

Messunsicherheit

Erfahrungen aus der Sicht eines Prüflabors

Vorsymposium der FG Arzneimittelkontrolle/
Pharmazeutische Analytik der DPhG, Mainz, 05.10.2005



Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München
Leiter: Oberstapotheker Klaus Schad

DIN Norm EN ISO 17025 „Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien“

Viele Faktoren bestimmen die Richtigkeit und Zuverlässigkeit der Prüfungen:

- Menschliche Einflüsse
- Räumlichkeiten und Umgebungsbedingungen
- Prüfverfahren und Verfahrenvalidierung
- Einrichtungen
- Messtechnische Rückführung
- Probenahme
- Handhabung von Prüfgegenständen



DIN Norm EN ISO 17025 „Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien“

Der Bereich und die Genauigkeit der mit validierten Verfahren erreichbaren Werte, z.B.

- **Ergebnisunsicherheit**
- Nachweisgrenze
- Selektivität des Verfahrens
- Linearität
- Wiederhol- und/ oder Vergleichsgrenze
- Robustheit

müssen den Erfordernissen des Kunden entsprechen.



DIN Norm EN ISO 17025 „Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien“

Prüflaboratorien müssen über Verfahren für die Schätzung der **Messunsicherheit** verfügen und diese anwenden.

In bestimmten Fällen kann die Art der Prüfmethode eine strenge metrologische und statistisch gültige Schätzung der Messunsicherheit ausschließen.

Eine vernünftige Schätzung muss auf der Kenntnis der Durchführung des Verfahrens und auf der Art der Messung basieren und z.B. von vorhergehender Erfahrung und von Validierungsdaten Gebrauch machen.



Empfehlungen des Deutschen Akkreditierungsrats (DAR) zur praktischen Umsetzung des Messunsicherheitskonzeptes

- Die Laboratorien müssen über zweckmäßige Methoden zur Abschätzung der Messunsicherheit auf der Grundlage des gegenwärtigen Kenntnisstands verfügen.
- Dabei können die im Labor vorhandenen Daten herangezogen werden.
- Eine mathematisch statistisch strenge Vorgehensweise ist nicht immer notwendig.
- Möglichst alle Messunsicherheitskomponenten sollten im Auge behalten werden. Die Komponenten, die den größten Anteil zur Messunsicherheit liefern, sind bei der Abschätzung mindestens zu berücksichtigen.



Empfehlungen des Deutschen Akkreditierungsrats (DAR) zur praktischen Umsetzung des Messunsicherheitskonzeptes

- Diese Komponenten können auf Basis vorliegender Werte definiert werden, d.h. sie erfordern keine zusätzliche Maßnahme seitens des Labors.
- Verfahren, die lediglich die Gesamtunsicherheit abzuschätzen erlauben (z.B. Kenndaten von Ringversuchen) sind ebenfalls zulässig.
- Basis können auch Know-how und Erfahrung sein.



International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology (VIM)

Definition der Messunsicherheit:

Messunsicherheit ist ein dem Messergebnis zugeordneter Parameter, der die Streuung der Werte kennzeichnet, die vernünftigerweise der Messgröße zugeordnet werden können.



EURACHEM/ CITAC Guide – Ermittlung der Messunsicherheit bei analytischen Messungen

Standardunsicherheit $u(x_i)$:

Unsicherheitskomponente ausgedrückt als Standardabweichung, wobei x_i der Schätzwert für die Einflussgröße X_i ist (z.B. Volumenmessung, Wägung).

Kombinierte Unsicherheit $u_c(y)$:

Gesamtunsicherheit, die nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz aus allen Varianzkomponenten erhalten wird; dabei ist y das Messergebnis für die Messgröße Y .



EURACHEM/ CITAC Guide – Ermittlung der Messunsicherheit bei analytischen Messungen

Erweiterte Unsicherheit $U(y)$:

Sie kennzeichnet den Wertebereich, der den wahren Wert der Messgröße mit hoher Wahrscheinlichkeit P enthält.

$U(y) = k \cdot u_c(y)$, dabei ist der Erweiterungsfaktor k abhängig vom gewünschten Konfidenzniveau.

Für ein Konfidenzniveau (P) von 95 % wird $k = 2$

$$U(y)_{95\%} = 2 \cdot u_c(y)$$



EURACHEM/ CITAC Guide – Ermittlung der Messunsicherheit bei analytischen Messungen

Bestimmen der Messunsicherheitsbeiträge durch:

- Typ A – Schätzung: aus der statistischen Verteilung der Resultate von Messserien geschätzt und durch Standardabweichungen charakterisiert
- Typ B – Schätzung: durch Wahrscheinlichkeitsverteilungen, die auf Erfahrungen oder anderen Informationen basieren, geschätzt und durch Standardabweichungen charakterisiert



Beispiele zur Bestimmung der Messunsicherheit

- Durch Vergleichsprüfungen zwischen Laboratorien
- Aus Literaturangaben zu normierten Verfahren
- Durch systematische Untersuchung der Einflussgrößen
- Durch statistische Modelle
- Durch Expertenschätzung



Beispiele zur Bestimmung der Messunsicherheit

Durch Vergleichsprüfungen zwischen Laboratorien (Ringversuche, Laborvergleichsuntersuchungen)

Trinkwasseranalytik

Natrium, Kalium, Bor, Aluminium

Chlorid, Nitrat, Sulfat

Leitfähigkeit



Beispiele zur Bestimmung der Messunsicherheit

Schätzung nach dem NORDTEST Handbook

- a) Unsicherheit der Reproduzierbarkeit innerhalb des Labors, ausgedrückt als $s_{r(\text{rel})}$ aus Kontrollkarte
- b) Bestimmung der Unsicherheit des Methoden-Bias aus der Unsicherheit des nominal richtigen Wertes $u_{(\text{Cref})}$ und dem RMS der Labor-Bias aus Ringversuchsdaten
- c) Berechnung der kombinierten Unsicherheit aus den Werten von a) und b)
- d) Berechnung der erweiterten Unsicherheit



Beispiele zur Bestimmung der Messunsicherheit

Beispiel: Chlorid

$$s_{r(\text{rel})} = 1,74 \% \quad (\text{Qualitätsregelkarte mit 36 Werten})$$

$$RMS_{\text{bias}} = \sqrt{\frac{\sum \text{bias}_i^2}{n}} = \sqrt{\frac{7,25^2 + 2,51^2 + 2,13^2 + 0,20^2 + 5,77^2 + 1,71^2}{6}} = 4,075 \%$$

$$u(\text{Cref}) = \frac{s_R}{\sqrt{n}} = \frac{3,8}{\sqrt{29,34}} = 0,70 \%$$

$$u(\text{bias}) = \sqrt{RMS_{\text{bias}}^2 + u(\text{Cref})^2} = \sqrt{4,075^2 + 0,70^2} = 4,13 \%$$

$$u_c = \sqrt{u(\text{bias})^2 + s_{r(\text{rel})}^2} = \sqrt{4,13^2 + 1,74^2} = 4,48 \%$$

$$U_{(95\%)} = 2 \cdot u_c = 2 \cdot 4,48 = 8,96 \%$$



Beispiele zur Bestimmung der Messunsicherheit

| Analyt | Methode | LVU (Bereich) | S_r (rel) | $U_{(95\%)}$ |
|-----------------------|---------|-------------------|-------------|--------------|
| Na ⁺ mg/l | AAS | 5 (7,3-41,3) | 10,0 % | 32,7 % |
| K ⁺ mg/l | AAS | 5 (3,6-13,9) | 6,2 % | 17,2 % |
| B ³⁺ mg/l | ICP-MS | 5 (0,045-1,65) | 12,8 % | 29,0 % |
| Al ³⁺ mg/l | AAS | 5 (0,064-1,05) | 10,9 % | 69,0 % |



Beispiele zur Bestimmung der Messunsicherheit

| Analyt | Methode | LVU (Bereich) | S_r (rel) | $U_{(95\%)}$ |
|------------------------------------|----------------|---------------------|-------------|--------------|
| Cl ⁻ mg/l | Argentometrie | 6 (8,8 – 99,39) | 1,7 % | 9,0 % |
| NO ₃ ⁻ mg/l | Photometrie | 7 (4,82 – 64,28) | 3,8 % | 13,6 % |
| SO ₄ ²⁻ mg/l | Komplexometrie | 6 (11,8 – 95,38) | 9,5 % | 19,4 % |
| Leitfähigkeit mS/m | Konduktometrie | 5 (112 – 453) | 0,9 % | 2,4 % |



Beispiele zur Bestimmung der Messunsicherheit

Aus Literaturangaben zu normierten Verfahren

- Methoden nach § 35 LMBG: L 13.00-6
„Bestimmung der Peroxidzahl in Fetten und Ölen nach Wheeler“
- DIN-Norm (Medizinprodukte): DIN EN 455-2
„Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch, Anforderungen und Prüfung der physikalischen Eigenschaften, Reißkraftprüfung“



Beispiele zur Bestimmung der Messunsicherheit

DIN-Norm (Medizinprodukte): DIN EN 455-2

| | Muster A | Muster B | Muster C |
|----------|----------------|----------------|----------------|
| lfd. Nr. | Reißkraft in N | Reißkraft in N | Reißkraft in N |
| 1 | 4,48 | 4,83 | 4,71 |
| 7 | 5,08 | 8,76 | 8,01 |
| 13 | 8,42 | 10,74 | 10,73 |
| MW | 5,88 | 8,28 | 7,84 |
| RSD | 24,63 % | 19,59 % | 26,03 % |



Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München

Beispiele zur Bestimmung der Messunsicherheit

Durch systematische Untersuchung der Einflussgrößen
(nach EURACHEM/ CITAC Guide – Ermittlung der
Messunsicherheit bei analytischen Messungen)

Das Verfahren der Unsicherheitsermittlung:

Stufe 1: Spezifizierung der Messgröße

Stufe 2: Identifizierung der Quellen der Unsicherheit

Stufe 3: Quantifizierung der Unsicherheitskomponenten

Stufe 4: Berechnung der Gesamtunsicherheit



Beispiele zur Bestimmung der Messunsicherheit

Durch systematische Untersuchung der Einflussgrößen

am Beispiel der POZ-Bestimmung:

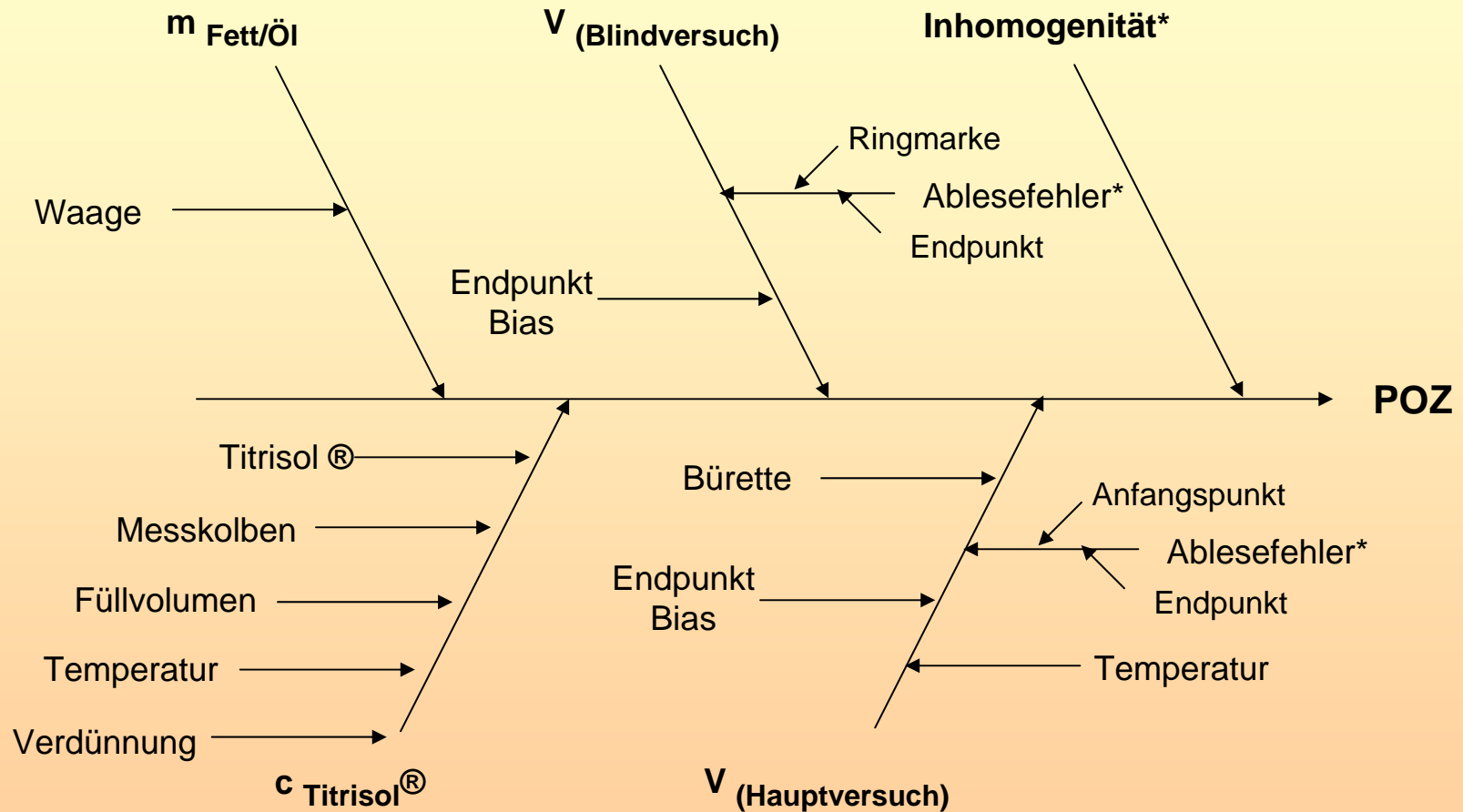
$$\text{POZ} = (V_H - V_B) \cdot c \cdot 1000 \cdot m^{-1} \text{ [Milliäquivalente Sauerstoff / kg Probe]}$$

$$\text{POZ} = \frac{(3,0 \text{ ml} - 0,1 \text{ ml}) \cdot 0,01 \text{ m} \cdot 1000}{4,73 \text{ g}}$$

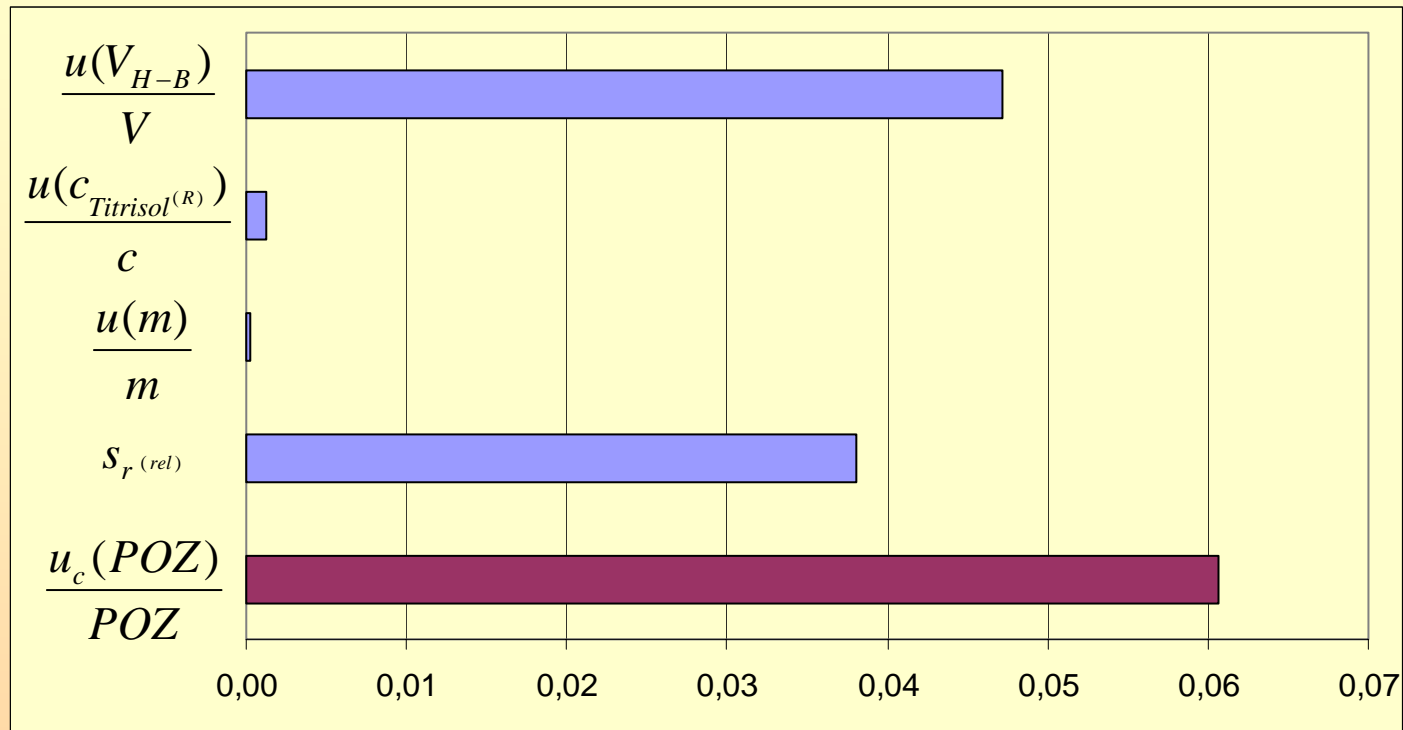
$$\text{POZ} = 6,13 \text{ Milliäquivalente O}_2 / \text{kg}$$



Identifizierung der Unsicherheitsquellen



Berechnung der Gesamtunsicherheit



$$U(POZ) = 2 \cdot 0,372 = 0,74$$

$$POZ = 6,13 \pm 0,74$$

$$R = 0,25 \cdot POZ = 1,53 \quad \S 35 \text{ LMBG}$$

$$s_R = R / 2,83 = 0,54$$

$$U(POZ) = 2 \cdot 0,54 = 1,08$$



Beispiele zur Bestimmung der Messunsicherheit

Durch statistische Modelle (Pestizidanalytik)

- a) Streuung unter Vergleichsbedingungen
- b) Nicht Methode oder Art des Analyten, sondern die Konzentration ist maßgebend für die Größe der Vergleichsstandardabweichung
- c) Horwitz-Gleichung: $RSD_R = 2 \cdot C^{-0,1505}$

| | | |
|------------|---|------|
| 1 mg/kg | > | 16 % |
| 0,1 mg/kg | > | 23 % |
| 0,01 mg/kg | > | 32 % |



Beispiele zur Bestimmung der Messunsicherheit

Durch statistische Modelle (Pestizidanalytik)

- d) Erfolgreiche Teilnahme an LVU's
- e) Streuungen innerhalb des Labors unter Wiederholbedingungen geringer als die Streuungen, berechnet aus den statistischen Angaben
- f) $WP \text{ (mg/kg)} = x \pm U$

$$U_{\text{pflanzl}} = x \cdot 2 \cdot 30 / 100 \text{ (mg/kg)}$$

$$U_{\text{tierisch}} = 4 \cdot 10^4 \cdot (x \cdot 10^{-6})^{0,8495} \text{ (mg/kg)}$$

