

Dr. Ralf Käsmarker

Anforderungen der Qualitätssicherung an Analyseverfahren

Was ist ein (standardisiertes) Analyseverfahren?

Das Wort Analyse leitet sich zunächst aus dem lateinischen „analysis“ her, welches wiederum auf das griechische Wort „ανάλυσις (análysis)“, „Zergliederung, Untersuchung“ zurückzuführen ist. Definiert wird das Wort Analyse heute als eine systematische Untersuchung, bei der das zu untersuchende Objekt in seine Elemente bzw. Bestandteile zerlegt wird. Diese werden dann auf Grundlage von entsprechenden Kriterien erfasst, geordnet, untersucht und ausgewertet.

In der naturwissenschaftlichen Analyse unterscheidet man zwischen der qualitativen und der quantitativen Analyse. Die qualitative Analyse beschäftigt sich mit der Frage „WAS ist in der Probe enthalten?“, während bei der quantitativen Analyse die Fragestellung „WIEVIEL eines bestimmten Stoffes ist in der Probe enthalten?“ ist.

Sowohl für die qualitative als auch für die quantitative Analyse gibt es in der Regel eine Vielzahl von unterschiedlichen Vorgehensweisen, sogenannten Methoden oder Verfahren, die zu mehr oder weniger unterschiedlichen Ergebnissen führen. Ursache hierfür ist nicht unbedingt, dass eine Methode „besser“ ist als die andere. Vielmehr ist meist das eine Verfahren für eine bestimmte Situation besser geeignet und das andere hingegen für eine andere Fragestellung optimal. Unterschiedliche Situationen gestalten sich zum Beispiel durch verschiedene Proben-Matrices (Probenmaterialien), wie Böden, Futtermittel, Lebensmittel oder Flüssigkeiten. Auch der Konzentrationsbereich spielt eine wichtige Rolle für die Auswahl der Methode. So müssen Analyten (die zu bestimmenden Stoffe), die in sehr geringen Mengen vorkommen, mit sehr empfindlichen Methoden analysiert werden. Stoffe, die hingegen als Hauptbestandteil vorliegen, müssen mit Methoden untersucht werden, die durch zu hohe Konzentrationen nicht überfrachtet werden. Letztendlich spielt auch der finanzielle Aspekt eine große Rolle, da meist die Kosten mit der Genauigkeit des Verfahrens erheblich steigen. Hierbei wird



Bild 1
Vor der Analyse muss das geeignete Verfahren für die Probenart und die Konzentration ausgewählt werden

nicht immer für jede Fragestellung die höchste Genauigkeit benötigt. So müssen Nährstoffe im Boden nicht auf das mg/kg genau bestimmt werden, während hingegen der Gehalt an Cadmium im Futtermittel noch wesentlich empfindlicher ermittelt werden muss. Um nun eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse und fundierte Beurteilungsgrundsätze zu ermöglichen, müssen je nach Situation geeigne-

te Analyseverfahren bzw. Methoden festgelegt werden. Dies geschieht durch die Festlegung von Verordnungen und Normen.

Die so festgelegten oder auch standardisierten Analyseverfahren schreiben detailliert den Anwendungsbereich und das Vorgehen einer Analyse vor, sodass das Verfahren optimal für die jeweilige Fragestellung geeignet ist. Die Vorschrift garantiert auch, dass alle Untersuchungsstätten, die nach dieser Vorschrift arbeiten, vergleichbare Ergebnisse liefern. Besonders bekannte Normen, wenn auch nicht nur für analytische Verfahren, sind:

- DIN-Norm
(deutsche Norm, Deutsches Institut für Normung)
- DIN-EN-Norm
(deutsche Übernahme einer Europäischen Norm)
- DIN-EN-ISO-Norm
(deutsche Übernahme einer unter Federführung von ISO oder CEN entstandenen Norm)

Die erste DIN-Norm, die DIN-1, wurde 1918 für Kegelstifte vergeben. Pro Jahr erscheinen über 2.000 neue DIN-Normen. Mittlerweile gibt es weit über 30.000 deutsche Normen. Viele fachspezifische Analyseverfahren werden allerdings auch von anerkannten Verbänden wie dem VDLUFA oder der BGK veröffentlicht. Der Gesetzgeber kann Analyseverfahren in Gesetzen, Rechtsvorschriften und Verordnungen (VO) vorgeben und so Methoden für amtliche Kontrollen oder Überwachungen z.B. im Futter- oder Lebensmittelbereich vorschreiben.

Was ist Qualitätssicherung und wozu braucht man sie?

Die über Normen und Verordnungen standardisierten Analyseverfahren liefern die Grundlage, dass für jede Situation eine klar definierte und passende Methode angewandt wird, die fundierte Untersuchungsergebnisse liefert.

Darüber hinaus soll sichergestellt werden, dass verschiedene Untersuchungsstätten oder Labore gut übereinstimmende Ergebnisse liefern können. Die Grundlage liegt den Labo-

ren mit dem vorgegebenen Analyseverfahren vor. Nun muss noch die korrekte Umsetzung garantiert werden. Das Werkzeug hierfür ist die Qualitätssicherung (QS). Eine erfolgreiche Qualitätssicherung garantiert, dass das Labor das vorgeschriebene Analyseverfahren beherrscht und fehlerfrei anwenden kann.

Bei der Qualitätssicherung kann man grundsätzlich zwischen der internen und der externen Qualitätssicherung unterscheiden. Die externe Qualitätssicherung lässt sich durch wenige, aber gewichtvolle Punkte darstellen:

- Regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an anerkannten Ringuntersuchungen
- Externe Audits
- Akkreditierung durch die DAkkS (beinhaltet die beiden oberen Punkte)
- Zulassung durch eine Zulassungsstelle (beinhaltet meist die beiden obersten Punkte)

Die eigentliche Arbeit der Qualitätssicherung beginnt allerdings mit der internen Qualitätssicherung. Zu ihren Aufgaben gehören:

- Erstellen und Überwachen von Arbeitsvorschriften, sogenannten SOPs (Standard Operation Procedures), die den Anwender/innen verständlich die Arbeitsschritte eines vorgegebenen Analyseverfahrens darstellen.
- Schulung von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern z.B. in der Anwendung der SOPs.
- Regelmäßige Überprüfung der verwendeten Geräte und Apparaturen.
- Führen von Kontrollkarten (Hierbei werden bei jeder Messserie definierte Proben mit bekannter Konzentration mitgemessen und statistisch über die Zeit aufgetragen und ausgewertet. Die Abweichung der gemessenen Werte darf dabei vorgegebene Grenzen nicht überschreiten.)
- Regelmäßige Kontrolle des gesamten Analyseverfahrens durch Messung von möglichst zertifiziertem Referenzmaterial mit bekannter Konzentration.
- Dokumentation der Arbeitsschritte und der QS-Maßnahmen.

- Dokumentation und Aufklärung von Abweichungen.
- Durchführung von internen Audits zur Überprüfung der ausreichenden Umsetzung des Qualitätsmanagements (QM).
- Kontinuierliche Überprüfung und Verbesserung des QM-Systems.

Diese Liste zeigt Ihnen die wesentlichen Bestandteile der Qualitätssicherung, die für jedes einzelne durchgeführte Analyseverfahren angewendet werden müssen. Ist ein Labor nach DIN EN ISO/IEC 17025 akkreditiert oder erfüllt die „Gute Laborpraxis (GLP)“, verschärfen sich die Vorgaben an die Qualitätssicherung weiter.

Welche Anforderungen stellt die Qualitätssicherung an ein Analyseverfahren?

Ein festgelegtes standardisiertes Analyseverfahren garantiert also, dass für eine bestimmte Fragestellung das passende analytische Vorgehen erfolgt und ermöglicht es allen Laboren, die sich dieser Methode korrekt bedienen, vergleichbare Ergebnisse zu produzieren. Die Qualitätssicherung im Labor stellt hierbei sicher, dass das Labor das Analyseverfahren beherrscht und korrekt anwendet.

Ein Analyseverfahren muss hierfür gewisse Ansprüche erfüllen, um eine Qualitätssicherung zu ermöglichen und reproduzierbare Ergebnisse zu generieren:

- Der Anwendungsbereich muss klar festgelegt sein.
 - Für welche Matrix (Probenart) gilt das Verfahren?
 - Welche Stoffe (Substanzen, Elemente, Eigenschaften) können mit der Methode bestimmt werden?
- Das Vorgehen beim Analyseverfahren muss exakt beschrieben sein.
 - Welche Reagenzien (Reinheit, Konzentration, etc.) werden verwendet?
 - Welches analytische (Mess-)Verfahren muss verwendet werden?
- Welche (Mess-)Geräte dürfen verwendet werden?
- Wie muss die Probenahme erfolgen?
- Wie ist die Probe vorzubereiten?
- Wie muss im Detail bei der Durchführung vorgegangen werden?
- Wie werden die Ergebnisse berechnet und ausgewiesen?
- Das Analyseverfahren muss anhand von Ringuntersuchungen bewiesen haben, dass es als standardisiertes Verfahren geeignet (valide) ist. Hierzu muss eine statistische Auswertung einer Ringuntersuchung bestanden worden sein. Ein Verfahren gilt zum Beispiel als valide, wenn die Präzision bzw. der Vertrauensbereich des Verfahrens den Ansprüchen der Fragestellung genügt. Die wichtigsten statistischen Kenngrößen hierfür sind:
 - Wiederholpräzision (r)

Die Wiederholpräzision gibt an, inwieweit Ergebnisse unter Wiederholbedingungen abweichen (Präzision unter Wiederholbedingungen). Wiederholbedingungen sind hierbei: dasselbe Messverfahren, dasselbe Labor, dieselben Mitarbeiter/innen, dasselbe Messinstrument, derselbe Ort und Messwiederholung innerhalb kurzer Zeit. Die Wiederholpräzision ist keine Eigenschaft des Messergebnisses sondern ein Merkmal der Analyseverfahren. Die Berechnung erfolgt durch die Multiplikation der Standardabweichung (S_r) der Einzelergebnisse eines Labors mit einem Faktor (k) für den Vertrauensbereich. Geht man z.B. von einer Normalverteilung und einem Konfidenzniveau (Vertrauensbereich) von 95 % aus, ist der Faktor 1,96.
 - Vergleichspräzision (R)

Die Vergleichspräzision ist die Präzision unter Vergleichsbedingungen. Vergleichsbedingungen sind: dasselbe Messverfahren, verschiedene Labore, unterschiedliche Mitarbeiter/innen, unterschiedliche Messinstrumente (selbe Art) oder Messwiederholungen an unterschiedlichen Tagen. Die Berechnung erfolgt durch Multiplikation der Standardabweichung (S_R)

der Mittelwerte aller Labore mit dem Konfidenzfaktor.

- Relative Wiederhol- bzw. Vergleichsstandardabweichung (V_r, V_R)
Die Wiederhol- bzw. Vergleichsstandardabweichungen (S_r, S_R) werden in Relation zum Mittelwert gesetzt und in % angegeben.
- HorRat
Als statistisches Mittel wird oft der sogenannte HorRat herangezogen. Beim HorRat (Horwitz-Ratio) wird die in der Ringuntersuchung erreichte relative Vergleichsstandardabweichung (S_R) ins Verhältnis mit der nach Horwitz berechneten Zielstandardabweichung gesetzt. HorRat-Werte zwischen 0,5 und 2,0 gelten in der Regel als gut akzeptable Werte (*W. HORWITZ, Pure & Applied Chemistry 67, 331-343 (1995)*).

Weitere wichtige Kenndaten einer Methode sind:

- Richtigkeit
Die Richtigkeit ist ein Maß für die Übereinstimmung zwischen dem erhaltenen Mittelwert und dem anerkannten Referenzwert („wahrer Wert“).
- Präzision (siehe oben)
Die Präzision ist ein Maß für die Übereinstimmung zwischen mehreren Messergebnissen unter vorgegebenen Bedingungen.
- Genauigkeit
Die Genauigkeit ist ein Maß für die Übereinstimmung zwischen einem Wert und dem anerkannten Referenzwert. Für eine hohe Genauigkeit müssen sowohl die Präzision als auch die Richtigkeit des Messwertes hoch sein.
- Nachweisgrenze
Die Nachweisgrenze ist die niedrigste Konzentration (qualitativ) eines Analyten, die sich gerade noch, nach festgelegten statistischen Kriterien, vom Blindwert (Untergrundsignal) unterscheidet. Berechnet wird die Nachweisgrenze meist durch Multiplikation des Mittelwertes von mehreren Blindwertmessungen mit der dreifachen Standardabweichung der Blindwertmessungen.

- Bestimmungsgrenze
Die Bestimmungsgrenze ist die niedrigste Konzentration (quantitativ) eines Analyten, die sich mit vorgegebener Präzision quantifizieren lässt. In guter Näherung kann die dreifache Nachweisgrenze herangezogen werden.
- Ergebnisunsicherheit bzw. Analysenspielräume
Die Ergebnisunsicherheit legt den Wertebereich fest, in dem der Bezugswert mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit (z.B. 95%) liegt.
- Zusatzinformationen
Idealerweise enthält eine Analysenvorschrift weitere Informationen wie bekannte Störungen der Methode, Besonderheiten oder Abweichungen.

Fazit

Ein gut ausgearbeitetes Analyseverfahren erfüllt all diese Anforderungen und ermöglicht so einer Untersuchungsstätte unter Einhaltung der Qualitätssicherung vertrauenswürdige Ergebnisse zu liefern. Die Bereitstellung wichtiger statistischer Kenndaten wie der Ergebnisunsicherheit bedarf jedoch der kontinuierlichen Auswertung von Ringuntersuchungen. Lohn dieser Mühe sind fundierte Aussagen über Analysenspielräume, die den Anwendern und den Auftraggebern der Analysen den Gütebereich eines Ergebnisses garantieren. ■

Dr. Ralf Käsmarker
LTZ Augustenberg
Tel. 0721/ 9468-172
ralf.kaesmarker@ltz.
bwl.de