

Nachweisvermögen von Analysenverfahren

Objektive Bewertung und Ergebnisinterpretation

Günter Ehrlich · Klaus Danzer

Nachweisvermögen von Analysenverfahren

Objektive Bewertung
und Ergebnisinterpretation

Mit 20 Abbildungen

 Springer

Prof. Dr. Günter Ehrlich
Holbeinstraße 32/904
01307 Dresden, Germany
e-mail: honestus@t-online.de

Prof. em. Dr. Klaus Danzer
Am Friedensberg 4
07743 Jena, Germany
e-mail: claus.danzer@jetzweb.de

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN-10 3-540-28434-6 Springer Berlin Heidelberg New York
ISBN-13 978-3-540-28434-5 Springer Berlin Heidelberg New York

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer ist ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.de
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006
Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Sollte in diesem Werk direkt oder indirekt auf Gesetze, Vorschriften oder Richtlinien (z. B. DIN, VDI, VDE) Bezug genommen oder aus ihnen zitiert worden sein, so kann der Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit, Vollständigkeit oder Aktualität übernehmen. Es empfiehlt sich, gegebenenfalls für die eigenen Arbeiten die vollständigen Vorschriften oder Richtlinien in der jeweils gültigen Fassung hinzuziehen.

Einbandgestaltung: *design & production* GmbH, Heidelberg
Satz und Herstellung: LE-TeX Jelonek, Schmidt & Vöckler GbR, Leipzig
Gedruckt auf säurefreiem Papier 2/3141/YL - 5 4 3 2 1 0

Vorwort

In den letzten Jahrzehnten war die Entwicklung der chemischen Analytik besonders gekennzeichnet durch enorme Fortschritte der Spurenanalyse, sowohl im Hinblick auf methodische Neuentwicklungen als auch auf steigende Anforderungen aus den unterschiedlichsten Gebieten. Galt es zunächst mit dem Aufkommen neuer Technologien, wie der Kern- und Halbleitertechnik sowie der Mikroelektronik störende Elemente in immer geringeren Konzentrationen analytisch zu erfassen, führten bald darauf neue Erkenntnisse der physiologischen Chemie und daraus abgeleitete Forderungen zur Überwachung der Biosphäre zur Notwendigkeit, auch bestimmte Zustandsformen (Oxidationsstufen und Bindungszustände) der Elemente im Spurenbereich zu ermitteln (Speziesanalytik, Multikomponentenanalytik). Der Umweltschutz brachte jedoch nicht nur neue Herausforderungen für die Spurenanalyse hinsichtlich der wachsenden Anzahl von Analyten, Matrizes und Untersuchungsproben verschiedener Umweltkompartimente wie Luft, Wasser, Boden und biologisches Material. Die Analytik geriet auch zunehmend in das öffentliche Interesse, weil sie die Einhaltung der von nationalen und zunehmend auch internationalen Gremien und Regulierungsbehörden festgelegten Standards (meist Grenz- oder Schwellenwerte) kontrollieren muss. Damit können Analysenergebnisse zur Basis wichtiger ökonomischer und ökologischer Entscheidungen von gesellschaftlichem Interesse und ggf. schwerwiegenden juristischen oder politischen Konsequenzen werden.

Verständlicherweise wuchs im Verlaufe dieser Entwicklung die Notwendigkeit der objektiven und zuverlässigen Charakterisierung von analytischen Verfahren und Ergebnissen, speziell an der Grenze der Nachweisbarkeit der gesuchten Spurenbestandteile. Dazu wurden unabhängig voneinander in verschiedenen „Schulen“ eine Vielzahl von Vorschlägen zur Definition, Terminologie, Ermittlung und Anwendung von Kenngrößen, meist in Form von Grenzgehalten, erarbeitet. Diese weichen oft erheblich voneinander ab oder widersprechen einander sogar, und zwar schon innerhalb einzelner Sprachräume.

In der vorliegenden Abhandlung wird deshalb versucht, durch Darlegung

- der unterschiedlichen Lösungswege und der entsprechenden mathematischen Modelle,

- einiger relativ allgemeingültiger Empfehlungen und Normen sowie
- erprobter Vorgehensweisen in bestimmten Fällen

den Praktiker bei der Auswahl, Ermittlung und Anwendung problemrelevanter Kenngrößen zu unterstützen und dadurch auch zum Abbau von Missverständnissen beizutragen. Analytikern, die mit der Materie näher vertraut sind, sollen Möglichkeiten gezeigt werden, durch spezielle Lösungswege den Informationsgehalt ihrer Ergebnisse optimal auszuschöpfen. Auch auf die Grenzen solcher Vorgehensweisen wird hingewiesen. Betont sei, dass Modellverfeinerungen nur gerechtfertigt sind, wenn die Einhaltung der jeweiligen speziellen Voraussetzungen gewährleistet ist. Dem „Einsteiger“ werden Orientierungshilfen angeboten, die insbesondere im zusammenfassenden Kap. 7 als mögliche Varianten dargestellt werden.

Die Zielstellung kann allerdings bestenfalls näherungsweise erreicht werden, weil die Vielfalt der analytischen Aufgabenstellungen, Anforderungen und praktischen Gegebenheiten sich nicht in Schemata pressen lässt, aus denen korrekte und zuverlässige Lösungen dann einfach abzuleiten wären. Die Entwicklung ist außerdem noch stark im Fluss, wie die nicht abnehmende Anzahl von Publikationen zu diesem Thema zeigt.

Dankbar sind wir einer Reihe von Fachkollegen, mit den wir auf diesem Gebiet zusammengearbeitet oder Erfahrungen ausgetauscht haben. Stellvertretend seien hier genannt Heinrich Kaiser, Dortmund, Klaus Doerffel, Merseburg, und Karel Eckschlager, Prag, die leider bereits verstorben sind, sowie weiterhin Rainer Gerbatsch, Dresden, Siegfried Noack, Berlin, und Walter Huber, Ludwigshafen. Den Partnern im Springer-Verlag danken wir für die freundliche und konstruktive Zusammenarbeit.

Dresden und Jena, Juni 2005

*Günter Ehrlich
Klaus Danzer*

Inhaltsverzeichnis

Begriffe und Symbole	XI
1 Einführung	1
2 Grundlagen	5
2.1 Definitionen von Kenngrößen und mathematische Modelle	5
2.1.1 Nachweiskriterien	5
2.1.2 Qualitätskriterien für quantitative Bestimmungen	8
2.2 Erfordernisse der Praxis	10
2.3 Verfahrenskarakterisierung und Ergebnisinterpretation	11
2.3.1 Zusammenhänge und Unterschiede	11
2.3.2 Verwendung von Kenngrößen zur Verfahrensauswahl und -anpassung für spezielle analytische Aufgabenstellungen	13
2.4 Terminologie	14
2.4.1 Oberbegriffe: Empfindlichkeit und Nachweisvermögen	15
2.4.2 Nachweis- und Erfassungsgrenze	16
2.4.3 Bestimmungsgrenze	18
3 Mathematische Näherungslösungen zur Ermittlung der Kenngrößen	21
3.1 Der induktive Weg nach Kaiser	21
3.1.1 Nachweiskriterien	22
3.1.2 Bestimmungsgrenze	24
3.1.3 Akzeptanz und kritische Wertung des Kaiserschen Ansatzes	25
3.1.3.1 Wahl eines konstanten Faktors $k = 3$	25
3.1.3.2 Die reale Blindwertverteilung	26
3.1.3.3 Berücksichtigung der Unsicherheit der Kalibrierfunktion	29
3.2 Ableitung der Kenngrößen auf Basis der Hypothesentestung	31
3.2.1 Voraussetzungen und Definitionsgleichungen	32
3.2.2 Schätzung der erforderlichen Parameter	35
3.2.3 Ermittlung der Kenngrößen im Signalraum	40
3.2.4 Ermittlung der Kenngrößen im Gehaltsraum bei bekannter Kalibrierfunktion	40
3.2.5 Ermittlung der Kenngrößen im Gehaltsraum bei geschätzter Kalibrierfunktion	41

3.3	Ableitung der Kenngrößen aus Unsicherheitsintervallen . . .	47
3.3.1	Allgemeines Konzept der Messunsicherheit	49
3.3.2	Lokale Konfidenzintervalle	53
3.3.3	Simultane Anteilsbereiche	58
3.3.4	Gewichtete lokale Toleranzintervalle	65
3.4	Ermittlung der Kenngrößen aus dem Signal-Rausch-Verhältnis	69
3.4.1	Definitionen des Signal-Rausch-Verhältnisses	69
3.4.2	Optimierung analytischer Messsysteme	72
3.4.3	Charakterisierung dynamischer analytischer Messmethoden	75
4	Verfahrens- und Ergebnisbewertung nach DIN	81
4.1	Laborinterne Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze (Ermittlung unter Wiederholbedingungen)	83
4.2	Erfassungs- und Bestimmungsgrenze als Verfahrenskenn- größen (Ermittlung unter Vergleichsbedingungen)	87
4.3	Anwendungsaspekte und -grenzen	89
5	Ermittlung der Kenngrößen in speziellen Fällen	99
5.1	Abweichung von den geforderten Voraussetzungen	99
5.1.1	Modellierung stetiger nicht-normaler Messwertverteilungen .	99
5.1.2	Verteilungsfreie Tests	101
5.1.3	Varianzinhomogenität (Heteroskedastizität)	103
5.1.4	Diskrete Verteilungen	104
5.1.4.1	Röntgenspektrometrie	105
5.1.4.2	Radiometrie	107
5.1.5	Nichtlineare Kalibrierfunktionen	108
5.2	Mehrkomponentenanalyse	110
5.2.1	Grundlagen	110
5.2.2	Multiple Entscheidungen	113
5.2.3	Multivariate Kenngrößen	114
6	Konsequenzen aus der statistischen Entscheidungstheorie	119
6.1	Auswertung abgeschnittener Verteilungen	119
6.2	Verwertung analytischer Binäraussagen	124
6.2.1	Begriffe und Modelle	124
6.2.2	Screening-Tests	125
6.2.3	Immunoassays	134
6.2.4	Frequentometrie	135
6.2.5	Kontrolle von Schwellenwerten	137
7	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	141

Anhang	147
Literatur	149
Sachverzeichnis	159

Begriffe und Symbole

Vorbemerkungen zum Gebrauch wesentlicher Begriffe:

Analysenfunktion Die inverse *Kalibrierfunktion* wird als Analysenfunktion bezeichnet. Die allgemeine Beziehung für die Analysenfunktion $x = f^{-1}(y)$ geht für lineare Zusammenhänge über in $\hat{x} = (y - a_{yx})/b_{yx}$ ¹.

Analysenwerte Analysenwerte können zum einen vorgegebene Werte von Referenz- oder Vergleichsproben sein, die zu Kalibrierzwecken dienen. In diesem Sinne sind sie konventionell „wahre Werte“, die zur Schätzung der *Kalibrierfunktion* dienen. Zum anderen werden Analysenwerte auf experimentellem Wege aus Messwerten ermittelt, und zwar über die *Analysenfunktion*, die die Umkehrfunktion zur Kalibrierfunktion darstellt.

Analyt Der in einer Probe nachzuweisende bzw. zu bestimmende Bestandteil wird als Analyt bezeichnet. Dabei kann es sich um Komponenten unterschiedlicher Art handeln (Elemente, Verbindungen, Spezies verschiedener Wertigkeit, Oxidationszahl oder Bindungsformen), in Spezialfällen auch um Komponenten, die summarisch erfasst werden (Summenparameter). Alle darüber hinaus in einer Probe enthaltenen Bestandteile werden unter dem Begriff *Matrix* zusammengefasst.

Blindproben Blindproben sind solche Proben, die den Analyten mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht (zumindest nicht wissentlich) enthalten, die aber ansonsten mit den Analysenproben übereinstimmen. Mit dem Begriff Blindproben werden im Rahmen der folgenden Ausführungen auch *Leerproben* bezeichnet.

Blindwerte Bei der Messung von Blindproben erhält man Messwerte, deren Dichtemittel als Blindwert bezeichnet wird. Falls eine Normalverteilung oder eine andere symmetrischen Verteilung vorliegt, ist dies der arithmetische Mittelwert. Diesem Blindwert als gleichwertig angesehen wird der aus Kalibrierdaten berechnete Ordinatenabschnitt der Kalibriergeraden. Da hier der Begriff

¹ Diese ist nicht identisch mit der Schätzung $\hat{x} = a_{xy} + b_{xy}y$, dem Modell der Regression von x auf y , für das die Voraussetzungen im Falle der experimentellen Kalibration nicht zutreffen

Blindproben auch Leerproben umfasst, bezeichnet der Begriff Blindwerte hier immer auch *Leerwerte*. Das in der Arbeit verwendete Symbol y_{BL} wurde gewählt, um dem Rechnung zu tragen.

Empfindlichkeit Allgemein versteht man unter Empfindlichkeit die Reaktion auf eine gegebene Ursache; demzufolge ist in den Messwissenschaften Empfindlichkeit die Änderung einer Ausgangsgröße mit der Eingangsgröße. In der Analytik ist die Empfindlichkeit definiert als Änderung der Messgröße mit der zugehörigen Änderung der Analysengröße, also $S = \partial y / \partial x$. Im Falle linearer Zusammenhänge zwischen y und x entspricht die Empfindlichkeit dem Anstieg der Kalibriergeraden: $S = \Delta y / \Delta x = b$.

Kalibrierfunktion Die Kalibrierfunktion $y = f(x)$ gestattet die Ermittlung der Messgröße y aus vorgegebenen Analysenwerten. Sie kann auf Grund naturwissenschaftlicher Gesetze a priori bekannt sein (absolute Kalibration) oder auf experimentellem Wege mit Hilfe von Kalibrierproben erhalten werden. Lineare Kalibrierfunktionen $y = a + bx$ enthalten als Absolutglied a einen Schätzwert für den *Blindwert* y_{BL} sowie die *Empfindlichkeit* b als Anstieg. Bei experimenteller Kalibrationen wird die Kalibrierfunktion durch Regressionsrechnung ermittelt, und zwar muss dazu das Modell der Regression von y auf x verwendet werden ($\hat{y} = a_{yx} + b_{yx}x$, siehe SACHS [1992], Abschn. 51).

Matrix Unter dem Begriff Matrix fasst man alle Bestandteile zusammen, die außer dem *Analyten* in Analysenproben enthalten sind.

Messgröße Die Messgröße y ist eine Größe, die ein Signal hinsichtlich seiner Intensität quantitativ charakterisiert und die Gegenstand der Messung ist. Entsprechend der allgemeinen metrologischen Größengleichung (z. B. DIN [1994], MILLS et al. [1993]) setzt sich eine Messgröße y zusammen aus dem Produkt von Zahlenwert $\{y\}$ und Einheit $[y]$: $y = \{y\} \cdot [y]$.

Messunsicherheit siehe *Unsicherheitsbereiche*

Messwert Messwerte sind Ergebnisse von Messungen und damit praktische Realisierungen von *Messgrößen*.

Signal Signale sind Träger analytischer Informationen über Analyte. Ein Signal wird in der Regel durch (mindestens) zwei Größen charakterisiert: einen Lageparameter z (Signalposition in einem Spektrum, Chromatogramm etc.) sowie einen Intensitätsparameter y . Unter Signal- bzw. Messwert y versteht man gelegentlich vereinfachend diesen Intensitätswert y_z bei feststehender Signalposition z .

Unsicherheitsbereiche Bereiche, mit denen die *Unsicherheit* von Messergebnissen (siehe Abschn. 3.3.1) charakterisiert werden kann. Im Einzelnen kann es sich handeln um

- **Vertrauensbereiche:**
 - **zweiseitige Vertrauensbereiche** (zweiseitige Konfidenzintervalle, two-sided confidence intervals) von Messergebnissen $cnf(\bar{y}) = \bar{y} \pm \Delta\bar{y}_{cnf}$
 - **einseitige Vertrauensbereiche** (einseitige Konfidenzintervalle, one-sided confidence intervals) $cnf(\bar{y}) = \bar{y} + \Delta\bar{y}_{cnf}$ als oberen und $cnf(\bar{y}) = \bar{y} - \Delta\bar{y}_{cnf}$ als unteren Vertrauensbereich von Messergebnissen; einseitige Vertrauensbereiche spielen eine Rolle für Grenz- und Schwellenwertbetrachtungen
 - die Größe $\Delta\bar{y}_{cnf} = s_y t_{1-\alpha, v} / \sqrt{N}$ stellt den (absoluten) **Abstand der Vertrauensgrenze(n)** des Mittelwertes \bar{y} dar und charakterisiert damit dessen Unsicherheit für eine vorgegebene statistische Sicherheit $P = 1 - \alpha$ (oft für $P = 0,95$)
- **Vorhersagebereiche:**
 - **zweiseitige Vorhersagebereiche** (zweiseitige Prognoseintervalle, two-sided prediction intervals) $prd(\bar{x}) = \bar{x} \pm \Delta\bar{x}_{prd}$, die die Unsicherheit von Analysenwerten \bar{x} charakterisieren, die über eine Kalibrierfunktion erhalten werden, welche ihrerseits mit einer Unsicherheit behaftet ist (charakterisiert z. B. durch den Vertrauensbereich der Kalibrierkurve)
 - **einseitige Vorhersagebereiche** (einseitige Prognoseintervalle, one-sided prediction intervals) $prd(\bar{x}) = \bar{x} + \Delta\bar{x}_{prd}$ bzw. $prd(\bar{x}) = \bar{x} - \Delta\bar{x}_{prd}$ als oberer bzw. unterer einseitiger Vorhersagebereich
 - die Größe $\Delta\bar{x}_{prd} = s_{y.x} t_{1-\alpha, v=n-2} \sqrt{1/N + 1/n + (x - \bar{x}_k)^2 / S_{xx}}$ stellt den (absoluten) **Abstand der Vorhersagegrenze(n)** von einem Analysenmittelwert \bar{x} dar, der über eine Kalibrierfunktion geschätzt wurde.
- **Toleranzbereiche** bzw. **Anteilsbereiche** sind spezielle Unsicherheitsbereiche, die den Charakter von Prognosebereichen besitzen und gegenüber diesen durch zusätzliche, verschärfende Bedingungen charakterisiert werden (siehe Abschn. 3.3 und 4.2).
- Die **erweiterte Unsicherheit** ist ein *Intervall* um das Messergebnis, in dem der Messwert mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (statistischen Sicherheit P) erwartet werden kann. Sie errechnet sich aus der kombinierten Standardunsicherheit $u_c(y)$ durch Multiplikation mit einem Erweiterungsfaktor k zu $U = k \cdot u_c(y)$, wobei k entsprechend einer bestimmten statistischen Sicherheit festzulegen ist (oft $k = 2$). Das Intervall der erweiterten Unsicherheit ergibt sich dem entsprechend zu $\bar{y} \pm U$ (siehe ISO [1993] und EURACHEM [1995, 1998]).

Symbole

$A(x)$	vereinfachende mathematische Größe zur Ermittlung von $K_{\alpha/2}$ und der Kenngrößen
a	Ordinatenabschnitt der Kalibriergeraden, $a \approx \bar{y}_{BL}$ (Kalibrierfunktion: $y = f(x) = a + bx$, Analysenfunktion: $x = f^{-1}(y) = (y - a)/b$, zum „Umkehrproblem“ siehe Abschn. 3.3.2)
B	vereinfachender mathematischer Ausdruck für die Schreibweise der Formeln für $J_{y(\gamma, \alpha/2)}$ und die Kenngrößen
BEC	Untergrund-Äquivalentgehalt (background equivalent concentration)
b	Anstieg der Kalibriergeraden, Empfindlichkeit
C	Prüfgröße für den Ausreißertest nach COCHRAN zur Erkennung eines Ausreißers in einer Reihe von q' Messwerten; $C = G_{\max}^2 / \sum_{i=1}^{q'} G_i$. Die Signifikanzschranken für C sind in Abhängigkeit vom Signifikanzniveau α_ν und von $\nu = n - 2$ tabelliert (n entspricht hier der Anzahl der Kalibriergerichte bei Einfachbestimmungen)
$cnf(\bar{x})$	zweiseitiges Konfidenzintervall von Analysenmittelwerten \bar{x}
$cnf(\bar{y})$	zweiseitiges Konfidenzintervall von Mittelwerten \bar{y}
$cov(x, y)$	Kovarianz zwischen x und y (auch bezeichnet als s_{xy})
D	Vereinfachender mathematischer Ausdruck zur Angabe der Bestimmungsgrenze
FNR	Falsch-negativ-Rate bei Binäraussagen (false negative rate)
FPR	Falsch-positiv-Rate bei Binäraussagen (false positive rate)
G	allgemeines Symbol, das sowohl für ein Nettosignal, als auch einen Gehaltswert stehen kann (wird in diesem Sinne nur benötigt für Ableitungen in Abschn. 3.2.1)
\widehat{G}	COCHRAN-Testwert
g	Größe zur Vereinfachung bestimmter mathematischer Beziehungen
$H(x)$	Verteilung zur Ermittlung der Verfahrenskenngrößen bei Abweichungen der Messwertverteilung von der Normalverteilung mit der Varianz 1 und dem Mittelwert $E(H(x))$
$H_{y(\gamma, \alpha)}$	„Prognoseband“ um die Kalibriergerade, das zur Ermittlung des „realen Unsicherheitsintervalls“ um Gehaltsangaben (Analysergebnissen) sowohl das Konfidenzband um die Gerade als auch den statistischen Anteilsbereich (Toleranzbereich) berücksichtigt (In der Praxis nur verwendbar für Bestimmungen mit vorgegebenem N , z. B. Doppelbestimmungen)
I	Impulszahlen

I	Größe zur Vereinfachung bestimmter mathematischer Beziehungen
$I_{x(\gamma,\alpha)}$	reales Unsicherheitsintervall der Gehaltsangaben, die über die Analysenfunktion ermittelt werden
$I_{\hat{x}(0,95)}$	aus $I_{y(0,95)}$ durch Umkehrung der Kalibrierfunktion ermitteltes Prognoseintervall zum Gehalt \hat{x} ($I_{\hat{x}(0,95)} = \hat{x} \pm \Delta y_{0,975}/b$ für bekanntes σ und b)
$I_{y(0,95)}$	zweiseitiges lokales Konfidenzintervall einer Kalibriergeraden für $\alpha = \beta = 0,975$ ($I_{y(0,95)} = 2\Delta y_{0,975} = 2u_{0,975}\sigma$)
J	Größe zur Vereinfachung bestimmter mathematischer Beziehungen
$J_{y(\gamma,\alpha/2)}$	Schätzgröße für $T_{y(\gamma)}$ mit der statistischen Sicherheit $(1 - \alpha/2)$
K	Größe zur Vereinfachung bestimmter mathematischer Beziehungen
$K_{\alpha/2}$	Breite des simultanen Konfidenzbandes um die Ausgleichsgerade
k	von KAISER anstelle von $t_{1-\alpha,\nu}$ eingeführter Faktor zur „robusten“ Definition von Verfahrenskenngrößen, in ähnlichem Sinne gebraucht als Erweiterungsfaktor bei der Berechnung der erweiterten Unsicherheit U
$k = x/\Delta x$	Kehrwert der relativen Ergebnisunsicherheit zur Definition der Bestimmungsgrenze (DIN 32645 [1994])
k_1, k_2	Faktoren zur Schätzung der unteren und oberen Vertrauensgrenze experimentell ermittelter Standardabweichungen auf der Basis der χ^2 -Verteilung
$k_{q,\gamma,\alpha}$	Faktor zur Ermittlung der Kenngrößen unter Vergleichsbedingungen (x_{VEG} bzw. x_{VBG}) aus einem Ringversuch unter Einbeziehung der in q Laboratorien laborintern (unter Wiederholbedingungen) ermittelten Werte x_{EG} und x_{BG}
M	Anzahl der positiven Befunde bei qualitativer Testung von N Proben (Frequentometrie)
m	Anzahl von Kalibrierproben bzw. -gehalten
N	Anzahl der Bestimmungen an einer Analysenprobe
NPV	korrekt negative Entscheidungen (negative predicted values)
n	Gesamtzahl der Kalibrierexperimente (Kalibriermessungen), bei konstanter Anzahl von Wiederholbestimmungen r je Gehalt ist $n = m \cdot r$, ansonsten ist $n = \sum_{i=1}^m r_i$
n_y	Anzahl von „Komponenten“, aus denen ein Messwert y oder Blindwert y_{BL} , z. B. durch Subtraktion, gebildet wird
n_{BL}	Anzahl der Blindexperimente, auch Anzahl von „Komponenten“, aus denen ein Blindwert y_{BL} , z. B. durch Subtraktion, gebildet wird

P	Größe zur Vereinfachung bestimmter mathematischer Beziehungen
P	statistische Sicherheit bei einem Test
\widehat{P}	Häufigkeit N/M
PPV	korrekt positive Entscheidungen (positive predicted values)
$prd(\bar{x})$	zweiseitiges Prognoseintervall von Analysenmittelwerten \bar{x}
$prd(\bar{y})$	zweiseitiges Prognoseintervall von Messwerten \bar{y}
Q	Größe zur Vereinfachung bestimmter mathematischer Beziehungen
q	Anzahl der Laboratorien, die nach Eliminierung von „Ausreißern“ in die Auswertung einbezogen werden
q'	Anzahl der an einem Ringversuch beteiligten Laboratorien, $q' \geq q$
RSDB	relative Standardabweichung des Untergrundes (relative standard deviation of background)
r	Anzahl der Bestimmungen jedes Kalibriergehaltes
r_{ab}	Korrelationskoeffizient der Größen a und b
S	Empfindlichkeit
S_{xx}	Summe der Abweichungsquadrate der x -Werte vom Mittelwert \bar{x}
$S_{xx,w}$	gewichtete Quadratsumme aller Abweichungen von \bar{x}_w
SBR	Signal-Untergrund-Verhältnis (signal to background ratio)
S/R	Signal-Rausch-Verhältnis
S/R_c	kritischer Wert für das Signal-Rausch-Verhältnis (kritisches SRV)
s_a, s_b	Standardabweichung der Kalibrationskoeffizienten a (des Achsenabschnittes) bzw. b (des Anstieges der Kalibriergeraden)
s_{BL}, s_{yBL}	Blindwertstandardabweichung
s_{rest}^2	Schätzwert der Reststreuung der y -Werte um die Ausgleichsgerade
$s_{x,0} = \frac{s_{y,x}}{b}$	Verfahrensstandardabweichung bei vorausgesetzter Homoskedastizität, für s_0^2 , die Verfahrensvarianz, gilt $s_0^2 = s_{y_{net}}^2 = s_y^2 + s_B^2$
s_x, s_y	Schätzgröße der jeweiligen Standardabweichung σ , erhalten auf experimentellem Wege aus einer Stichprobe von endlich vielen Messungen mit ν Freiheitsgraden
$s_{x,rel}, s_{y,rel}$	relative geschätzte Standardabweichung der im Index genannten Größe
s_{xy}, s_{ab}	Kovarianz zwischen x und y bzw. zwischen a und b , auch bezeichnet als $cov(x, y)$ bzw. $cov(a, b)$
$s_{y,x}$	Reststandardabweichung der Messwerte von der Ausgleichsgeraden bei Kalibriermessungen

$snr(y)$	Signal-Rausch-Verhältnis (signal to noise ratio) nach Definition in (3.79)
$T_{y(\gamma)}$	Breite des $(1 - \gamma)$ -Toleranzbereiches (Anteilsbereiches)
TNR	Richtig-negativ-Rate bei Binäraussagen (true negative rate)
TPR	Richtig-positiv-Rate bei Binäraussagen (true positive rate)
$t_{1-\alpha, \nu}, t_{1-\beta, \nu}$	Quantile der t -Verteilung für die statistische Sicherheit $1 - \alpha$ bzw. $1 - \beta$ und ν Freiheitsgrade, auch $t_{\alpha, \nu}, t_{\beta, \nu}$
U	erweiterte Unsicherheit eines Messergebnisses entsprechend GUM ²
$u_c(y)$	kombinierte Standardunsicherheit eines Messergebnisses, ermittelt nach Fehlerfortpflanzungsregeln aus statistischen und nichtstatistischen Streuungsanteilen der einzelnen Schritte des Messverfahrens bzw. von Messinstrumenten
$u_{1-\alpha}, u_{1-\beta}, u_\alpha, u_\beta$	Quantile der Standardnormalverteilung $u = (y - \mu)/s$, auch standardisierte Normalverteilung, $N(0,1)$, genannt
$VB(\bar{x})$	Vertrauensbereich eines Mittelwertes, siehe auch $cnf(\bar{x})$
w	Faktor zur Schätzung der Erfassungsgrenze bei Abweichungen von vereinfachenden Standardbedingungen (Normalverteilungen konstanter Varianz für Analysen- und Blindwerte)
w_i	Gewichtsfaktor (häufig inverse Varianz) für gewichtete lineare Kalibration
x	Analytmengenangabe, z. B. Gehalt bzw. Konzentration
\hat{x}	Schätzwert von x
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert von x
x_{BG}^{ob}	obere Grenze des Prognoseintervalls der Bestimmungsgrenze
x_{EG}^{ob}	obere Grenze des Prognoseintervalls der Erfassungsgrenze
\bar{x}_K	Mittelpunkt (Datenschwerpunkt) der Kalibriergehalte
x_q	quadratisches Mittel der Kalibriergehalte
\bar{x}_w	gewichteter arithmetischer Mittelwert
y	Messwert
\hat{y}	Schätzwert von y
\bar{y}	arithmetischer Mittelwert von y
y_{BG}^{ob}	obere Grenze des Messwertprognoseintervalls der Bestimmungsgrenze
y_{EG}^{ob}	obere Grenze des Messwertprognoseintervalls der Erfassungsgrenze
y_{net}, y_0	blindwertkorrigiertes Signal (Nettosignal)
y_c	kritischer Messwert (Signalnachweisgrenze)
z	Standardnormalvariable, $z = (x - \mu)/\sigma$, mit dem Erwartungswert Null und der Standardabweichung 1

² GUM: *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement* (ISO [1993])

α	Signifikanzniveau bei einem Test (Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art)
β	Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2. Art
γ	Anteil einer Grundgesamtheit zur Definition von Toleranz- bzw. Anteilsbereichen $T_{y(\gamma)}$
$\Delta\bar{x}_{\text{cnf}}$	Breite eines einseitigen oder halbe Breite eines zweiseitigen Vertrauensbereiches (confidence interval) von \bar{x}
$\Delta\bar{x}_{\text{prd}}$	Breite eines einseitigen oder halbe Breite eines zweiseitigen Vorhersagebereiches (Prognoseintervall, prediction interval) von \bar{x}
$\Delta\bar{y}_{\text{cnf}}$	Breite eines einseitigen oder halbe Breite eines zweiseitigen Vertrauensbereiches (confidence interval) von \bar{y}
$\Delta\bar{y}_{\text{prd}}$	Breite eines einseitigen oder halbe Breite eines zweiseitigen Vorhersagebereiches (Prognoseintervall, prediction interval) von \bar{y}
$\delta_{\alpha,\beta,\nu}$	Quantil der nichtzentralen t -Verteilung
η	„design parameter“ zur Berücksichtigung der Versuchsausführung (Anzahl der Wiederholungen, Blindwertkorrektur) auf die Qualität experimentell ermittelter Größen (geschätzter Parameter)
$\kappa_{\text{u}}, \kappa_{\text{ob}}$	Faktoren zur Schätzung der unteren und oberen Vertrauensgrenze experimentell ermittelter Standardabweichungen auf der Basis der χ^2 -Verteilung
ν	Anzahl der statistischen Freiheitsgrade bei Schätzungen
σ_x, σ_y	Standardabweichung der im Index genannten Größe
σ_x^2, σ_y^2	Varianz der jeweils im Index genannten Größe
$\sigma_{\text{BL}}^2, \sigma_{y\text{BL}}^2$	Varianz des Blindwertes
$\sigma_{x,\text{rel}}, \sigma_{y,\text{rel}}$	relative Standardabweichung der im Index genannten Größe
$\Phi_{n,\alpha}$	Faktor zur Schnellschätzung von Verfahrenskenngrößen
$\Phi(y)$	Verteilungsfunktion von $y (\equiv \int \varphi(y) dy)$
$\varphi(y)$	Dichteverteilung der Variablen y , im vorliegenden Zusammenhang z. B. Verteilung der Messwerte y bei wiederholter Messung eines konstanten Gehalts

Indizes

A	Analysenproben
B	Untergrundmesswert (background)
BG	Bestimmungsgrenze
BL	Blindproben, Blindwert
DIS	Unterscheidungsgrenze (discrimination limit)
EG	Erfassungsgrenze
K	Kalibrierproben
LSP	Klassifizierungsgrenze (limit of specification)
NG	Nachweisgrenze
SCR	Unterscheidungsgrenze, Screeninggrenze
SL	Screeninggrenze (screening limit)
VBG	Bestimmungsgrenze unter Vergleichsbedingungen
VEG	Erfassungsgrenze unter Vergleichsbedingungen

Abkürzungen

AAS	Atomabsorptionsspektrometrie
AML	Alternatives Minimalniveau (alternative minimal level)
AMS	Acceleration Mass Spectrometry (Beschleunigungs-MS)
BLR	bilineare Regression
BW	(spektrale) Bandbreite (band width)
CF	charakteristische Funktion
CGC	Kaplillargaschromatographie
ELR	einfache lineare Regression
FFP	Eignung für einen bestimmten Zweck (fitness for purpose)
GC	Gaschromatographie
GLR	gewichtete lineare Regression
GUM	Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
ICP-OES	Optische Emissionsspektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma
ICP-MS	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma
IDMS	Isotopenverdünnungs-Massenspektrometrie
MS	Massenspektrometrie
OES	Optische Emissionsspektroskopie
OLS	normale Least-Squares-Regression (ordinary least squares)
PHW	physikalische Linienhalbwertsbreite (physical half width)
SAD	Einzelatomnachweis (single atom detection)
SOP	Standardarbeitsvorschrift (standard operation procedure)
SRV	Signal-Rausch-Verhältnis
TRFA	Totalreflexions-Röntgenfluoreszenzanalyse
WFR	Wiederfindungsrate
WLS	gewichtete Least-Squares-Regression (weighted least squares)

1 Einführung

Seit vor mehr als 50 Jahren, initiiert vor allem durch die Arbeiten von HEINRICH KAISER, begonnen wurde, mit Hilfe der mathematischen Statistik Kriterien zur Bewertung von Verfahren und Ergebnissen der chemischen Analyse zu definieren, ist die Diskussion um diese Bewertungskriterien, speziell im Zusammenhang mit Spurenanalysen, nicht abgerissen. Eine verwirrende Vielfalt von Definitionen, Begriffen und Bezeichnungen erschwert die Vergleichbarkeit und praktische Nutzung von Zahlenwerten und führt häufig zu Missverständnissen.

Das allgemeine Interesse an dieser Problematik wuchs in dem Maße, wie Gehalte um und unter $1 \mu\text{g/g}$ (im sogenannten ppm- und ppb-Bereich¹) breitere praktische Bedeutung erlangten. Waren es zuerst Spezialisten, nämlich Geologen und dann Hersteller und Anwender hochreiner Materialien für die Kern- und Halbleitertechnik, die sich für die Ermittlung von Gehalten in diesem Spurenbereich interessierten, so führten in den letzten Jahrzehnten Fortschritte in der Medizin und Erkenntnisse über anthropogene Schadstoffe in der Umwelt zu einem breiten öffentlichen Interesse an analytischen Kontrollen solcher Gehalte. Damit verbunden ist eine ständige Leistungsentwicklung der Spurenanalyse nicht nur in Richtung immer geringerer Mengen bzw. Gehalte von Elementen, die erfasst werden können, sondern auch hinsichtlich der Speziesunterscheidung, d. h. des Erkennens unterschiedlicher chemischer Zustandsformen, also Oxidationsstufen und Bindungsformen, in unterschiedlichen Umweltkompartimenten (Spezies- bzw. Individuenanalytik).

Folgerichtig weitete sich das Anwendungsgebiet der Spurenanalytik im zurückliegenden Jahrzehnt weiter aus, wobei es heute praktisch die gesamte Biosphäre umfasst, insbesondere die menschliche Nahrungskette und große Teile der Gesundheitsfürsorge. Dabei wächst auch der Umfang der zu erfassenden Analyte immer weiter, so dass zunehmend anspruchsvolle Methoden der *Multikomponentenanalytik* eingesetzt werden.

¹ 1 ppm (part per million) bezeichnet einen Anteil von 10^{-6} also z. B. einen Gehalt von $10^{-4}\%$, 1 ppb (part per billion, im deutschen Sprachgebrauch: Teil einer Milliarde, Mengenananteil 10^{-9}) entspricht $10^{-7}\%$; als ppm- Bereich wird meist ein Gehaltsbereich von 10^{-3} bis 10^{-6} bezeichnet, als ppb-Bereich entsprechend 10^{-6} bis 10^{-9} . Heute wird die Verwendung von ppm, ppb usw. für Gehaltsangaben nicht mehr empfohlen.