinie zur Methodenvalidierung

von

Jörg Wellmitz
Dr. Michael Gluschke

Qualitätssicherungsstelle im Bund/Länder-Messprogramm
Nord- und Ostsee (BLMP)

Diese Publikation ist auch als Download unter
<http://www.umweltbundesamt.de>
verfügbar.

Der Herausgeber übernimmt keine Gewähr
für die Richtigkeit, die Genauigkeit und
Vollständigkeit der Angaben sowie für
die Beachtung privater Rechte Dritter.
Die in dem Bericht geäußerten Ansichten
und Meinungen müssen nicht mit denen des
Herausgebers übereinstimmen.

Herausgeber: Umweltbundesamt
Postfach 33 00 22
14191 Berlin
Tel.: 030/8903-0
Telex: 183 756
Telefax: 030/8903 2285
Internet: <http://www.umweltbundesamt.de>

Redaktion: Fachgebiet II 2.5
Jörg Wellnitz

Berlin, Januar 2005

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	3
2.	ZWECK UND DEFINITION DER VALIDIERUNG	3
3.	VORAUSSETZUNGEN	3
4.	DEFINITIONEN	3
5.	GRUNDSÄTZLICHE MÖGLICHKEITEN ZUR ÜBERPRÜFUNG BZW. ERFASSUNG DER VALIDIERUNGSKENNGRÖSSEN	6
6.	VALIDIERUNG VON ANALYSENMETHODEN IM BLMP.....	9
6.1	Richtigkeit.....	10
6.2	Präzision	11
6.3	Spezifität (Selektivität)	12
6.4	Linearität.....	12
6.5	Nachweis- und Bestimmungsgrenze.....	12
6.6	Robustheit	14
6.7	Messunsicherheit	14
	Beispiel 1: Kontrollmessungen eines Referenzmaterials	16
	Beispiel 2: Vergleichsvariationskoeffizient aus Ringversuchen	18
	Anlage 1: Messunsicherheit bei niedrigen Konzentrationen.....	19
	Anlage 2: Zusätzliche Messunsicherheitskomponente.....	20
7.	LITERATUR	21

ANHANG

Beispiel-Validierung mit realen Messwerten "Bestimmung von Chrom, Kupfer, Zink, Nickel und Mangan in Meeressedimenten mittels ICP-Atomemissionsspektrometrie"	I - XXV
---	---------

1 Einleitung

Unverzichtbare Grundlage zur Erfassung und Bewertung des Zustandes der Meeresumwelt im Rahmen nationaler und internationaler Monitoring-Programme sind die Richtigkeit bzw. Vergleichbarkeit der erhobenen Daten. Dies kann nur durch die Einrichtung eines internen Qualitätsmanagementsystems in jedem beteiligten Labor gewährleistet werden. Wichtiger Bestandteil eines solchen Systems ist der Einsatz validierter Analysenmethoden.

Diese Leitlinie gibt Hinweise zur Ermittlung der Kenngrößen, die im Rahmen einer Methodenvalidierung von Bedeutung sind.

2 Zweck und Definition der Validierung

Die Validierung ist die Bestätigung durch Untersuchung und Bereitstellung eines Nachweises, dass die besonderen Anforderungen für einen speziellen beabsichtigten Gebrauch erfüllt werden. [1, 2].

Die systematische Bewertung und Inkraftsetzung eines Analysenverfahrens. Im Rahmen der Validierung werden die Leistungsmerkmale in bezug auf den Anwendungsbereich, die Matrix und die Qualitätsanforderungen der für einen bestimmten Anwendungszweck entwickelten Verfahren festgestellt [3].

Jedes Verfahren (oder Verfahrensvariante) muss als vorläufig eingestuft werden, solange nicht die nötige Validierungsarbeit geleistet wurde [4].

3 Voraussetzungen (nach [5])

- Es liegt eine ausgereifte, bereits optimierte Methode schriftlich vor. (Diese Forderung ist nicht immer realisierbar. In der Praxis sind oft Methodenentwicklung und einzelne Schritte der Validierung miteinander verknüpft [2]).
- Das verwendete Gerät hat eine bekannte und akzeptierte Präzision (Messpräzision).
- Das Personal ist mit der Methode vertraut.
- Die verwendeten Chemikalien sind von guter (und bekannter) Qualität.

4 Definitionen

Genauigkeit: Maß für den Gesamtfehler bei einer Analyse und damit ein Oberbegriff für Richtigkeit und Präzision [3, 6, 7].

Ein Ergebnis ist genau, wenn es frei von zufälligen und systematischen Fehlern ist [2, 5, 8, 9].

(englische Bezeichnung: *accuracy* [6, 8, 10])

- Richtigkeit:** Maß für die Abweichung des Messwertes (bzw. des Mittelwerts mehrerer Messwerte) vom richtigen (wahren) Wert aufgrund eines systematischen Fehlers [3, 5, 6, 7, 8].
(englische Bezeichnung: *trueness, accuracy of the mean*, auch: *bias* für die Größe des systematischen Fehlers [2, 6, 8, 10, 11, 12, 13])
- Präzision:** Die Präzision gibt an, wie stark die Analysenwerte aufgrund zufälliger Fehler streuen [2, 5, 6, 7, 8, 9].
Statistisch wird die Präzision durch die Standardabweichung bzw. den Vertrauensbereich beschrieben [2, 3, 13].
(englische Bezeichnung: *precision* [6, 8, 10])
- Es wird unterschieden zwischen:
- Wiederhol-
präzision:** Präzision unter Wiederholbedingungen (=> Wiederholstandardabweichung); Maß für die Wiederholbarkeit (d.h. dasselbe Verfahren am identischen Untersuchungsobjekt im selben Labor durch denselben Bearbeiter mit derselben Geräteausrüstung in kurzen Zeitabständen) [2, 3, 5, 6, 8, 12, 14].
(englische Bezeichnung: *repeatability* [6, 8, 10])
- Vergleichs-
präzision:** Präzision unter Vergleichsbedingungen (=> Vergleichsstandardabweichung); Maß für die Vergleichbarkeit bzw. Übertragbarkeit (d.h. dasselbe Verfahren am identischen Untersuchungsobjekt in verschiedenen Labors durch verschiedene Bearbeiter mit verschiedenen Geräteausrüstungen, z.B. im Rahmen eines Ringversuchs) [2, 3, 5, 6, 8, 12, 14].
(englische Bezeichnung: *reproducibility* [6, 8, 10])
- weitere Unterscheidungsmöglichkeiten:
- Messpräzision:** Maß für die Schwankungen, die durch das Analysengerät verursacht werden [5].
(englische Bezeichnung (unter Wiederholbedingungen): *repeatability of a measuring instrument* [2])
- Methodenpräzision:** Maß für die zufällige Streuung der Analysenergebnisse über die gesamte Methode [5].
- Linearität:** Konzentrationsbereich, in welchem das Messsignal direkt proportional zur Analytkonzentration ist [2, 5].
(englische Bezeichnung: *linearity*)
- Wiederfindungs-
rate:** Ausbeute der gesamten Methode [5, 15]. Verhältnis zwischen einem gemessenen Wert und einem Referenzwert [15, 16].
(englische Bezeichnung: *recovery*).

- Nachweisgrenze:** Kleinste Konzentration (Menge) eines Analyten in einer Probe, die qualitativ noch erfasst werden kann [5, 12].
Die Nachweisgrenze ist eine Entscheidungsgrenze für das Vorhandensein eines Bestandteils [17].
(englische Bezeichnung: *limit of detection* [10])
- Bestimmungsgrenze:** Kleinste Konzentration (Menge) eines Analyten in einer Probe, die quantitativ bestimmt werden kann [5, 12].
Die Bestimmungsgrenze ist diejenige Konzentration, von der ab die Messung eine vorgegebene Anforderung an die Präzision erfüllt [2, 12, 17], z.B. eine relative Standardabweichung von 33,3 % [7].
(englische Bezeichnung: *limit of determination, limit of quantitation* [10])
- Arbeitsbereich:** Der durch die gewählten Randbedingungen (Kalibrierpunkte, Konzentrationsniveaus usw.) festgelegte und experimentell überprüfte Gültigkeitsbereich einer Methode [5, 13].
Das durch eine Kalibrierung festgelegte Intervall zwischen niedrigster und höchster Massen- bzw. Stoffmengenkonzentration [18].
(englischer Ausdruck: *range*)
- Spezifität:** Anfälligkeit eines Analysenverfahrens gegenüber Störkomponenten [14].
Eine Methode arbeitet spezifisch, wenn sie die zu bestimmende Komponente ohne Verfälschung durch andere in der Probe vorhandene Komponenten erfasst [5].
Fähigkeit eines Analysenverfahrens, nur den gesuchten Analyten zu erfassen, wobei andere anwesende Bestandteile/Merkmale/Matrices in der Probe das Analyseergebnis nicht beeinflussen [2, 3, 12, 19].
siehe auch: *Selektivität* (beide Begriffe werden häufig synonym verwendet [20])
(englischer Ausdruck: *specificity*)
- Selektivität:** Eine Methode ist selektiv, wenn sie verschiedene, nebeneinander zu bestimmende Komponenten (oder verschiedene Zustandsformen, Oxidationsstufen) ohne gegenseitige Störung erfasst [5, 14].
Fähigkeit des Prüfverfahrens, einen oder mehrere verwandte Stoffe bei der Bestimmung hinreichend (d.h. störungsfrei) von anderen Inhaltsstoffen zu unterscheiden [19].
siehe auch: *Spezifität* (beide Begriffe werden häufig synonym verwendet [20])
(englische Bezeichnung: *selectivity*)
- Robustheit:** Relative Unempfindlichkeit eines Analysenverfahrens gegenüber Änderungen der analytischen Rahmenbedingungen [2, 3, 7, 12, 13].
Störanfälligkeit, d.h. eine Methode ist robust, wenn im Laufe einer Analysenserie oder auch durch Änderungen der Testbedingungen (z.B. Raumtemperatur steigt im Laufe des Tages um 5°C) das Endergebnis nicht oder nur unwesentlich verfälscht wird [5].
(englische Bezeichnung: *ruggedness, robustness*).

Messunsicherheit: Die Messunsicherheit oder das Vertrauensintervall gibt an, in welcher Größenordnung das Analysenergebnis schwankt [8, 14]. Dem Messergebnis zugeordneter Parameter, der die Streuung derjenigen Werte kennzeichnet, die vernünftigerweise der Messgröße zugeordnet werden können [21].
(englische Bezeichnung: *uncertainty (of measurement)* [10])

weitere Unterscheidung:

Standardunsicherheit: Unsicherheit eines Messergebnisses, ausgedrückt als eine Standardabweichung [21].

Kombinierte

Standardunsicherheit: Ergebnis einer "Fehlerfortpflanzungsrechnung", d.h. die Wurzel aus einer Summe von Varianzen und Kovarianzen, gewichtet mit den zugehörigen Empfindlichkeiten [21].

Erweiterte Unsicherheit: Das Vielfache einer Standardunsicherheit mit der Funktion eines Vertrauensintervalls (üblicherweise berechnet durch Multiplikation der Standardunsicherheit mit einem Überdeckungsfaktor) [21].

5 Grundsätzliche Möglichkeiten zur Überprüfung bzw. Erfassung der Validierungskenngrößen

Prüfung auf Richtigkeit (bzw. auch der Wiederfindungsrate)

- Vergleich der Analysenergebnisse mit einem Referenz- oder Arbeitsstandard (Soll/Ist-Vergleich)
 - mit einem zertifizierten Referenzmaterial [1, 2, 4, 5, 9, 13, 22]
 - mit mehreren Referenzmaterialien über den dynamischen Arbeitsbereich mittels linearer Regression [11]
 - in allen relevanten Matrices und in verschiedenen Konzentrationen [13, 16]
- Vergleich mit einer unabhängigen, möglichst validierten Methode (über den gesamten Arbeitsbereich) [4, 5, 9, 13, 22]
- Teilnahme an Ringversuchen/Laborvergleichen [1, 9]
- Aufstockverfahren ("Dotieren" bzw. "Spiken" einer Probe) [5, 7, 13, 16]
- "Indirekte Regression" [11], insbesondere, wenn keine Proben mit bekanntem Gehalt zur Verfügung stehen

Ermittlung bzw. Überprüfung der Präzision

- Messpräzision: Mehrfachanalyse (z.B. sechsfach) eines Standards [5]; "within batches" und "between batches" [9]
Die Gesamt-Standardabweichung wird aus der Standardabweichung in der Serie und der Standardabweichung zwischen den Serien durch z.B. Doppelbestimmung (Messung) derselben Probe an mindestens 6 bis 10 verschiedenen Tagen ermittelt [3, 7].

Das Produkt aus Anzahl der Wiederholmessungen pro Tag und Anzahl der Serien, sollte am besten größer als 20 sein, auf keinen Fall jedoch kleiner als 10 [7].

- Methodenpräzision: Mehrfache (z.B. sechsfache) Durchführung der gesamten Analyse, d.h. der Probenvorbereitung und der Messung [5, 14]
- Unterscheidung zwischen Wiederholpräzision (unter Wiederholbedingungen) und Vergleichspräzision (unter Vergleichsbedingungen) [2, 13]
- Für die Ermittlung der Präzision sind reale Proben oder matrixähnliche Referenzmaterialien geeignet, nicht jedoch Standardlösungen [13].
- Die Präzision ist in den meisten Fällen von der Analytkonzentration abhängig [2, 13] und sollte daher bei verschiedenen Konzentrationen untersucht werden, um diesen Zusammenhang zu dokumentieren [2].

Prüfung auf Selektivität (bzw. Spezifität)

- Überprüfung der Richtigkeit: Da Selektivität eine Voraussetzung für Richtigkeit ist, ist eine richtige Methode automatisch auch selektiv [5]
- Vergleich von Analyseergebnissen mit und ohne Matrix [5]
- Systematisch potentielle Störsubstanzen (Interferenzen) zusetzen und dann die Abhängigkeit der Resultate von den Interferenzen untersuchen (*t*-Test) [4, 7, 9, 13]

Überprüfung der Wiederfindungsrate

- Es werden insgesamt drei Lösungen hergestellt und analysiert: (nach [5], siehe auch [2])
Lösung 1: zu V_1 ml Probelösung werden V_2 ml Kalibrierlösung geben, man erhält Messsignal S_1
Lösung 2: zu V_1 ml Probelösung werden V_2 ml Lösungsmittel geben, man erhält Messsignal S_2
Lösung 3: zu V_1 ml Lösungsmittel werden V_2 ml Kalibrierlösung geben, man erhält Messsignal S_3

$$\text{Wiederfindungsrate} \quad W = \frac{S_1 - S_2}{S_3} * 100 [\%] \quad (1)$$

- Einer Probe, die einen sehr geringen Gehalt an Analyt aufweist, wird der Analyt in steigenden Mengen zugesetzt (z.B. 5 Konzentrationen, Doppelbestimmung). Anschließend wird an jeder Teilprobe das Verfahren durchgeführt und ein Vergleich der wiedergefundenen mit den eingesetzten Mengen angestellt (incl. Regressionsrechnung) [4].
- Signifikant vom Sollwert (Referenzmaterial oder addierte Komponenten) abweichende Analyseergebnisse können unter Berücksichtigung der resultierenden Ergebnisunsicherheit korrigiert werden [16].

Prüfung der Linearität

Die Prüfung der Linearität geschieht durch Vergleich der linearen Kalibrierfunktion mit der Kalibrierfunktion 2. Grades. Die Verringerung der Restvarianz, die sich aufgrund der Wahl des Regressionsmodells höherer Ordnung gegenüber dem Modell 1. Ordnung ergibt, wird auf Signifikanz geprüft [18].

Neben der klassischen Auftragung, Signal gegen Konzentration, hat sich die Auftragung des Quotienten aus Signal und Konzentration gegen die Konzentration bewährt; Verdünnungsfehler im untersten Konzentrationsbereich werden leichter erkannt [5, 23].

Der in diesem Zusammenhang oft genannte "Arbeitsbereich" (range) ist der Bereich zwischen der niedrigsten und der höchsten Konzentration des Analyten in der Probe, für den die geforderte Präzision und Genauigkeit bewiesen wurde [5, 9].

Der Arbeitsbereich ist nicht größer, als bei der Validierung in realen Proben nachgewiesen [4], daher muss der Arbeitsbereich auch nicht unbedingt den gesamten Kalibrierbereich umfassen [13].

Ermittlung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze

- Nach DIN 32645: a) Direkte Methode (Leerwertmethode)
b) Indirekte Methode (Kalibriergeradenmethode)
- In der (chromatographischen) Praxis gelten meist das zwei- bis dreifache Rauschen als Nachweisgrenze und das fünf- bzw. neun- bis zehnfache Rauschen als Bestimmungsgrenze [5, 24].
- Nachweisgrenze $x_{LD} = 3 s_0$ Bestimmungsgrenze $x_{LQ} = 9 s_0$
 s_0 = Standardabweichung einer mindestens 10-fachen, ausreißerfreien Bestimmung einer Leerprobe (bzw. Probe mit sehr geringem Analytgehalt), ohne Diskriminierung von Null- oder negativen Ergebnissen [7]
- Ein pragmatischer Vorschlag zur Ermittlung der Bestimmungsgrenze stammt von Eurachem/D: Durch eine Verdünnungsreihe wird die kleinste Konzentration ermittelt, für die der Variationskoeffizient noch tolerierbar ist, z.B. 10%; diese entspricht dann der Bestimmungsgrenze [5, 23].
- Die Wiederfindungsrate einer Konzentration an der Bestimmungsgrenze sollte zwischen 70% und 120% liegen [25].
- Die n -fache Analyse ($n > 3$) einer auf die geschätzte Nachweisgrenze dotierten Leerwertlösung, muss Messsignale erzeugen, deren Mittelwert sich von den Signalen der undotierten Leerwertlösung unterscheidet [26].
- Wenn eine mit der geschätzten Bestimmungsgrenzenkonzentration dotierte Matrix- oder Bezugslösung n -fach ($n > 3$) vermessen wird, darf das Vertrauensintervall der Parallelbestimmungen mit $\alpha = 0,05$ und $k = 3$ nur ein Drittel der Bestimmungsgrenzenkonzentration betragen [26].

Überprüfung der Robustheit

Robustheit = Verfahrensstabilität + Wiederholbarkeit + Vergleichbarkeit [5]

- Vergleich von Messergebnissen zu Beginn und am Ende einer Analysenserie [5], bzw. Trendtest einer Reihe zeitlich aufeinanderfolgender Analysenergebnisse, die einer normalverteilten Grundgesamtheit entstammen [3] (=> Verfahrensstabilität)
- Vergleich von mehreren laborinternen Messergebnissen [5] (=> Wiederholbarkeit)
- Vergleich mit externen Laboratorien (=> Vergleichbarkeit, Übertragbarkeit) [5] am gleichen Probenmaterial (Ringversuch, Laborvergleich) [4, 22]
- Systematische Variation der Einflussparameter [2, 5, 13, 22] (genaue Vorgehensweise in [4])

Schätzung der Messunsicherheit

- Eurachem-Vorschlag "Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement" [27]
Das Prüfverfahren wird in verschiedene Module zerlegt und für jedes eine spezifische Unsicherheit ermittelt bzw. abgeschätzt. Die Gesamtunsicherheit wird entsprechend dem Fehlerfortpflanzungsgesetz berechnet ("Bottom up"-Ansatz).
- Ableitung aus laborinternen Qualitätskontrollmessungen [28, 29, 30]
Die Messunsicherheit kann auch aus realen Analysenergebnissen abgeschätzt werden („Top down“-Ansatz). Hierfür können z. B. die Ergebnisse von Referenzmaterialuntersuchungen herangezogen werden.
- Vergleichsvariationskoeffizient aus Ringversuchen [27, 30]
Zur Abschätzung der Messunsicherheit kann der aus einem Ringversuch erhaltene Vergleichsvariationskoeffizient als relative kombinierte Standardunsicherheit des Verfahrens angenommen werden. Die daraus abgeleitete erweiterte Messunsicherheit des Verfahrens kann bei der Ermittlung der laborinternen Messunsicherheit jedoch nur als Orientierung dienen.

6 Validierung von Analysemethoden im BLMP

Ziel der Validierung ist es, nachzuweisen, dass das Verfahren in der täglichen Praxis die Anforderungen der vorgesehenen analytischen Anwendung erfüllt [31].

Die Validierung der im BLMP eingesetzten Analyseverfahren umfasst die folgenden Kenngrößen:

- Richtigkeit (damit auch gleichzeitig Überprüfung der Spezifität bzw. Selektivität und der Wiederfindungsrate)
- Messpräzision unter Wiederholbedingungen, sowie Methodenpräzision
- Linearität, Arbeitsbereich
- Nachweis- und Bestimmungsgrenze
- Robustheit (je nach Zweck der Methode, nur Überprüfung der Verfahrensstabilität bzw. auch der Übertragbarkeit)
- Messunsicherheit

6.1 Richtigkeit

- Messung von Referenzmaterialien in relevanten Matrices und Konzentrationsbereichen (mindestens zwei verschiedene)
 - Jeweils Doppelbestimmung und 3-fach-Messung, d.h. sechs Messwerte; daraus werden Mittelwert und Standardabweichung berechnet.
 - Die Spanne des zertifizierten Werts muss sich mit der Spanne des Vertrauensbereichs ($P=95\%$) des Mittelwerts überschneiden.

$$VB = \pm \frac{s * t}{\sqrt{N}} \quad (2)$$

$$t(P=95\%; f=5) = 2,571 \quad \Rightarrow \quad VB_{95\%} = \pm s * 1,05$$

- Erfolgreiche Teilnahme (mindestens einmal jährlich) an Ringversuchen zur externen Qualitätssicherung (z.B. QUASIMEME). Kriterien für eine erfolgreiche Teilnahme werden vom Ringversuchsveranstalter vorgegeben (z.B. Z-Score).

Bei Verfahren, die sich bereits in der Routineanwendung befinden, werden vorzugsweise die beiden obengenannten Methoden zur Überprüfung bzw. Sicherstellung der Richtigkeit angewendet.

Während der Entwicklung einer Methode, oder auch wenn geeignete Referenzmaterialien oder Ringversuche nicht zur Verfügung stehen bzw. angeboten werden, kann auch auf folgende andere Verfahren zurückgegriffen werden:

- Prüfung auf additive ($a \neq 0$) oder multiplikative ($b \neq 1$) systematische Fehler mittels "Indirekter Regression" am Referenzmaterial (oder auch realen Proben):

Eine Probe wird in drei Portionen geteilt $p_1 : p_2 : p_3 = 1 : 2 : 1$.

p_3 wird mit einer bekannten Menge x_+ des Analyten versetzt. Die drei Teilproben liefern die Analysenergebnisse x_1 , x_2 und x_3 .

$$a = 2x_1 - x_2 \quad b = \frac{x_3 - x_1}{x_+} \quad (3), (4)$$

z.B. $p_1 = 10$ ml Aufschlusslösung auf 20 ml verdünnt (mit Säuremischung)

$p_2 =$ Original-Aufschlusslösung

$p_3 = 10$ ml Aufschlusslösung unter Zugabe von x_+ (z.B. 100%) auf 20 ml verdünnt

Von jeder Lösung werden m Parallelmessungen durchgeführt (mindestens 3).

Die Zugabe von x_+ könnte auch auf mehreren Niveaus erfolgen, z.B. +50%, +100%, +150% (dann jeweils Einfachmessung).

Mittelwerte aus den Parallelmessungen für a und b mit Standardabweichung bilden und auf signifikante Abweichung prüfen, gegen $t(P=95\%; f)$:

$$t_a = |\bar{a}| \cdot \frac{\sqrt{m}}{s_a} \qquad t_b = (1 - \bar{b}) \cdot \frac{\sqrt{m}}{s_b} \qquad (5), (6)$$

- Vergleich mit unabhängiger, möglichst validierter Methode (z.B. an realen Proben); die Vertrauensbereiche (95%) der Mittelwerte müssen sich überschneiden (siehe auch "Referenzmaterialien")

Die Überprüfung der Richtigkeit sollte in jedem Fall zwei der hier vorgestellten vier Möglichkeiten umfassen.

6.2 Präzision

- Messpräzision: 3-fach-Bestimmung derselben Probe an 6 bis 10 verschiedenen Tagen. Berechnung der Gesamt-Standardabweichung s_t aus den Standardabweichungen in der Serie (s_w) und zwischen den Serien (s_b).

$$s_t = \sqrt{s_w^2 + s_b^2} \qquad (7)$$

$$s_w = \sqrt{\frac{\sum s_j^2}{n}} \qquad s_b = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x}_j - \bar{x}_{ges})^2}{n-1}} \qquad (8), (9)$$

s_j = Standardabweichung einer Tagesserie \bar{x}_j = Mittelwert einer Tagesserie
 \bar{x}_{ges} = Gesamt-Mittelwert aller Tagesserien

- Methodenpräzision: 6-fache Durchführung der gesamten Analyse incl. Probenvorbereitung, Aufschluss etc. am selben Probenmaterial (z.B. Referenzmaterial) innerhalb einer Serie.

$$s_{Meth} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \qquad (10)$$

- Die Kombination von Methodenpräzision und Präzision zwischen den Serien kann näherungsweise als Maß für die Wiederholbarkeit über einen längeren Zeitraum angesehen werden.

$$s_r = \sqrt{s_{Meth}^2 + s_b^2} \qquad (11)$$

In der Routine erfolgt die Erfassung der Wiederholbarkeit durch Kontrollkarten (siehe auch "Robustheit").

Die Präzision hängt im Allgemeinen von der Konzentration der Probe ab; dieser Zusammenhang ist zu dokumentieren.

6.3 Spezifität (Selektivität)

- Indirekt über die Kontrolle der Richtigkeit
 - Vergleich von drei synthetischen Probelösungen:
 - Lösung 1 enthält alle wichtigen Matrixbestandteile in realistischen Konzentrationen (z.B. Fe, Al, Ca, Mg, Na, K)
 - Lösung 2 enthält die Analyten im mittleren Konzentrationsbereich
 - Lösung 3 enthält alle Bestandteile aus Lösungen 1 und 2 (Matrix + Analyten)
- Lösung 1 sollte keine Messwerte deutlich oberhalb der Nachweisgrenzen liefern.
 Lösungen 2 und 3 sollten keine signifikanten Abweichungen aufweisen (Überlappung der Vertrauensbereiche).

6.4 Linearität

- Vergleich der linearen Kalibrierfunktion mit einer Funktion 2. Grades (z.B. Signifikanzprüfung der Verringerung der Restvarianz mittels F -Test bei $P=95\%$).
- Auftragung von Signal/Konzentration gegen Konzentration (mit zusätzlichen Konzentrationen ober- und unterhalb des Arbeitsbereichs, z.B. 80% und 120%). Im linearen Arbeitsbereich sind bis zu 5% Abweichung vom gemittelten Wert erlaubt (siehe Abb. 1).

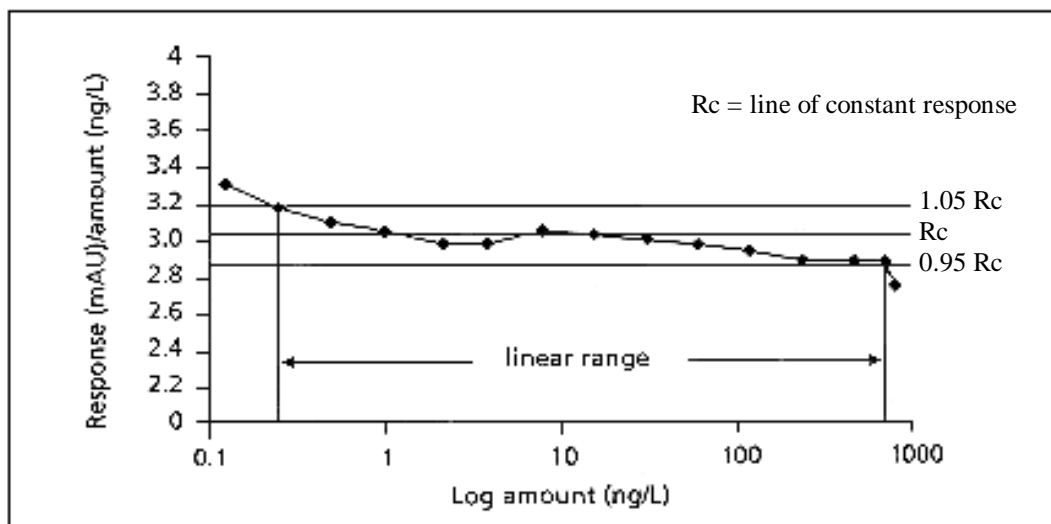


Abb. 1: Graphische Darstellung des linearen Arbeitsbereichs (aus [23])

6.5 Nachweis- und Bestimmungsgrenze

- Kalibriergeradenmethode nach DIN 32645; 10-Punkt-Kalibrierung über eine Dekade, ausgehend von der Konzentration der geschätzten Nachweisgrenze; Varianzhomogenität prüfen; $k = 3$.
- Leerwertmethode nach DIN 32645; 10 x Matrixlösung ohne Analyt messen und daraus die Leerwertstreuung s_L ermitteln.

$$x_{NG} = 3 \cdot s_L / b \qquad x_{BG} = 9 \cdot s_L / b \qquad (12), (13)$$

- x_{BG} bei 10% relativer Standardabweichung (nach EURACHEM, siehe Abb. 2)

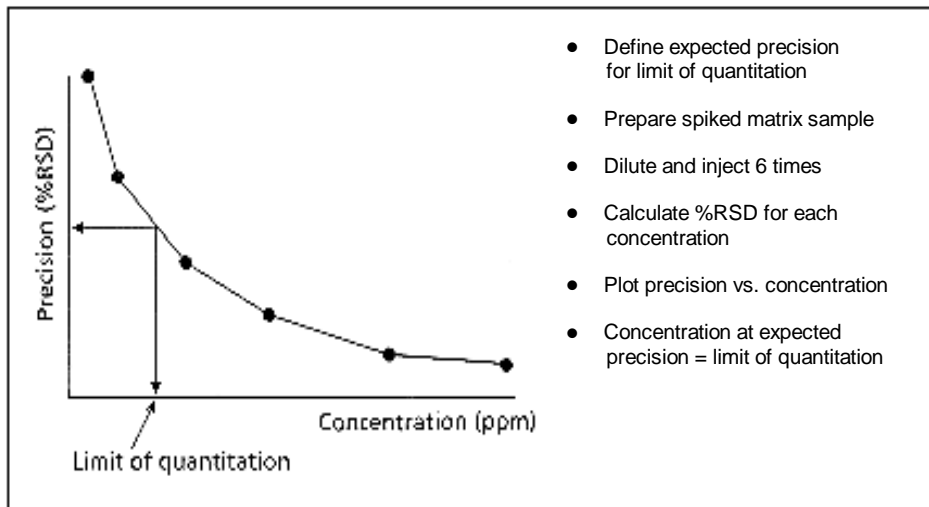


Abb. 2: Bestimmungsgrenze nach der EURACHEM-Methode (aus [23])

- Signal-Rausch-Verhältnis (Vorschlag nach [24])

$$y_{NG} = \bar{y}_{Bl} + 0,58 * N_{P-P} \quad (\hat{=} \bar{y}_{Bl} + 3 * N_{\sigma}) \quad (14)$$

$$y_{BG} = \bar{y}_{Bl} + 1,73 * N_{P-P} \quad (\hat{=} \bar{y}_{Bl} + 9 * N_{\sigma}) \quad (15)$$

\bar{y}_{Bl} = Mittelwert des Blindwert-Rauschens

N_{P-P} = Peak-zu-Peak-Rauschen (Differenz zwischen kleinstem und größten Messsignal des Rauschens in analytfreier Lösung, z.B. im Fenster der doppelten Peakbreite)

N_{σ} = Standardabweichung des Rauschens

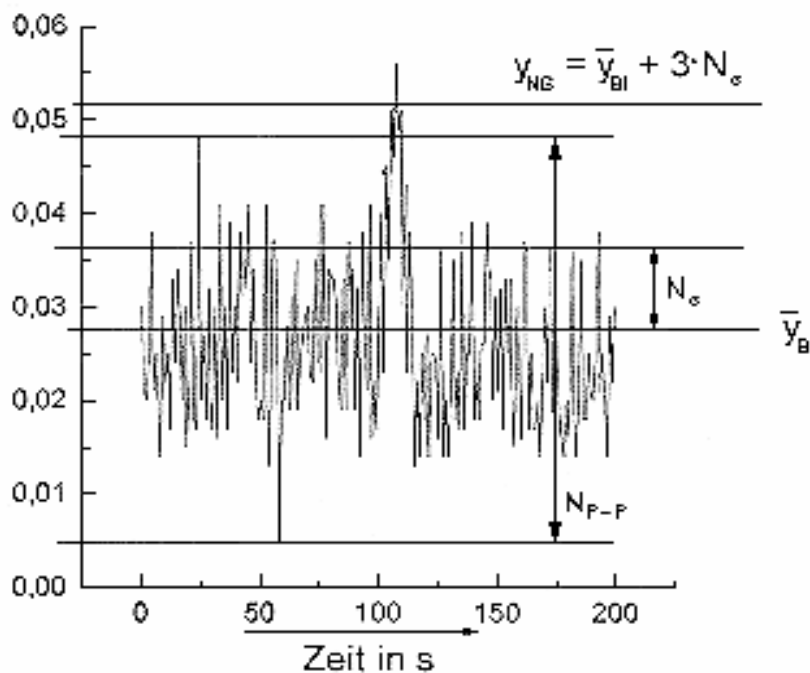


Abb. 3: Messwert an der Nachweisgrenze (aus [24])

6.6 Robustheit

- Verfahrensstabilität: Bestimmung derselben Probe zu Beginn (evtl. Mitte) und Ende einer Messreihe => evtl. Spannweitenkontrollkarte
- Wiederholbarkeit: Messung derselben Probe über einen längeren Zeitraum. Vergleich der ermittelten Werte mit denen der Präzisionsbestimmung bzw. auch Trendtest; in der Routine später durch (Mittelwert-)Kontrollkarten
- Evtl. Variation von Einflussparametern: z.B. Aufschlusstemperatur, Einwaage/Säurevolumen, Aufschlusszeit, Ansaugrate des Messgerätes, Zerstäubergasstrom, Raumtemperatur usw.

6.7 Messunsicherheit

a) Ableitung der Messunsicherheit aus laborinternen Qualitätskontrollmessungen

Die Ermittlung der Messunsicherheit eines Verfahrens kann einerseits aus der rechnerischen Verknüpfung aller relevanten Einflussgrößen auf das Messergebnis erfolgen (sog. „Bottom up“-Ansatz, siehe z. B. EURACHEM Guide [27]), andererseits kann die Messunsicherheit auch aus realen Analyseergebnissen abgeschätzt werden (sog. „Top down“-Ansatz). Hierfür können z. B. die Ergebnisse von Referenzmaterialuntersuchungen, die im Rahmen der laborinternen Qualitätssicherung routinemäßig durchgeführt werden, herangezogen werden.

Im hier betrachteten Fall soll die Messunsicherheit eines Analysenverfahrens aus den Kontrollmessungen eines Referenzmaterials abgeleitet werden. Es wird angenommen, dass die Analysen über einen längeren Zeitraum und über das Gesamtverfahren durchgeführt wurden, so dass alle relevanten Einflussgrößen innerhalb des Labors (ausgehend von der Laborprobe bzw. Analysenprobe, also ohne Probenahme bzw. Homogenisierung/Probenteilung usw.) erfasst werden.

Die Messunsicherheit setzt sich dann rechnerisch aus zwei Komponenten zusammen:

- einem Anteil aus der Präzision des Verfahrens und
- einem Anteil aus der Wiederfindungsrate des Referenzmaterials (Richtigkeit des Verfahrens).

Die Größe beider Komponenten lässt sich relativ schnell aus den Kontrollmessungen herleiten.

Vorher sind jedoch noch einige Voraussetzungen sicherzustellen, damit die nachfolgend dargestellten mathematischen Zusammenhänge angewendet werden können.

Die relative Messunsicherheit des Verfahrens (in %) wird innerhalb des Arbeitsbereichs als konzentrationsunabhängig angenommen; dies dürfte in vielen Fällen gegeben sein, solange der Arbeitsbereich weit genug oberhalb der Nachweisgrenze beginnt.¹

Damit wird weiterhin vorausgesetzt, dass:

- die relative Standardabweichung (*RSD*) für den betrachteten Konzentrationsbereich (Arbeitsbereich) konstant bzw. vergleichbar ist, d. h. die absolute Standardabweichung nimmt proportional mit der Konzentration zu.

¹ Im Bereich niedriger Konzentrationen kann die Annahme, dass die relative Messunsicherheit über den gesamten Arbeitsbereich konstant ist, nicht immer aufrecht erhalten werden. In solchen Fällen ist es sinnvoll, unterhalb einer zu definierenden Konzentration von einer konstanten absoluten Messunsicherheit auszugehen. Nähere Hinweise dazu finden sich in Anlage 1 (Seite 19).

- die relative Unsicherheit der Wiederfindung $u(\bar{R}_m)_{rel}$ unabhängig von der Konzentration ist, also z. B. konstant 5 % des jeweiligen Analytgehalts beträgt.

Anmerkung: Falls diese Annahmen nicht zutreffen, sind veränderte mathematische Vorgehensweisen zu verwenden, die den speziellen Gegebenheiten gerecht werden. Ausführliche Hinweise finden sich in [28].

Unter den genannten Voraussetzungen ergibt sich die relative kombinierte Standardunsicherheit $u_c(y)$ des Verfahrens aus:

$$u_c(y) = \sqrt{RSD^2 + u(\bar{R}_m)_{rel}^2} \quad (16)$$

Die relative Standardabweichung RSD berechnet sich aus:

$$RSD = \frac{s_{obs}}{\bar{C}_{obs}} \quad (17)$$

s_{obs} = Standardabweichung der Kontrollmessungen

\bar{C}_{obs} = Mittelwert der Kontrollmessungen

Die relative Unsicherheit der Wiederfindung $u(\bar{R}_m)_{rel}$ ergibt sich aus:

$$u(\bar{R}_m)_{rel} = \frac{u(\bar{R}_m)}{\bar{R}_m} = \sqrt{\left(\frac{s_{obs}^2}{n * \bar{C}_{obs}^2}\right) + \left(\frac{u(C_{CRM})}{C_{CRM}}\right)^2} \quad (18)$$

C_{CRM} = Zertifizierter Gehalt des Analyten im Referenzmaterial

$u(C_{CRM})$ = Standardunsicherheit des zertifizierten Gehalts des Analyten

n = Anzahl der Kontrollmessungen (optimal ca. 20 bis 30, minimal ca. 10)

mit der relativen Wiederfindung \bar{R}_m :

$$\bar{R}_m = \frac{\bar{C}_{obs}}{C_{CRM}} \quad (19)$$

wobei vorausgesetzt wird, dass \bar{R}_m nicht signifikant von 1 abweicht.

$$\Rightarrow \quad t\text{-Test mit:} \quad t = \frac{|1 - \bar{R}_m|}{u(\bar{R}_m)} \quad (20)$$

und Entscheidungsgrenze $t_{krit} = 2$

Falls dies nicht gegeben ist, finden sich nähere Hinweise in Anlage 2 (Seite 20) und [28].

Die relative erweiterte Unsicherheit $U(y)$ ergibt sich aus der Multiplikation der relativen kombinierten Standardunsicherheit $u_c(y)$ (siehe Gl. 16) mit dem Erweiterungsfaktor k ; wenn keine gewichtigen Gründe dagegen sprechen, beträgt $k = 2$:

$$U(y) = k * u_c(y) = 2 * u_c(y) \quad (21)$$

Die so errechnete relative erweiterte Unsicherheit $U(y)$ wird mit dem jeweiligen Analysenwert multipliziert und dann in folgender Form angegeben:

„(Ergebnis): $x \pm U$ [Einheiten]

Die angegebene Unsicherheit ist eine erweiterte Unsicherheit, die unter Verwendung eines Erweiterungsfaktors von 2 (dies ergibt ein Vertrauensniveau von ca. 95 %) berechnet wurde.“ [27]

b) Vergleichsvariationskoeffizient aus Ringversuchen

Es ist möglich den Vergleichsvariationskoeffizienten CV_R (entspricht der relativen Vergleichsstandardabweichung) aus einem Ringversuch für das Messunsicherheitsbudget eines Labors heranzuziehen, wenn die interne Wiederholstandardabweichung des betreffenden Labors mit der des Ringversuchs vergleichbar ist. Dies zeigt an, dass die Methodenpräzision in diesem bestimmten Labor ähnlich der aus den Labors ist, die an dem Ringversuch teilnahmen [27].

Zur Abschätzung der Messunsicherheit wird der aus dem Ringversuch erhaltene Vergleichsvariationskoeffizient CV_R als relative kombinierte Standardunsicherheit des Verfahrens angenommen und mit $k = 2$ multipliziert.

Die daraus abgeleitete erweiterte Messunsicherheit $U(y)$ des Verfahrens kann bei der Ermittlung der laborinternen Messunsicherheit jedoch nur als Orientierung dienen und die Abschätzung der eigenen Messunsicherheit aus laborinternen Daten (z.B. aus Kontrollkarten) nicht ersetzen.

Beispiel 1: Ableitung der Messunsicherheit aus Kontrollmessungen eines Referenzmaterials

Bei der Bestimmung von Phosphat in Meerwasserproben, wurden im Rahmen der laborinternen Qualitätssicherung über einen Zeitraum von ca. drei Monaten 30 Kontrollmessungen an einem zertifizierten Referenzmaterial vorgenommen.

Die Messungen an diesem matrixähnlichen Material werden als repräsentativ für den Arbeitsbereich des Verfahrens angenommen.

Der zertifizierte Gehalt für Phosphat beträgt $2,43 \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$. Laut Herstellerangabe wurde der Vertrauensbereich des Materials aus der dreifachen Vergleichsstandardabweichung des Zertifizierungsringversuchs ermittelt.

Für das Beispiel ergibt sich somit eine Standardunsicherheit von $0,41 / 3 = 0,14 \mu\text{mol/l}$.

Anmerkung: Wenn ein Vertrauensbereich mit einem Vertrauensniveau (in der Form $\pm a$ bei $p\%$) angegeben ist, dann ist der Wert a durch den entsprechenden z -Wert der Normalverteilung für dieses Vertrauensniveau zu teilen, um die Standardabweichung zu erhalten. In den Standardtabellen für die Normalverteilung wird ein 95 %iges Vertrauensintervall mit einem z -Wert von $1,96\sigma$ berechnet [27], ein 99 %iges mit $z = 2,58\sigma$ und ein 99,9 %iges Vertrauensintervall mit $z = 3,29\sigma$.

<i>Zertifizierter Gehalt des Analyten im Referenzmaterial</i>	$C_{CRM} = 2,43 \mu\text{mol/l}$
<i>Standardunsicherheit des zertifizierten Gehalts des Analyten</i>	$u(C_{CRM}) = 0,14 \mu\text{mol/l}$

Aus den Kontrollmessungen lassen sich direkt folgende Größen ermitteln:

<i>Mittelwert der Kontrollmessungen</i>	$\bar{C}_{obs} = 2,34 \mu\text{mol/l}$
<i>Standardabweichung der Kontrollmessungen</i>	$s_{obs} = 0,12 \mu\text{mol/l}$

Daraus ergeben sich:

$$\text{Relative Standardabweichung } RSD = \frac{s_{obs}}{\bar{C}_{obs}} = \frac{0,12 \mu\text{mol/l}}{2,34 \mu\text{mol/l}} = 0,051$$

$$\text{Relative Wiederfindung } \bar{R}_m = \frac{\bar{C}_{obs}}{C_{CRM}} = \frac{2,34 \mu\text{mol/l}}{2,43 \mu\text{mol/l}} = 0,963$$

Relative Unsicherheit der Wiederfindung:

$$u(\bar{R}_m)_{rel} = \frac{u(\bar{R}_m)}{\bar{R}_m} = \sqrt{\left(\frac{s_{obs}^2}{n * \bar{C}_{obs}^2}\right) + \left(\frac{u(C_{CRM})}{C_{CRM}}\right)^2} = \sqrt{\left(\frac{0,12^2}{30 * 2,34^2}\right) + \left(\frac{0,14}{2,43}\right)^2} = 0,058$$

t-Test auf signifikante Abweichung der Wiederfindung von 1:

$$t = \frac{|1 - \bar{R}_m|}{u(\bar{R}_m)} = \frac{1 - 0,963}{0,056} = 0,661$$

Wenn *t* kleiner ist als die gewählte Entscheidungsgrenze $t_{krit} = 2$, wird eine nicht signifikante Abweichung von 1 angenommen.

0,661 ist kleiner als $t_{krit} = 2$, damit liegt keine signifikante Abweichung der Wiederfindung von 1 vor.

Die relative kombinierte Standardunsicherheit $u_c(\text{Phos})$ ergibt sich dann aus:

$$u_c(\text{Phos}) = \sqrt{RSD^2 + u(\bar{R}_m)_{rel}^2} = \sqrt{0,051^2 + 0,058^2} = 0,077$$

Mit $k = 2$ beträgt die relative erweiterte Unsicherheit $U(\text{Phos})$:

$$U(\text{Phos}) = k * u_c(\text{Phos}) = 2 * 0,077 = 0,154$$

Ergebnis: Die relative erweiterte Unsicherheit $U(\text{Phos})$ bei der Bestimmung von Phosphat in Meerwasserproben beträgt innerhalb des Arbeitsbereichs 0,154 bzw. 15,4 %.

Für ein Analysenergebnis von 10,0 $\mu\text{mol/l}$ bedeutet das:

„Phosphat-Gehalt: 10,0 \pm 1,5 $\mu\text{mol/l}$ “

Die angegebene Unsicherheit ist eine erweiterte Unsicherheit, die unter Verwendung eines Erweiterungsfaktors von 2 (dies ergibt ein Vertrauensniveau von ca. 95 %) berechnet wurde.“

Beispiel 2: Vergleichsvariationskoeffizient aus Ringversuchen

Die QUASIMEME-Ringversuche für Phosphat in Meerwasserproben für das Jahr 2001 erbrachten folgende Ergebnisse:

Between Lab CV	Assigned value
4,67 / 4,47 / 6,30 %	9,71 / 13,08 / 1,88 $\mu\text{mol/l}$

Daraus berechnet sich eine gemittelte Vergleichspräzision für die Ringversuche von:

$$CV_{\text{Phosphat}} = \sum x_i / n = (4,67 + 4,47 + 6,30) / 3 = 5,1 \%$$

Mit $k = 2$ ergibt sich eine erweiterte Messunsicherheit von:

$$U_{\text{Phosphat}} = 10,2 \%$$

Dies bedeutet eine zufriedenstellende Übereinstimmung mit der aus internen Qualitätskontrollmessungen abgeleiteten Messunsicherheit $U(\text{Phos})$ von 15,4 %.

Anlage 1

Übergang zu konstanter absoluter Messunsicherheit bei niedrigen Konzentrationen (siehe auch [30])

Da die relative Messunsicherheit bei sehr niedrigen Konzentrationen (im Bereich der Bestimmungsgrenze) stark ansteigt, kann die Annahme, dass diese über den gesamten Arbeitsbereich konstant ist, in einigen Fällen unzutreffend sein. Es ist dann unterhalb einer zu definierenden Grenze (z.B. dreifache Bestimmungsgrenze des Verfahrens oder Konzentration des verwendeten Referenzmaterials) von einer konstanten absoluten Messunsicherheit auszugehen. Dies führt zu einem Anstieg der relativen Messunsicherheit und verhindert eine Unterschätzung der Messunsicherheit bei niedrigen Konzentrationen. Die nachfolgenden Grafiken veranschaulichen die Zusammenhänge.

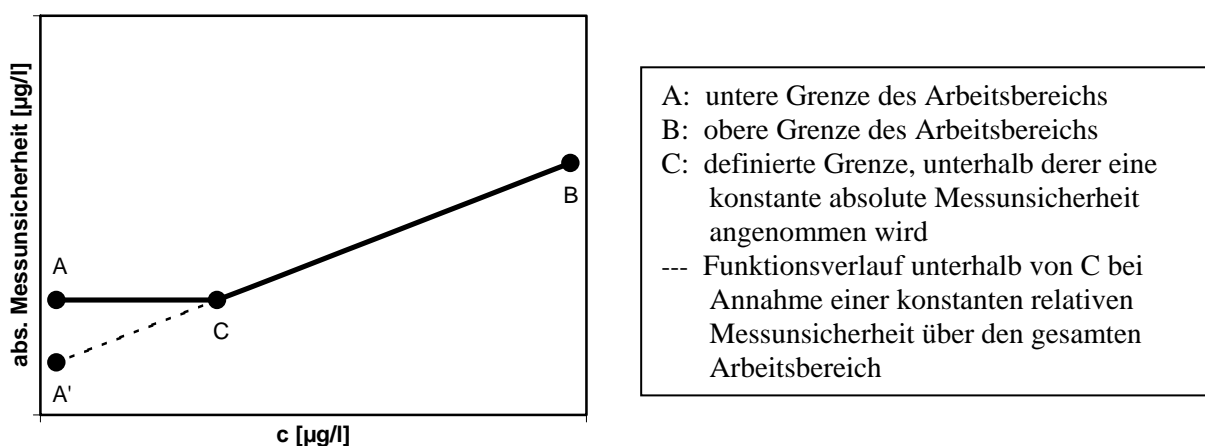


Abb. 4: Darstellung der absoluten Messunsicherheit in Abhängigkeit von der Analytkonzentration

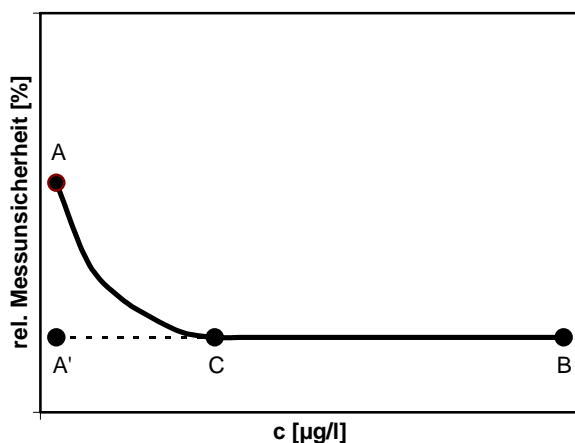


Abb. 5: Darstellung der relativen Messunsicherheit in Abhängigkeit von der Analytkonzentration

Beispiel:

Bei der Analyse von Nickel in Meerwasserproben beträgt die Bestimmungsgrenze 5 µg/l. Der Arbeitsbereich für den das Verfahren eingesetzt werden soll, liegt zwischen 5 und 100 µg/l. Durch regelmäßige Messung eines zertifizierten Referenzmaterials mit einem Gehalt von 75±3 µg/l Nickel, wurde eine relative erweiterte Messunsicherheit von 15 % ermittelt.

Da der Arbeitsbereich des Verfahrens bereits an der Bestimmungsgrenze beginnt und kein Referenzmaterial für diesen niedrigen Konzentrationsbereich vorliegt, wird entschieden, für den Bereich unterhalb von 15 µg/l Ni (dreifache Bestimmungsgrenze) eine konstante absolute Messunsicherheit anzunehmen. Es ergeben sich folgende Messunsicherheiten für Proben mit bestimmten Nickel-Gehalten:

<u>Probengehalt Nickel</u>	<u>Messunsicherheit</u>
100 µg/l	15 % ⇒ ± 15 µg/l
50 µg/l	15 % ⇒ ± 7,5 µg/l
20 µg/l	15 % ⇒ ± 3,0 µg/l
15 µg/l	15 % ⇒ ± 2,3 µg/l
12 µg/l	± 2,3 µg/l (19 %)
10 µg/l	± 2,3 µg/l (23 %)
5 µg/l	± 2,3 µg/l (46 %)

Anlage 2Einführung einer zusätzlichen Messunsicherheitskomponente bei signifikanter Abweichung der Wiederfindung von 1

In Fällen, bei denen die Wiederfindung \bar{R}_m signifikant von 1 abweicht (t -Test mit Ergebnis: $t \geq t_{krit}$), wird eine zusätzliche Komponente in die Berechnung der Messunsicherheit eingeführt.²

$$\text{Statt } u_c(y) = \sqrt{RSD^2 + u(\bar{R}_m)_{rel}^2} \quad (16)$$

$$\text{gilt dann: } u_c(y) = \sqrt{RSD^2 + u(\bar{R}_m)_{rel}^2 + \Delta^2} \quad (22)$$

wobei Δ die *relative Abweichung vom Referenzwert* darstellt:

$$\Delta = \frac{\bar{C}_{obs} - C_{CRM}}{C_{CRM}} \quad (23)$$

² Eine signifikante Abweichung der Wiederfindung von 1 sollte zu einer Überprüfung des Verfahrens führen, um den systematischen Einfluss nach Möglichkeit aufzuspüren und zu beseitigen. Wenn jedoch z.B. die Standardunsicherheit des zertifizierten Gehalts des Referenzmaterials sehr klein ist, können signifikante Unterschiede im t -Test selbst bei Wiederfindungen nahe 1 auftreten.

7 Literatur

- [1] DIN EN ISO 17025, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien* (2000)
- [2] EURACHEM Guide, *The Fitness for Purpose of Analytical Methods - A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics* (1998)
- [3] DEV A0-2, *Strategien für die Wasseranalytik: Verfahrensentwicklung, Validierung und Qualitätssicherung in der Routine* (1997)
- [4] W. Wegscheider, *Validierung analytischer Verfahren*, in: H. Günzler (Hrsg.), *Akkreditierung und Qualitätssicherung in der Analytischen Chemie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1994)
- [5] S. Kromidas, R. Klinkner, R. Mertens, *Methodenvalidierung im analytischen Labor*, Nachr. Chem. Tech. Lab. 43: 669 - 676 (1995)
- [6] ISO 5725-1, *Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Meßverfahren und Meßergebnissen - Teil 1: Allgemeine Grundlagen und Begriffe* (1997)
Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results - Part 1: General Principles and Definitions (ISO 5725-1: 1994)
- [7] ISO/WD 13530, *Water Quality - Guide to Analytical Quality Control for Water Analysis* (2003)
- [8] DIN 55350 Teil 13, *Begriffe der Qualitätssicherung und Statistik; Begriffe zur Genauigkeit von Ermittlungsverfahren und Ermittlungsergebnissen* (1987)
- [9] Report of the ICES/HELCOM Steering Group on Quality Assurance of Chemical Measurements in the Baltic Sea; ICES CM 1997/E:2 (Feb. 1997)
- [10] J. Fleming, B. Neidhart, C. Tausch, W. Wegscheider, *Glossary of Analytical Terms*, Accred. Qual. Assur. 1: 41 - 43 (1996) und Fortsetzungen
- [11] K. Doerffel, *Assuring Trueness of Analytical Results*, Fresenius J. Anal. Chem. 348: 183 - 187 (1994)
- [12] AOAC/FAO/IAEA/IUPAC, *Guidelines for Single-laboratory Validation of Analytical Methods for Trace-level Concentrations of Organic Chemicals*
- [13] IUPAC Technical Report, *Harmonized Guidelines for Single-laboratory Validation of Methods of Analysis*, Pure Appl. Chem. 74: 835 - 855 (2002)
- [14] H. Laska, M. Berger, *Validierung von Analysenmethoden*, Labor 2000: 104 - 107
- [15] IUPAC Recommendations, *Use of the Terms "Recovery" and "Apparent Recovery" in Analytical Procedures*, Pure Appl. Chem. 74: 2201 - 2205 (2002)

- [16] IUPAC Technical Report, *Harmonised Guidelines for the Use of Recovery Information in Analytical Measurement*, Pure Appl. Chem. 71: 337 - 348 (1999)
- [17] DIN 32645, *Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze* (1994)
- [18] DIN 38402 Teil 51 (DEV A51), *Kalibrierung von Analysenverfahren* (1986)
- [19] DACH Technische Mitteilungen Nummer 2, *Validierung im Prüfwesen - Hinweise für Prüflaboratorien und Begutachter* (1995)
- [20] IUPAC Recommendations, *Selectivity in Analytical Chemistry*, Pure Appl. Chem. 73: 1381 - 1386 (2001)
- [21] ISO, *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM)* (1995)
- [22] J.S. Morkowski, *Validation in Testing*, EUROLAB Workshop on Validation of Testing and Analytical Procedures; Stuttgart, 15./16. Sept. 1994
- [23] L. Huber, *Validation of Analytical Methods: Review and Strategy*, LC-GC International, February 1998, 96-105,
- [24] G. Lieck, *Nachweisgrenze und Rauschen*, LaborPraxis, Juni 1998, 62-67
- [25] J. Vogelsang, J. Hädrich, *Limits of Detection, Identification and Determination: A Statistical Approach for Practitioners*, Accred. Qual. Assur. 3: 242-255 (1998)
- [26] LAWA AQS-Merkblatt A-7, *Kalibrierung, Auswertung, Ergebnisangabe* (2001)
- [27] EURACHEM / CITAC Leitfaden, *Ermittlung der Messunsicherheit bei analytischen Messungen* (2003); *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement* (1999)
- [28] V.J. Barwick, S.L.R. Ellison (VAM Project), *Protocol for Uncertainty Evaluation from Validation Data* (2000)
- [29] NORDTEST Report TR 537, *Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories* (2004)
- [30] W. Hässelbarth, *BAM-Leitfaden zur Ermittlung von Messunsicherheiten bei quantitativen Prüfergebnissen* (2004)
- [31] DIN NAW IW1, *Basisvalidierung genormter Verfahren zur Wasser-, Abwasser- und Schlammuntersuchung* (1996)

Anhang

Beispiel-Validierung mit realen Messwerten

"Bestimmung von Chrom, Kupfer, Zink, Nickel und Mangan in Meeressedimenten mittels ICP-Atomemissionsspektrometrie"

Durchgeführt am Umweltbundesamt (FG II 2.5, Labor für Wasseranalytik)
mit einem Atomemissionsspektrometer "Perkin-Elmer Plasma 400"

	Seite
A1. Auswahl von Referenzmaterialien	II
A2. Überprüfung der Richtigkeit	
- Messung von Referenzmaterialien	II
- Vergleich mit AAS	IV
- Indirekte Regression	IV
A3. Ermittlung der Präzision	IV
A4. Überprüfung der Spezifität	V
A5. Überprüfung der Linearität	V
A6. Ermittlung der Nachweis-/Bestimmungsgrenzen	VI
A7. Tabellen	VII - XXV

A1. Auswahl von Referenzmaterialien

Anhand der Angaben aus dem BLMP 12-Jahresbericht (1980 - 1991) wurden die zu erwartenden Konzentrationen für die interessierenden Elemente in Meeres-Sedimenten ermittelt (Aluminium, Eisen und Calcium finden als Matrixelemente z.B. für eine Normierung der Schwermetallgehalte Beachtung, obwohl keine Angaben aus dem BLMP vorliegen). Aus den zur Zeit verfügbaren matrixähnlichen Referenzmaterialien wurden SRM 1646a (NIST "Estuarine Sediment"), MESS-2 (NRCC "Marine Sediment") und SRM 2704 (NIST "Buffalo River Sediment") ausgewählt, die relativ gut den üblichen Konzentrationsbereich im BLMP abdecken (siehe Tabelle Seite VII).

A2. Überprüfung der Richtigkeit

A2.1 Messung von Referenzmaterialien

Die ausgewählten Referenzmaterialien wurden jeweils einem Salpetersäure-Mikrowellenaufschluss unterzogen (1 g Substanz + 10 ml konz. HNO_3 + 10 ml dest. H_2O ; 25 min. bei 160°C ; + 10 mg/l Scandium (Interner Standard); auf 50 ml aufgefüllt; filtriert).

Dieser Aufschluss entspricht nicht den bei der Zertifizierung eingesetzten (i.d.R. Gesamt-Verfahren, z.B. Röntgenfluoreszenz, HF-Aufschlüsse) und führt im Vergleich zu diesen Verfahren zu mehr oder weniger deutlichen Minderbefunden. Das bedeutet, dass bei diesem Validierungsvorgang lediglich das Messverfahren ICP validiert wird, ohne Berücksichtigung des Aufschlusses.

Von jedem Referenzmaterial wurden zwei Parallelproben aufgeschlüsselt und diese jeweils dreimal vermessen. Die folgenden Grafiken (Abb. 1) zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchungen, wobei jeweils der Mittelwert (Säule) und der 95%-Vertrauensbereich dargestellt ist. Die genauen Ergebnisse finden sich in den Tabellen Seite VIII bis X.

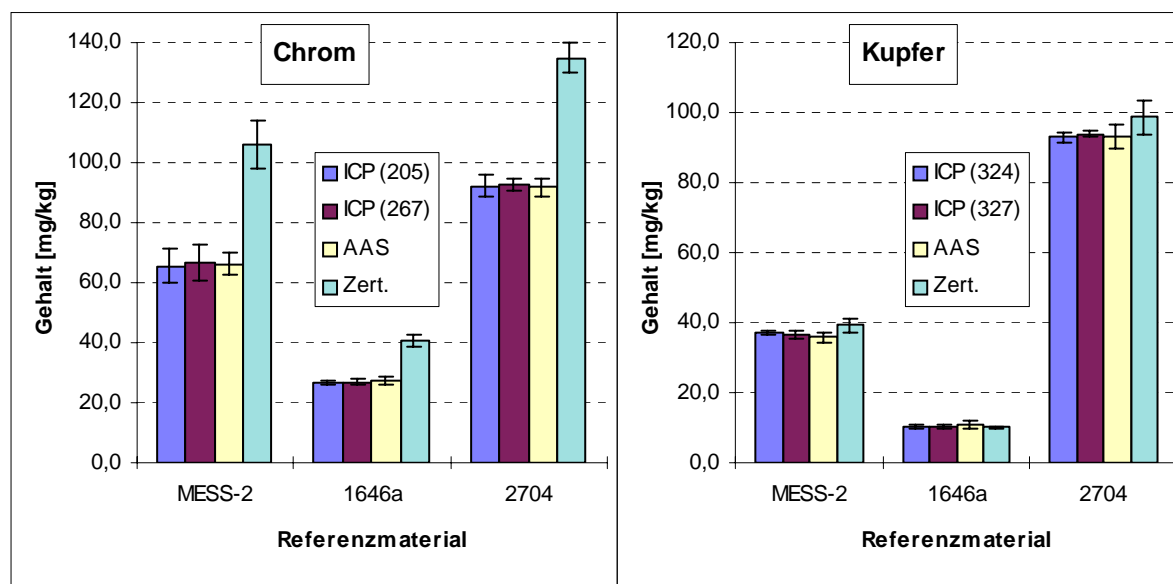


Abb. 1: Vergleich der zertifizierten Schwermetallgehalte mit denen der ICP- und AAS-Messungen

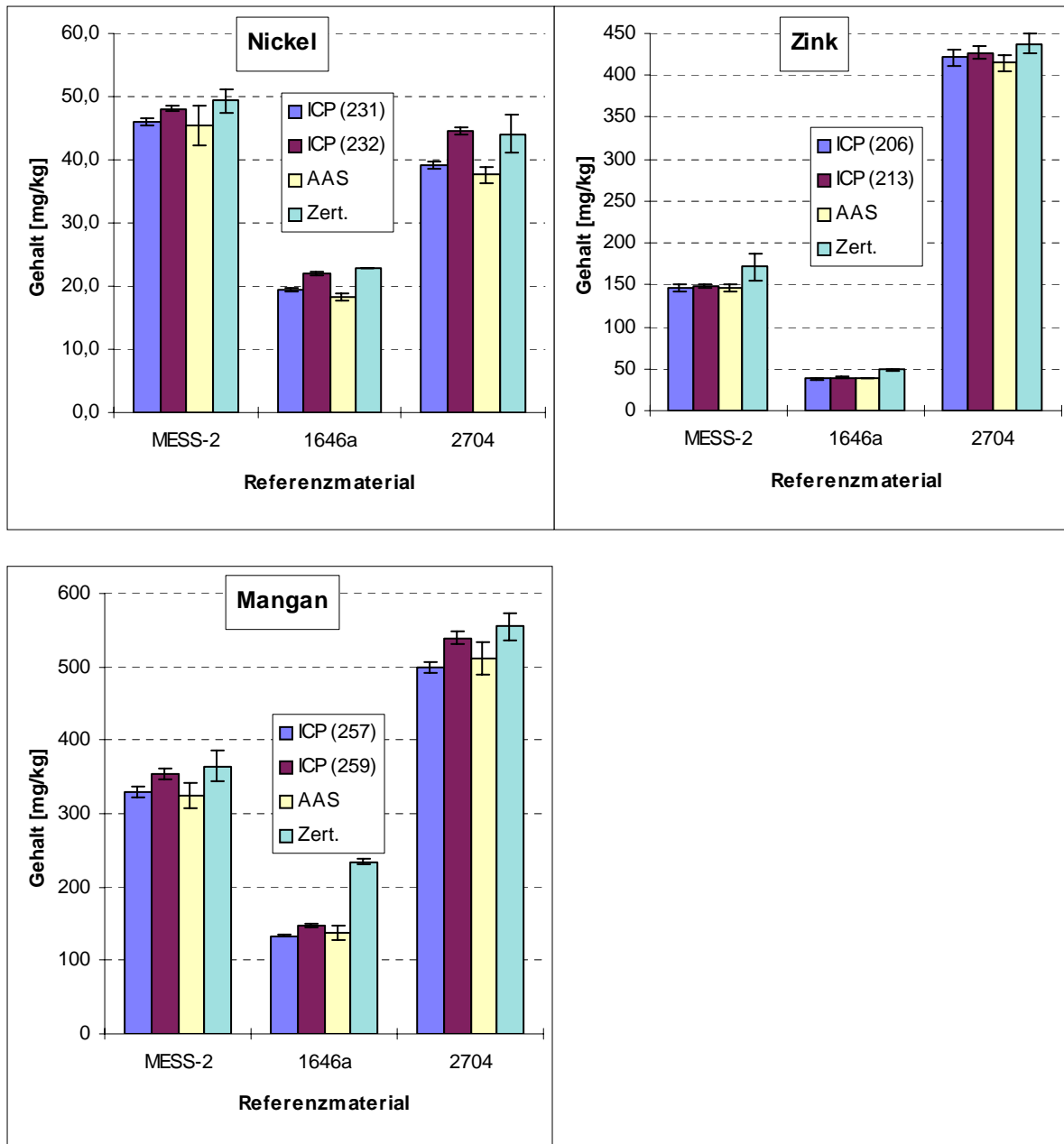


Abb. 1: Vergleich der zertifizierten Schwermetallgehalte mit denen der ICP- und AAS-Messungen

Beim Chrom zeigen sich die deutlichsten Abweichungen von den zertifizierten Werten. Die Kupferwerte liegen dagegen noch knapp innerhalb der Vertrauensbereiche der Referenzmaterialien.

Beim Nickel führt die Emissionslinie 232 nm durch eine spektrale Interferenz des Eisens zu etwas überhöhten Werten (siehe auch A4. "Spezifität"). Die Vertrauensbereiche der ungestörten Linie bei 231 nm überlappen sich dagegen nicht mit denen der Referenzmaterialien.

Ähnliches gilt auch für das Mangan; die Emissionslinie bei 259 nm weist ebenfalls eine spektrale Interferenz durch Eisen auf und führt daher zu etwas höheren Werten als die ungestörte Linie bei 257 nm (siehe auch A4. "Spezifität").

Wie nicht anders zu erwarten, kann für die Mehrzahl der Elemente der verwendete Aufschluss nicht zur Ermittlung von Totalgehalten herangezogen werden.

A2.2 Vergleich mit der unabhängigen Messmethode Atomabsorptionsspektrometrie (AAS)

Die Vergleichsmessungen mit der unabhängigen Bestimmungsmethode AAS (siehe Tabelle Seite XI) bestätigen, dass die Minderbefunde bei einigen Elementen nicht im Messverfahren ICP begründet liegen, sondern wie bereits angenommen im Aufschluss, welcher die interessierenden Elemente nur zu einem mehr oder weniger großen Anteil in Lösung bringen konnte.

In allen Fällen überlappen sich die Vertrauensbänder der AAS-Messungen mit denen der maßgeblichen (d.h. nicht spektral gestörten) Emissionslinien der ICP-Messungen (siehe Grafiken in Abb. 1), deren Richtigkeit damit untermauert wird.

Einzige Ausnahme ist das Element Nickel im Referenzmaterial 1646a; hier verfehlen sich die 95%-Vertrauensbereiche der AAS-Messung und der Emissionslinie 231 nm knapp.

A2.3 Indirekte Regression

Von jedem der drei Referenzmaterialien wurde die Original-Aufschlusslösung (x_2) jeweils dreimal vermessen, sowie drei im Verhältnis 1:1 verdünnte Aufschlusslösungen (x_1) jeweils einmal. Die verdünnte Lösung x_1 wurde außerdem mit drei verschiedenen Konzentrationen aufgestockt, die jeweils etwa 50%, 100% bzw. 150% der Ausgangskonzentration in x_1 entsprechen (x_{31} , x_{32} , x_{33}). Aus diesen Messungen wurden jeweils drei Werte für a (in den Tabellen ist nur der Mittelwert von a aufgeführt) und aus den Aufstockungen drei Werte für b berechnet (siehe Tabellen Seite XII bis XIV).

Die Tabelle auf Seite XV zeigt die Auswertung der Überprüfung der Steigung b . Nur bei den Emissionslinien Ni232 und Mn259 ergeben sich signifikante Abweichungen vom Steigungsfaktor Eins (grau unterlegte Kästchen); hier liegen spektrale Störungen vor (siehe auch A4. "Spezifität"). In der Tabelle auf Seite XVI ist die Gesamtauswertung für den Achsabschnitt a dargestellt. Hier zeigen sich bei fast der Hälfte aller Emissionslinien statistisch signifikant von Null abweichende Werte. Die berechneten Achsabschnitte bleiben jedoch im Vergleich zu den Messwerten meist recht gering. Daher sollte zur Beurteilung solcher Ergebnisse evtl. ein weiteres Kriterium herangezogen werden, das die Größe von a im Vergleich zum Messwert berücksichtigt. Tabelle XVII zeigt eine solche relative Betrachtung des Achsabschnitts im prozentualen Verhältnis zum Messwert. Es zeigt sich, dass diese Größe in fast allen Fällen deutlich unter 10% liegt, in den meisten Fällen sogar unter 5%.

A3. Ermittlung der Präzision

Für die Ermittlung der Messpräzision wurde das Referenzmaterial MESS-2 an sechs verschiedenen Tagen jeweils dreimal vermessen (siehe Tabelle Seite XVIII). Daraus wurden dann die Standardabweichungen in der Serie (s_w), zwischen den Serien (s_b) und die Gesamt-Standardabweichung (s_t) berechnet (siehe Tabelle Seite XIX).

Die Methodenpräzision (s_{Meth}) wurde durch sechs Parallelaufschlüsse (A bis F) am Material MESS-2 ermittelt (Tabelle Seite XX). Als Maß für die Wiederholbarkeit (s_r) wurden dann s_{Meth} und s_b kombiniert (siehe Tabelle Seite XX).

Die folgende Grafik zeigt im Überblick die relativen Größen der jeweiligen Streuungsmaße.

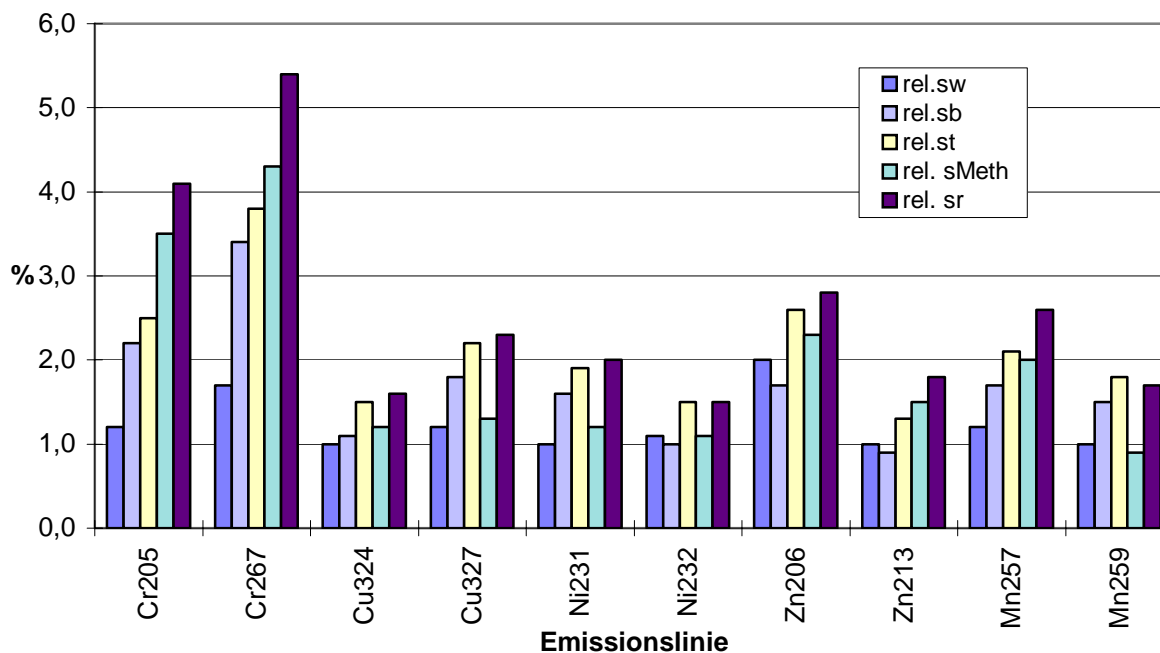


Abb. 2: Darstellung der relativen Streuungsmaße der einzelnen Emissionslinien

A4. Überprüfung der Spezifität

Aufgrund der bereits vorliegenden Anhaltspunkte auf spektrale Störungen (siehe A2.), wurde die Spezifität der Messungen, d.h. die Beeinflussung durch Matrixbestandteile, eingehender untersucht.

Zu diesem Zweck wurden drei Vergleichslösungen hergestellt: Eine Matrixlösung, die alle Hauptmatrixbestandteile in realistischen Konzentrationen enthält, eine Analytlösung mit den zu bestimmenden Elementen im mittleren Konzentrationsbereich und eine Kombinationslösung, die sämtliche Analyten und Matrixbestandteile in der selben Lösung beinhaltet. Jede dieser Lösungen wurde dreimal vermessen (siehe Tabelle Seite XXI).

Das Ziel ist es hierbei, nachzuweisen, dass die Messung der Analyten mit und ohne Matrix zu gleichen Ergebnissen führt, was durch die Überlappung der 95%-Vertrauensbereiche überprüft wird. Diese Überlappung ist bei den Emissionslinien Ni232, Zn213 und Mn259 nicht gegeben, was auf eine spektrale Störung durch Matrixbestandteile hindeutet. Als Verursacher dieser Störung konnte in allen drei Fällen das Eisen identifiziert werden (siehe Tabelle Seite XXI).

Beim Ni232 und beim Mn259 sind die Störungen so groß, dass diese Linien nicht für Messungen von Meeres-Sedimenten verwendet werden sollten, beim Zn213 kann dagegen wegen der relativen Geringfügigkeit der spektralen Störung eine rechnerische Korrektur bei bekannten Eisen-Gehalten erfolgen.

A5. Überprüfung der Linearität

Die Überprüfung der Linearität erfolgte über die Ermittlung des Verhältnisses von Signal zu Konzentration. Als linear wurde ein Bereich von $\pm 5\%$ um das gemittelte Signal /Konzentrations-Verhältnis angesehen.

Überprüft wurde der Konzentrationsbereich der für alle Messungen verwendeten drei Kalibrierstandards (I, II und III), erweitert um jeweils eine Konzentration 50% oberhalb des

höchsten Standards (I) und 50% unterhalb des niedrigsten Standards (III) (siehe Tabelle Seite XXII).

Bei allen Emissionslinien außer Ni231 und Ni232 liegen die Signal/Konzentrations-Verhältnisse dieser fünf Standard-Lösungen innerhalb der $\pm 5\%$ -Grenzen.

Bei den Nickel-Emissionslinien erfüllen zumindest noch die drei verwendeten Kalibrierstandards das vorgegebene Kriterium. Der lineare Bereich sollte hier noch durch weitere Messungen abgesichert werden, z.B. durch Standards die nur jeweils 20% ober- und unterhalb des Kalibrierbereichs liegen.

A6. Ermittlung der Nachweis- bzw. Bestimmungsgrenzen

Hier wurde als erstes Verfahren die pragmatische Ermittlung der Bestimmungsgrenze nach dem EURACHEM-Vorschlag gewählt. Als Akzeptanzkriterium wurde eine relative Streuung von 10% festgelegt. In einer Matrixlösung wurden acht Konzentrationen von 10 bis 80 $\mu\text{g/l}$ der interessierenden Elemente angesetzt und mit jeweils sechs Wiederholungen vermessen. Diese Messungen wurden jeweils zweimal durchgeführt (bei der reinen Matrixlösung dreimal) und aus den sich ergebenden relativen Streuungen die Mittelwerte gebildet (siehe Tabelle Seite XXIII).

Diese Werte für die relativen Streuungen wurden dann über die Konzentrationen aufgetragen und mittels einer Ausgleichsfunktion der Konzentrationswert bei 10% relativer Streuung ermittelt (siehe Grafiken Seite XXIV).

Bei den Emissionslinien, die durch Matrixbestandteile spektrale Störungen aufweisen (Zn213, Ni232, Mn259), führt diese Methode zu keinen Ergebnissen, da bereits in der reinen Matrixlösung Signale gemessen werden, die nur gering streuen.

Bei den anderen Emissionslinien führt diese Methode zu Bestimmungsgrenzen, die durchaus in realistischen Bereichen liegen (siehe Tabelle Seite XXIII). Die Bestimmungsgrenzen für Zn206 und Cu324 erscheinen etwas zu optimistisch.

In Ergänzung hierzu wurde auch eine Ermittlung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen über das Rauschen durchgeführt (siehe Tabelle XXV). Im Vergleich zur EURACHEM-Methode sind die Bestimmungsgrenzen aller Emissionslinien mehr oder weniger größer (meistens etwa um den Faktor zwei) und liegen insgesamt gesehen eher auf der sicheren Seite. In Anbetracht des relativ geringen Aufwandes und der durchaus brauchbaren Ergebnisse, sollte diese Methode (auch für nicht-chromatographische Verfahren) zumindest für eine schnelle Abschätzung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen in Betracht gezogen werden.

Auswahl von Referenzmaterialien für die Schwermetallbestimmung in Meeres-Sedimenten

Alle Angaben in mg/kg

	Angaben aus BLMP 12-Jahresbericht (1980 - 1991)			SRM 1646a	MESS-2	SRM 2704
	Hintergrundwerte < 20 µm	Üblicher Bereich	Schwerpunkt	Estuarine Sediment	Marine Sediment	River Sediment
Chrom	80	50 - 200	100	40,9	106	135
Kupfer	20	20 - 100	30	10,01	39,3	98,6
Nickel	30	20 - 80	40	(23)	49,3	44,1
Zink	100	100 - 1000	300	48,9	172	438
Mangan	-	-	-	235	365	555
Aluminium	-	-	-	23000	85700	61100
Eisen	-	-	-	20100	43000	41100
Calcium	-	-	-	5190	-	26000

Überprüfung der Richtigkeit mittels Referenzmaterialien

MESS-2 Mikrowellen-Auflchluss

Angaben in mg/kg

	A (1)	A (2)	A (3)	B (1)	B (2)	B (3)	\bar{x}	$\pm VB_{95\%}$	Zert. Wert $\pm VB_{95\%}$	Überlapp.
Cr205	69,5	71,6	70,7	59,7	61,0	61,4	65,6	$\pm 5,7$		nein
Cr267	71,7	71,9	72,6	61,2	63,2	60,5	66,8	$\pm 6,1$	106 \pm 8	nein
Cu324	38,1	36,8	37,6	37,8	36,5	36,2	37,1	$\pm 0,8$		ja
Cu327	37,7	37,1	36,6	37,0	35,6	35,6	36,6	$\pm 0,9$	39,3 \pm 2,0	ja
Ni231	45,2	45,9	46,3	45,2	46,2	46,4	45,9	$\pm 0,6$		nein
Ni232	47,7	47,8	48,8	48,1	48,1	48,4	48,1	$\pm 0,4$	49,3 \pm 1,8	ja
Zn206	141	147	147	143	151	150	146	$\pm 3,9$		nein
Zn213	145	149	150	147	150	151	149	$\pm 2,4$	172 \pm 16	nein
Mn257	319	326	332	327	337	337	330	$\pm 7,4$		nein
Mn259	343	353	357	358	355	361	354	$\pm 6,5$	365 \pm 21	ja
Al308	60950	60300	60700	59850	60800	60750	60558	± 429		
Al309	58750	58700	59050	58700	58300	58250	58625	± 316	85700 \pm	
Fe238	39445	40325	40210	39280	40490	41200	40158	± 743		
Fe259	39520	40095	40385	39635	40965	40905	40251	± 646	43000 \pm	
Ca315	14270	14485	14595	14475	14710	14925	14577	± 236		
Ca317	14225	14295	14385	14385	14525	14690	14418	± 176	-- \pm	

Überprüfung der Richtigkeit mittels Referenzmaterialien

1646a

Mikrowellen-Aufschluss

Angaben in mg/kg

	A (1)	A (2)	A (3)	B (1)	B (2)	B (3)	\bar{x}	$\pm VB_{95\%}$	Zert. Wert $\pm VB_{95\%}$	Überlapp.
Cr205	26,4	26,6	26,4	27,0	27,5	27,5	26,9	$\pm 0,6$	40,9 \pm 1,9	nein
Cr267	26,1	27,0	26,7	26,5	28,3	27,0	26,9	$\pm 0,8$		nein
Cu324	11,40	10,80	10,00	9,95	10,15	9,95	10,38	$\pm 0,63$	10,01 \pm 0,34	ja
Cu327	11,70	10,60	10,00	9,80	10,20	9,45	10,29	$\pm 0,83$		ja
Ni231	19,3	19,1	19,7	19,8	19,6	19,1	19,4	$\pm 0,3$	(23)	--
Ni232	22,1	21,8	22,2	21,8	21,9	22,1	22,0	$\pm 0,2$		--
Zn206	38,2	37,4	38,0	38,1	38,5	36,4	37,7	$\pm 0,8$	48,9 \pm 1,6	nein
Zn213	40,4	39,0	39,2	38,8	40,1	39,0	39,4	$\pm 0,7$		nein
Mn257	133,5	132,5	134,5	132,0	135,5	135,0	133,8	$\pm 1,5$	234,5 \pm 2,8	nein
Mn259	145,0	144,0	150,5	146,0	150,5	149,5	147,6	$\pm 3,1$		nein
Al308	10855	10810	11095	11235	11430	11620	11174	± 335	23000 \pm	
Al309	10810	10725	10950	12220	11420	11400	11254	± 585		
Fe238	17840	18090	18365	17630	18150	18320	18066	± 298	20100 \pm	
Fe259	18030	18390	18635	18320	18235	18320	18322	± 208		
Ca315	3845	3875	3945	3910	4005	3900	3913	± 59	5190 \pm	
Ca317	3865	3810	3895	3775	3870	3850	3844	± 46		

Überprüfung der Richtigkeit mittels Referenzmaterialien

2704

Mikrowellen-Aufschluss

Angaben in mg/kg

	A (1)	A (2)	A (3)	B (1)	B (2)	B (3)	\bar{x}	$\pm VB_{95\%}$	Zert. Wert $\pm VB_{95\%}$	Überlapp.
Cr205	102,2	103,3	108,2	111,0	114,3	112,0	108,5	$\pm 5,1$	135 \pm 5	nein
Cr267	100,3	103,1	109,7	107,6	111,1	110,4	107,0	$\pm 4,6$		nein
Cu324	94,2	95,5	95,9	97,1	94,5	95,0	95,4	$\pm 1,1$	98,6 \pm 5,0	ja
Cu327	92,4	95,8	96,9	94,1	94,4	93,2	94,5	$\pm 1,8$		ja
Ni231	38,8	39,1	39,9	39,7	39,0	38,5	39,2	$\pm 0,5$	44,1 \pm 3,0	nein
Ni232	43,9	45,1	45,0	44,7	44,8	44,1	44,6	$\pm 0,5$		ja
Zn206	406	433	424	414	423	426	421	± 10	438 \pm 12	ja
Zn213	423	427	438	418	428	431	427	± 7		ja
Mn257	494	496	511	503	496	503	500	± 7	555 \pm 19	nein
Mn259	532	533	530	540	551	549	539	± 9		ja
Al308	33890	34545	34420	31745	30985	31150	32789	± 1755	61100 \pm 1600	nein
Al309	33275	33440	33480	30270	30645	31095	32034	± 1594		nein
Fe238	36510	37075	37640	36985	36735	36720	36944	± 416	41100 \pm 1000	nein
Fe259	36490	37820	37530	36860	36505	36665	36978	± 591		nein
Ca315	23985	24580	24085	23740	24135	23780	24051	± 319	26000 \pm 300	nein
Ca317	23340	23910	24050	23870	23855	23645	23778	± 264		nein

Überprüfung der Richtigkeit mittels Referenzmaterialien

AAS-Messungen

MESS-2	Mikrowellen-Aufschluss			Angaben in mg/kg					Zert. Wert \pm VB _{95%}	Überlapp.
	A (1)	A (2)	A (3)	B (1)	B (2)	B (3)	\bar{x}	\pm VB _{95%}		
Chrom	68,3	67,0	65,5	69,5	60,0	67,0	66,2	\pm 3,5	106 \pm 8	nein
Kupfer	36,0	38,1	36,7	33,8	35,0	35,5	35,8	\pm 1,6	39,3 \pm 2,0	ja
Nickel	49,4	47,1	44,1	47,9	42,8	41,6	45,5	\pm 3,2	49,3 \pm 1,8	ja
Zink	150	148	150	146	144	141	146	\pm 4,0	172 \pm 16	nein
Mangan	305	334	321	317	321	355	325	\pm 18	365 \pm 21	nein

1646a	Mikrowellen-Aufschluss			Angaben in mg/kg					Zert. Wert \pm VB _{95%}	Überlapp.
	A (1)	A (2)	A (3)	B (1)	B (2)	B (3)	\bar{x}	\pm VB _{95%}		
Chrom	27,7	26,6	27,6	30,0	26,6	25,7	27,3	\pm 1,6	40,9 \pm 1,9	nein
Kupfer	12,45	10,75	10,50	11,00	9,70	10,00	10,73	\pm 1,02	10,01 \pm 0,34	ja
Nickel	19,5	18,3	18,2	18,5	17,6	17,8	18,3	\pm 0,7	(23)	--
Zink	39,5	39,1	38,2	39,1	38,6	39,9	39,0	\pm 0,6	48,9 \pm 1,6	nein
Mangan	140,4	142,0	135,6	153,0	130,2	126,8	138,0	\pm 9,8	234,5 \pm 2,8	nein

2704	Mikrowellen-Aufschluss			Angaben in mg/kg					Zert. Wert \pm VB _{95%}	Überlapp.
	A (1)	A (2)	A (3)	B (1)	B (2)	B (3)	\bar{x}	\pm VB _{95%}		
Chrom	87,1	92,9	91,0	90,1	95,1	95,0	91,8	\pm 3,2	135 \pm 5	nein
Kupfer	94,8	93,0	87,3	92,0	94,0	96,8	93,0	\pm 3,4	98,6 \pm 5,0	ja
Nickel	37,8	36,6	35,9	39,0	38,7	38,2	37,7	\pm 1,3	44,1 \pm 3,0	nein
Zink	422	418	428	407	402	412	415	\pm 10	438 \pm 12	nein
Mangan	502	508	528	535	476	517	511	\pm 22	555 \pm 19	nein

Überprüfung der Richtigkeit mittels Indirekter Regression

alle Angaben in mg/l

$$a = 2x_1 - \bar{x}_2$$

$$b = (x_3 - \bar{x}_1) / x_+$$

MESS-2	Cr205	Cr267	Cu324	Cu327	Ni231	Ni232	Zn206	Zn213	Mn257	Mn259
Originalsg. (x_2)	1,371	1,361	0,732	0,733	0,896	0,868	2,799	2,844	6,30	6,75
	1,358	1,371	0,728	0,741	0,890	0,901	2,830	2,917	6,31	6,83
	1,364	1,323	0,731	0,722	0,886	0,892	2,873	2,883	6,39	6,70
\bar{x}_2	1,364	1,352	0,730	0,732	0,891	0,887	2,834	2,881	6,33	6,76
1:1 verd. (x_1)	0,707	0,692	0,371	0,378	0,461	0,477	1,514	1,507	3,24	3,49
	0,713	0,720	0,385	0,387	0,481	0,459	1,495	1,493	3,31	3,53
	0,722	0,719	0,386	0,375	0,475	0,476	1,533	1,510	3,25	3,51
\bar{x}_1	0,714	0,710	0,381	0,380	0,472	0,471	1,514	1,503	3,27	3,51
a	0,064	0,069	0,031	0,028	0,054	0,054	0,194	0,125	0,200	0,260
1. Addition x_+	0,400	0,400	0,200	0,200	0,250	0,250	0,750	0,750	1,50	1,50
x_{31}	1,095	1,106	0,582	0,582	0,721	0,702	2,245	2,259	4,83	4,97
b_1	0,953	0,989	1,007	1,010	0,995	0,925	0,975	1,008	1,042	0,973
2. Addition x_+	0,800	0,800	0,400	0,400	0,500	0,500	1,50	1,50	3,00	3,00
x_{32}	1,514	1,527	0,775	0,777	0,962	0,926	3,068	2,951	6,24	6,33
b_2	1,000	1,021	0,986	0,993	0,979	0,911	1,036	0,965	0,991	0,940
3. Addition x_+	1,20	1,20	0,600	0,600	0,750	0,750	2,25	2,25	4,50	4,50
x_{33}	1,915	1,907	0,957	0,952	1,228	1,147	3,842	3,716	7,66	7,80
b_3	1,001	0,997	0,961	0,953	1,008	0,902	1,035	0,983	0,976	0,953

Überprüfung der Richtigkeit mittels Indirekter Regression

alle Angaben in mg/l

$$a = 2x_1 - \bar{x}_2$$

$$b = (x_3 - \bar{x}_1) / x_+$$

1646a	Cr205	Cr267	Cu324	Cu327	Ni231	Ni232	Zn206	Zn213	Mn257	Mn259
Originalsg. (x_2)	0,516	0,509	0,206	0,200	0,397	0,415	0,750	0,751	2,51	2,74
	0,519	0,505	0,204	0,201	0,402	0,397	0,760	0,765	2,55	2,75
	0,520	0,516	0,203	0,201	0,412	0,410	0,753	0,780	2,56	2,77
\bar{x}_2	0,518	0,510	0,204	0,201	0,404	0,407	0,754	0,765	2,54	2,75
1:1 verd. (x_1)	0,270	0,261	0,103	0,107	0,211	0,212	0,383	0,392	1,27	1,40
	0,321	0,271	0,112	0,103	0,218	0,206	0,387	0,394	1,29	1,42
	0,267	0,265	0,104	0,096	0,205	0,208	0,389	0,399	1,28	1,40
\bar{x}_1	0,286	0,266	0,106	0,102	0,211	0,209	0,386	0,395	1,28	1,41
a	0,054	0,021	0,008	0,003	0,019	0,010	0,018	0,025	0,020	0,060
1. Addition x_+	0,150	0,150	0,050	0,050	0,100	0,100	0,200	0,200	0,75	0,75
x_{31}	0,437	0,431	0,155	0,153	0,316	0,298	0,623	0,620	2,07	2,14
b_1	1,007	1,102	0,973	1,020	1,047	0,893	1,183	1,125	1,053	0,978
2. Addition x_+	0,300	0,300	0,100	0,100	0,200	0,200	0,400	0,400	1,50	1,50
x_{32}	0,576	0,565	0,204	0,206	0,411	0,392	0,824	0,803	2,81	2,81
b_2	0,967	0,998	0,977	1,040	0,998	0,917	1,094	1,020	1,020	0,936
3. Addition x_+	0,450	0,450	0,150	0,150	0,300	0,300	0,600	0,600	2,25	2,25
x_{33}	0,728	0,711	0,258	0,249	0,515	0,484	1,015	0,999	3,57	3,55
b_3	0,982	0,990	1,011	0,980	1,012	0,918	1,048	1,007	1,018	0,953

Überprüfung der Richtigkeit mittels Indirekter Regression

alle Angaben in mg/l

$$a = 2x_1 - \bar{x}_2$$

$$b = (x_3 - \bar{x}_1) / x_+$$

2704	Cr205	Cr267	Cu324	Cu327	Ni231	Ni232	Zn206	Zn213	Mn257	Mn259
Originalsg. (x_2)	1,991	1,979	1,906	1,919	0,798	0,856	8,37	8,48	10,32	10,54
	1,978	1,985	1,871	1,884	0,804	0,844	8,41	8,42	10,25	10,52
	2,015	1,994	1,863	1,920	0,802	0,843	8,52	8,59	10,52	10,51
\bar{x}_2	1,995	1,986	1,880	1,908	0,801	0,848	8,43	8,50	10,36	10,52
1:1 verd. (x_1)	1,054	1,032	0,958	0,946	0,412	0,453	4,32	4,39	5,36	5,37
	1,024	1,019	0,958	0,966	0,422	0,423	4,38	4,27	5,23	5,44
	1,017	1,022	0,933	0,941	0,427	0,436	4,43	4,37	5,34	5,33
\bar{x}_1	1,032	1,024	0,950	0,951	0,420	0,437	4,38	4,34	5,31	5,38
a	0,069	0,063	0,019	-0,006	0,039	0,027	0,320	0,190	0,257	0,237
1. Addition x_+	0,500	0,500	0,500	0,500	0,200	0,200	2,00	2,00	2,50	2,50
x_{31}	1,566	1,547	1,446	1,437	0,615	0,620	6,35	6,23	7,79	7,81
b_1	1,069	1,045	0,993	0,972	0,973	0,913	0,987	0,943	0,992	0,972
2. Addition x_+	1,00	1,00	1,00	1,00	0,400	0,400	4,00	4,00	5,00	5,00
x_{32}	2,027	2,024	1,914	1,914	0,818	0,812	8,41	8,25	10,33	10,25
b_2	0,995	1,000	0,964	0,963	0,994	0,937	1,008	0,977	1,004	0,974
3. Addition x_+	1,50	1,50	1,50	1,50	0,600	0,600	6,00	6,00	7,50	7,50
x_{33}	2,577	2,569	2,407	2,431	1,032	1,007	10,31	10,23	13,06	12,55
b_3	1,030	1,030	0,972	0,987	1,019	0,949	0,989	0,981	1,033	0,956

Überprüfung der Richtigkeit mittels Indirekter Regression

Gesamtauswertung für Steigung b

$$t_b = \frac{(1 - \bar{b}) \cdot \sqrt{m}}{s_b} \quad m = 3$$

MESS-2

	Cr205	Cr267	Cu324	Cu327	Ni231	Ni232	Zn206	Zn213	Mn257	Mn259
\bar{b}	0,984	1,002	0,984	0,985	0,994	0,913	1,015	0,985	1,003	0,956
s_b	0,028	0,016	0,023	0,029	0,014	0,012	0,035	0,021	0,035	0,017
t_b	0,97	0,25	1,17	0,88	0,75	12,7	0,75	1,19	0,16	4,59
t (P=0,95; f=2)	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30

1646a

\bar{b}	0,985	1,030	0,987	1,013	1,019	0,909	1,108	1,051	1,030	0,955
s_b	0,020	0,063	0,021	0,031	0,025	0,014	0,069	0,065	0,020	0,021
t_b	1,27	0,82	1,07	0,76	1,33	11,4	2,73	1,35	2,64	3,64
t (P=0,95; f=2)	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30

2704

\bar{b}	1,031	1,025	0,976	0,974	0,996	0,933	0,995	0,967	1,010	0,967
s_b	0,037	0,023	0,015	0,012	0,023	0,018	0,012	0,021	0,021	0,010
t_b	1,48	1,86	2,80	3,79	0,33	6,32	0,78	2,77	0,80	5,74
t (P=0,95; f=2)	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30

Überprüfung der Richtigkeit mittels Indirekter Regression

Gesamtauswertung für Achsabschnitt a

$$t_a = |\bar{a}| * \sqrt{m} / s_a$$

m = 3

MESS-2

	Cr205	Cr267	Cu324	Cu327	Ni231	Ni232	Zn206	Zn213	Mn257	Mn259
\bar{a}	0,064	0,069	0,031	0,028	0,054	0,054	0,194	0,125	0,200	0,260
s_a	0,015	0,032	0,017	0,012	0,021	0,020	0,038	0,018	0,076	0,040
t_a	7,30	3,76	3,20	3,88	4,56	4,65	8,84	12,0	4,57	11,3
t (P=0,95; f=2)	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30

1646a

\bar{a}	0,054	0,021	0,008	0,003	0,019	0,010	0,018	0,025	0,020	0,060
s_a	0,061	0,010	0,010	0,011	0,013	0,006	0,006	0,007	0,020	0,023
t_a	1,53	3,67	1,46	0,52	2,53	2,83	5,20	5,92	1,73	4,50
t (P=0,95; f=2)	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30

2704

\bar{a}	0,069	0,063	0,019	-0,006	0,039	0,027	0,320	0,190	0,257	0,237
s_a	0,039	0,014	0,029	0,026	0,015	0,030	0,110	0,129	0,140	0,111
t_a	3,03	7,97	1,16	0,37	4,46	1,55	5,03	2,56	3,18	3,68
t (P=0,95; f=2)	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30

Überprüfung der Richtigkeit mittels Indirekter Regression

Relative Betrachtung der Achsabschnitte a

MESS-2

	Cr205	Cr267	Cu324	Cu327	Ni231	Ni232	Zn206	Zn213	Mn257	Mn259
\bar{a}	0,064	0,069	0,031	0,028	0,054	0,054	0,194	0,125	0,200	0,260
\bar{x}_2	1,364	1,352	0,730	0,732	0,891	0,887	2,834	2,881	6,33	6,76
rel. \bar{a} [%]	4,7	5,1	4,2	3,8	6,1	6,1	6,8	4,3	3,2	3,8

1646a

\bar{a}	0,054	0,021	0,008	0,003	0,019	0,010	0,018	0,025	0,020	0,060
\bar{x}_2	0,518	0,510	0,204	0,201	0,404	0,407	0,754	0,765	2,54	2,75
rel. \bar{a} [%]	10,4	4,2	4,1	1,7	4,7	2,5	2,4	3,2	0,8	2,2

2704

\bar{a}	0,069	0,063	0,019	-0,006	0,039	0,027	0,320	0,190	0,257	0,237
\bar{x}_2	1,995	1,986	1,880	1,908	0,801	0,848	8,43	8,50	10,36	10,52
rel. \bar{a} [%]	3,4	3,2	1,0	-0,3	4,9	3,2	3,8	2,2	2,5	2,2

Ermittlung der Messpräzision am Referenzmaterial MESS-2

alle Angaben in mg/l

	30.03.98			30.03.98			02.04.98			07.04.98			09.04.98			14.04.98			\bar{x}_{ges}
Cr205	1,599	1,609	1,640	1,598	1,616	1,610	1,504	1,497	1,502	1,600	1,560	1,556	1,504	1,555	1,521	1,608	1,580	1,606	1,570
Cr267	1,613	1,660	1,670	1,614	1,677	1,664	1,490	1,491	1,475	1,545	1,547	1,548	1,518	1,584	1,503	1,584	1,546	1,562	1,572
Cu324	0,740	0,749	0,755	0,744	0,741	0,750	0,728	0,733	0,733	0,758	0,764	0,762	0,737	0,758	0,737	0,769	0,763	0,751	0,748
Cu327	0,741	0,749	0,739	0,731	0,737	0,735	0,739	0,732	0,735	0,759	0,755	0,753	0,746	0,780	0,755	0,784	0,765	0,767	0,750
Ni231	0,904	0,918	0,925	0,904	0,924	0,927	0,917	0,917	0,922	0,944	0,932	0,930	0,910	0,934	0,914	0,956	0,958	0,954	0,927
Ni232	0,954	0,956	0,975	0,961	0,961	0,968	0,939	0,944	0,937	0,939	0,937	0,958	0,957	0,983	0,951	0,982	0,962	0,971	0,958
Zn206	2,823	2,940	2,934	2,862	3,018	2,991	2,880	2,930	2,941	2,985	3,020	3,041	2,854	2,861	2,928	2,925	2,826	2,984	2,930
Zn213	2,898	2,987	2,996	2,947	2,996	3,024	2,935	2,993	2,970	2,989	2,977	2,946	2,924	2,913	2,910	2,946	2,950	2,916	2,957
Mn257	6,38	6,52	6,63	6,54	6,74	6,74	6,32	6,46	6,32	6,55	6,49	6,48	6,32	6,47	6,32	6,36	6,36	6,41	6,47
Mn259	6,86	7,06	7,13	7,15	7,10	7,22	6,83	6,85	6,90	6,89	6,89	6,92	6,81	6,89	6,91	6,98	6,87	6,90	6,95
	\bar{x}_j	s_j	$\bar{x}_j - \bar{x}_{ges}$	\bar{x}_j	s_j	$\bar{x}_j - \bar{x}_{ges}$	\bar{x}_j	s_j	$\bar{x}_j - \bar{x}_{ges}$	\bar{x}_j	s_j	$\bar{x}_j - \bar{x}_{ges}$	\bar{x}_j	s_j	$\bar{x}_j - \bar{x}_{ges}$	\bar{x}_j	s_j	$\bar{x}_j - \bar{x}_{ges}$	
Cr205	1,616	0,021	0,046	1,608	0,009	0,038	1,501	0,004	0,069	1,572	0,024	0,002	1,527	0,026	0,044	1,598	0,016	0,028	
Cr267	1,648	0,030	0,076	1,652	0,033	0,080	1,485	0,009	0,086	1,547	0,002	0,025	1,535	0,043	0,037	1,564	0,019	0,008	
Cu324	0,748	0,008	0,000	0,745	0,005	0,003	0,731	0,003	0,017	0,761	0,003	0,013	0,744	0,012	0,004	0,761	0,009	0,013	
Cu327	0,743	0,005	0,007	0,734	0,003	0,016	0,735	0,004	0,015	0,756	0,003	0,006	0,760	0,018	0,010	0,772	0,010	0,022	
Ni231	0,916	0,011	0,012	0,918	0,013	0,009	0,919	0,003	0,009	0,935	0,008	0,008	0,919	0,013	0,008	0,956	0,002	0,029	
Ni232	0,962	0,012	0,004	0,963	0,004	0,006	0,940	0,004	0,018	0,945	0,012	0,013	0,964	0,017	0,006	0,972	0,010	0,014	
Zn206	2,899	0,066	0,031	2,957	0,083	0,027	2,917	0,033	0,013	3,015	0,028	0,085	2,881	0,041	0,049	2,912	0,080	0,018	
Zn213	2,960	0,054	0,004	2,989	0,039	0,033	2,966	0,029	0,010	2,971	0,022	0,014	2,916	0,007	0,041	2,937	0,019	0,019	
Mn257	6,510	0,125	0,043	6,673	0,115	0,206	6,367	0,081	0,101	6,507	0,038	0,039	6,370	0,087	0,097	6,377	0,029	0,091	
Mn259	7,017	0,140	0,063	7,157	0,060	0,203	6,860	0,036	0,093	6,900	0,017	0,053	6,870	0,053	0,083	6,917	0,057	0,037	

\bar{x}_{ges} = Gesamt-Mittelwert

\bar{x}_j = Mittelwert der Tagesserie

s_j = Std.abw. der Tagesserie

Ermittlung der Messpräzision am Referenzmaterial MESS-2, Gesamtauswertung

Angaben in mg/l

	Konzentr.	s_w	rel. s_w	s_b	rel. s_b	s_t	rel. s_t
Cr205	1,570	0,018	1,2%	0,035	2,2%	0,040	2,5%
Cr267	1,572	0,027	1,7%	0,053	3,4%	0,060	3,8%
Cu324	0,748	0,007	1,0%	0,008	1,1%	0,011	1,5%
Cu327	0,750	0,009	1,2%	0,014	1,8%	0,016	2,2%
Ni231	0,927	0,009	1,0%	0,015	1,6%	0,018	1,9%
Ni232	0,958	0,011	1,1%	0,010	1,0%	0,014	1,5%
Zn206	2,930	0,058	2,0%	0,048	1,7%	0,075	2,6%
Zn213	2,957	0,030	1,0%	0,026	0,9%	0,039	1,3%
Mn257	6,47	0,080	1,2%	0,113	1,7%	0,138	2,1%
Mn259	6,95	0,070	1,0%	0,106	1,5%	0,127	1,8%

 s_w = Std.abw. in der Serie s_b = Std.abw. zwischen den Serien s_t = Gesamt-Standardabweichung

$$s_w = \sqrt{\frac{\sum s_j^2}{n}}$$

$$s_b = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x}_j - \bar{x}_{ges})^2}{n-1}}$$

$$s_t = \sqrt{s_w^2 + s_b^2}$$

Ermittlung der Methodenpräzision s_{Meth} und der Wiederholbarkeit s_r am Referenzmaterial MESS-2

Angaben in mg/l

	A	B	C	D	E	F	\bar{x}	s_{Meth}	rel. s_{Meth}	s_r	rel. s_r
Cr205	1,609	1,616	1,551	1,477	1,513	1,556	1,554	0,054	3,5%	0,064	4,1%
Cr267	1,660	1,677	1,582	1,522	1,518	1,560	1,587	0,068	4,3%	0,086	5,4%
Cu324	0,749	0,741	0,723	0,740	0,738	0,746	0,740	0,009	1,2%	0,012	1,6%
Cu327	0,749	0,737	0,733	0,755	0,738	0,754	0,744	0,010	1,3%	0,017	2,3%
Ni231	0,918	0,924	0,903	0,926	0,905	0,930	0,918	0,011	1,2%	0,019	2,0%
Ni232	0,956	0,961	0,958	0,966	0,937	0,962	0,957	0,010	1,1%	0,014	1,5%
Zn206	2,940	3,018	2,873	2,854	2,867	2,848	2,900	0,067	2,3%	0,082	2,8%
Zn213	2,987	2,996	2,894	2,920	2,894	2,929	2,937	0,045	1,5%	0,052	1,8%
Mn257	6,52	6,74	6,56	6,42	6,48	6,38	6,52	0,127	2,0%	0,170	2,6%
Mn259	7,06	7,10	6,96	7,00	6,97	6,95	7,01	0,061	0,9%	0,122	1,7%

A bis F = Parallelaufschlüsse

Jeweils 1g Einwaage auf 50 ml Endvolumen

Überprüfung der Spezifität

Alle Angaben in mg/l

	Matrix			Analyt			Matrix + Analyt			Fe 1000	Al 1000
Cr205	0,022	0,019	0,030	0,515	0,517	0,531	0,500	0,524	0,531	0,028	0,009
Cr267	0,020	0,019	0,018	0,514	0,532	0,532	0,502	0,517	0,520	-0,002	0,014
Cu324	0,028	0,027	0,030	0,505	0,495	0,503	0,517	0,520	0,524	0,023	0,012
Cu327	0,025	0,020	0,017	0,515	0,509	0,498	0,510	0,514	0,510	0,015	0,015
Ni231	0,042	0,028	0,032	0,527	0,531	0,532	0,527	0,532	0,534	0,016	0,026
Ni232	0,300	0,336	0,324	0,489	0,478	0,472	0,611	0,620	0,627	0,348	0,024
Zn206	0,022	0,022	0,024	1,049	1,059	1,080	1,015	1,035	1,045	0,017	0,029
Zn213	0,071	0,071	0,068	0,999	1,003	1,017	1,056	1,074	1,069	0,084	0,024
Mn257	0,02	0,01	0,01	2,09	2,04	2,07	1,96	1,98	2,02	-0,02	0,014
Mn259	1,06	1,06	1,08	1,98	2,00	1,94	2,87	2,99	2,95	1,05	0,02

	Matrix	Analyt		
Fe	1000	--	mg/l	
Al	1000	--	mg/l	
Ca	500	--	mg/l	
Mg	200	--	mg/l	
Na	500	--	mg/l	
K	500	--	mg/l	
Cr	--	0,5	mg/l	
Cu	--	0,5	mg/l	
Ni	--	0,5	mg/l	
Zn	--	1,0	mg/l	
Mn	--	2,0	mg/l	

	Analyt		Matrix + Analyt		Überlappung der VB's	Matrix		X _{NG} Rauschen
	\bar{x}	$\pm VB_{95\%}$	\bar{x}	$\pm VB_{95\%}$		\bar{x}	$\pm VB_{95\%}$	
Cr205	0,521	0,022	0,518	0,040	ja	0,024	0,014	0,019
Cr267	0,526	0,026	0,513	0,024	ja	0,019	0,002	0,027
Cu324	0,501	0,013	0,520	0,009	ja	0,028	0,004	0,017
Cu327	0,507	0,021	0,511	0,006	ja	0,021	0,010	0,022
Ni231	0,530	0,007	0,531	0,009	ja	0,034	0,018	0,027
Ni232	0,480	0,021	0,619	0,020	nein	0,320	0,046	0,059
Zn206	1,063	0,039	1,032	0,038	ja	0,023	0,003	0,022
Zn213	1,006	0,023	1,066	0,023	nein	0,070	0,004	0,006
Mn257	2,07	0,06	1,99	0,08	ja	0,01	0,01	0,008
Mn259	1,98	0,07	2,94	0,15	nein	1,06	0,02	0,007

Überprüfung der Linearität

	Standard I + 50%			Standard I			Standard II			Standard III			Standard III - 50%		
	Signal	Konz. [mg/l]	Signal / Konz.	Signal	Konz. [mg/l]	Signal / Konz.	Signal	Konz. [mg/l]	Signal / Konz.	Signal	Konz. [mg/l]	Signal / Konz.	Signal	Konz. [mg/l]	Signal / Konz.
Cr205	27064	6,00	4511	18450	4,00	4613	9396	2,00	4698	1911	0,400	4778	979	0,200	4893
Cr267	26108	6,00	4351	18192	4,00	4548	9014	2,00	4507	1779	0,400	4448	942	0,200	4712
Cu324	34796	3,00	11599	23360	2,00	11680	11504	1,00	11504	2302	0,200	11509	1205	0,100	12046
Cu327	17025	3,00	5675	11533	2,00	5767	5779	1,00	5779	1126	0,200	5631	607	0,100	6071
Ni231	9007	3,00	3002	6087	2,00	3044	3112	1,00	3112	658	0,200	3292	352	0,100	3525
Ni232	4693	3,00	1564	3176	2,00	1588	1604	1,00	1604	319	0,200	1595	172	0,100	1720
Zn206	81100	15,00	5407	54807	10,00	5481	28508	5,00	5702	5718	1,00	5718	2898	0,500	5795
Zn213	51873	15,00	3458	35566	10,00	3557	17800	5,00	3560	3538	1,00	3538	1754	0,500	3507
Mn257	209615	30,00	6987	142791	20,00	7140	72604	10,00	7260	14382	2,00	7191	7330	1,00	7330
Mn259	73446	30,00	2448	50621	20,00	2531	25642	10,00	2564	5012	2,00	2506	2556	1,00	2556

	alle 5 Standards				nur Standard I bis III			
	R _c	0,95 R _c	1,05 R _c	linear?	R _c	0,95 R _c	1,05 R _c	linear?
Cr205	4698	4463	4933	ja				
Cr267	4513	4288	4739	ja				
Cu324	11668	11084	12251	ja				
Cu327	5784	5495	6074	ja				
Ni231	3195	3035	3355	nein	3149	2992	3307	ja
Ni232	1614	1533	1695	nein	1596	1516	1676	ja
Zn206	5620	5339	5901	ja				
Zn213	3524	3348	3700	ja				
Mn257	7182	6823	7541	ja				
Mn259	2521	2395	2647	ja				

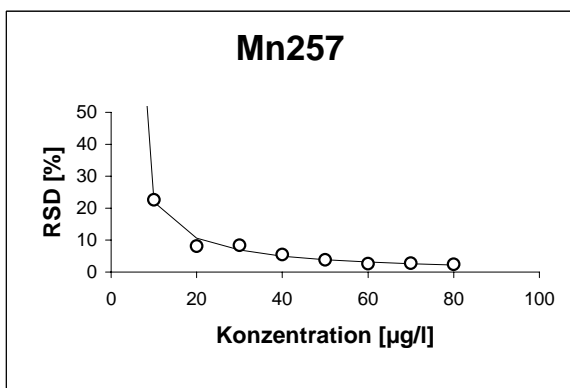
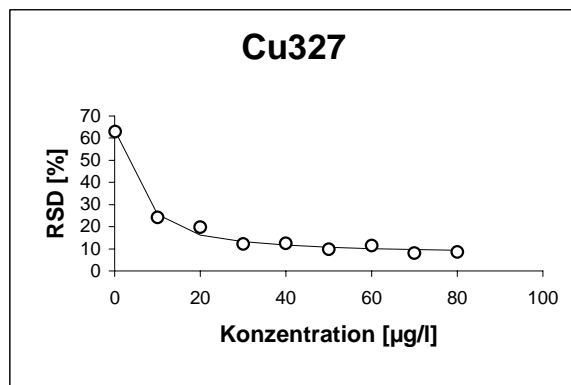
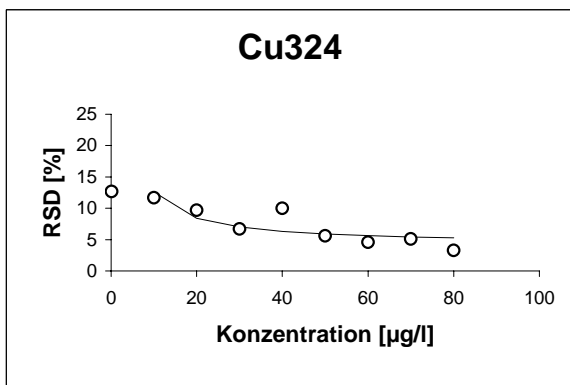
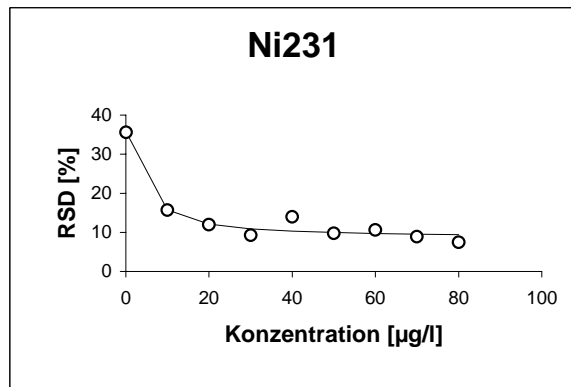
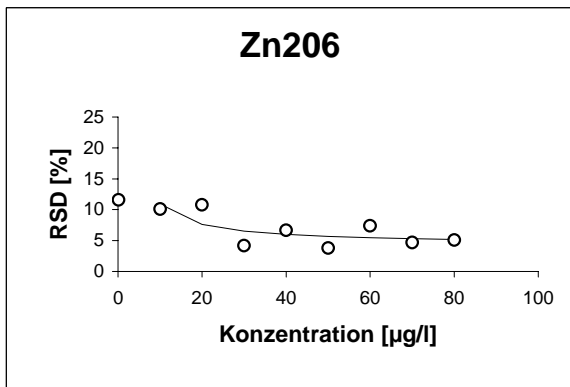
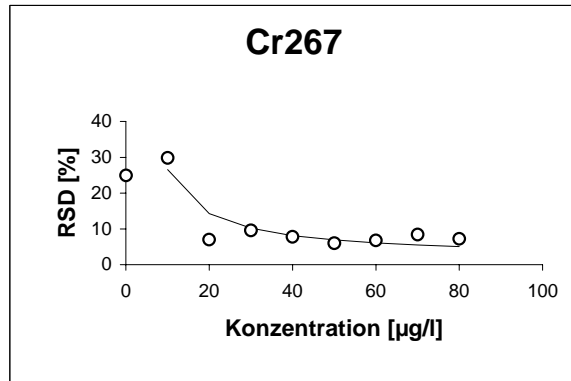
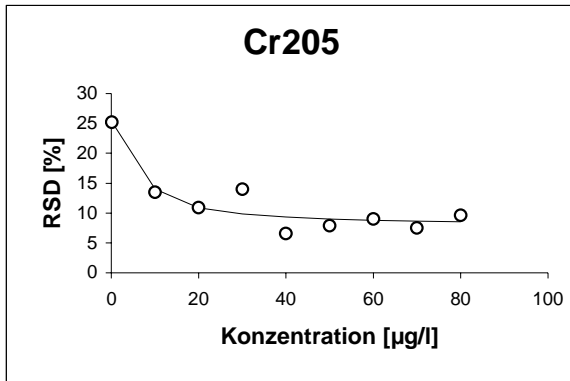
R_c = gemittelter response

**Abschätzung der Bestimmungsgrenze über die Abhängigkeit
der relativen Standardabweichung [%] von der gemessenen Konzentration
nach einem EURACHEM-Vorschlag
(bei 6facher Wiederholmessung (je 2x) in Matrix-Lösung)**

[%]	Cr205	Cr267	Zn206	Zn213	Ni231	Ni232	Cu324	Cu327	Mn257	Mn259
nur	10,7	44,2	13,0	4,0	45,2	17,2	12,1	39,4	488,0	1,3
Matrix	42,8	14,2	14,1	4,2	40,7	4,1	15,4	120,1	115,8	1,7
	22,2	16,3	7,7	1,7	20,8	8,7	10,6	29,4	14,7	1,5
Ø	25,2	24,9	11,6	3,3	35,6	10,0	12,7	63,0	206,2	1,5
10 µg/l	9,2	11,4	9,5	4,3	24,6	8,9	14,0	23,3	11,7	1,7
	17,8	48,2	10,6	4,6	6,7	7,6	9,4	25,1	33,4	1,4
Ø	13,5	29,8	10,1	4,5	15,7	8,3	11,7	24,2	22,6	1,6
20 µg/l	10,6	4,2	8,4	1,9	14,1	11,7	13,4	13,9	7,3	1,0
	11,1	9,8	13,1	3,1	9,9	4,5	6,0	25,7	8,8	1,7
Ø	10,9	7,0	10,8	2,5	12,0	8,1	9,7	19,8	8,1	1,4
30 µg/l	13,5	11,9	4,9	3,1	11,2	5,0	4,7	14,8	11,2	1,7
	14,4	7,3	3,4	2,6	7,3	3,3	8,6	9,6	5,6	1,4
Ø	14,0	9,6	4,2	2,9	9,3	4,2	6,7	12,2	8,4	1,6
40 µg/l	9,0	9,9	6,1	3,4	12,1	7,3	12,3	10,6	5,9	2,9
	4,2	5,6	7,3	3,8	15,9	7,6	7,7	14,3	5,0	1,1
Ø	6,6	7,8	6,7	3,6	14,0	7,5	10,0	12,5	5,5	2,0
50 µg/l	9,0	4,0	5,4	2,8	14,9	11,2	6,1	14,1	5,0	1,3
	6,7	8,0	2,2	2,4	4,6	5,2	5,1	5,4	2,6	0,8
Ø	7,9	6,0	3,8	2,6	9,8	8,2	5,6	9,8	3,8	1,1
60 µg/l	11,8	7,6	8,6	2,6	10,3	6,4	3,3	11,9	2,0	1,9
	6,1	5,9	6,1	2,7	10,9	9,8	5,8	11,0	3,1	1,1
Ø	9,0	6,8	7,4	2,7	10,6	8,1	4,6	11,5	2,6	1,5
70 µg/l	6,6	9,5	5,1	1,2	8,8	6,9	4,7	9,0	2,0	1,9
	8,4	7,3	4,3	2,0	8,9	6,6	5,4	7,0	3,5	2,0
Ø	7,5	8,4	4,7	1,6	8,9	6,8	5,1	8,0	2,8	2,0
80 µg/l	7,8	7,4	5,6	2,5	6,3	6,8	2,3	8,3	2,0	1,6
	11,3	7,0	4,6	2,4	8,6	10,0	4,2	8,7	2,7	0,8
Ø	9,6	7,2	5,1	2,5	7,5	8,4	3,3	8,5	2,4	1,2
BG [µg/l]	27,8	30,6	11,6	--	48,5	--	14,5	62,1	21,1	--

Matrix: 500 mg/l Fe, Al
200 mg/l Ca, Na, K
100 mg/l Mg

Graphische Darstellung der Abhängigkeit der relativen Standardabweichung (RSD) von der gemessenen Konzentration



Ermittlung von Nachweis- und Bestimmungsgrenzen über das Rauschen

	Cr205	Cr267	Zn206	Zn213	Ni231	Ni232	Cu324	Cu327	Mn257	Mn259
Max _R	1525	1753	1707	371	1862	2074	4159	4053	523	234
Min _R	1365	1543	1479	329	1714	1910	3804	3824	428	205
\bar{y}_{BI}	1445	1648	1593	350	1788	1992	3982	3939	476	220
N _{P-P}	160	210	228	42	148	164	355	229	95	29
Steigung b [l/mg]	4895	4571	6000	3754	3213	1622	11990	5977	7169	2576
$y_{NG} = 0,58 \cdot N_{P-P}$	93	122	132	24	86	95	206	133	55	17
$y_{BG} = 1,73 \cdot N_{P-P}$	277	363	394	73	256	284	614	396	164	50
y_{NG} [mg/l]	0,019	0,027	0,022	0,006	0,027	0,059	0,017	0,022	0,008	0,007
y_{BG} [mg/l]	0,057	0,079	0,066	0,019	0,080	0,175	0,051	0,066	0,023	0,019

Max_R = Maximalwert im Blindwert-Rauschen

Min_R = Minimalwert im Blindwert-Rauschen

\bar{y}_{BI} = Mittleres Blindwert-Rauschen((Max_R + Min_R) :2)

N_{P-P} = Peak-zu-Peak-Rauschen (Max_R - Min_R)

Auf die Berücksichtigung des mittleren Rauschens y_{BI} wurde bei der Berechnung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen verzichtet, da beim Messverfahren ICP-AES immer eine Differenzbildung mit zwei Untergrundkorrekturmesspunkten links und rechts vom Peak stattfindet (Bildung von Nettointensitäten), die diesen Einfluss aufhebt.