

Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze analytischer Verfahren



M. Luthardt, E. Than und H. Heckendorff

Limit of decision, limit of detection and limit of determination of analytical methods

Summary. A substantial valuation of the terms decision, detection and determination limits is given. Starting from Scheffe's fundamental analysis of the calibration problem the connection between the statistical errors and the limits of application of analytical methods is pointed out. Two kinds of errors must be taken into consideration: the uncertainty of the calibration experiment and the stochastic nature of the subsequent measurements at unknown samples. They are expressed in confidence bands for the calibration line and in estimated tolerance limits for the future measurements of unknown samples. The proposed definitions of the limits of application are essentially based rather on this statistical characteristics than only on measurements at blanks. Other definitions of the limit terms are discussed, together with some further aspects of the design of the calibration experiment, of the variance estimation and of application of the procedures. The application of the proposed definitions is demonstrated by a special example.

Zusammenfassung. In der vorliegenden Arbeit werden die Begriffe Nachweisgrenze, Erfassungsgrenze und Bestimmungsgrenze einer inhaltlichen Bewertung unterzogen. Ausgehend von der grundlegenden Scheffeschen Arbeit zur Lösung des Eichproblems wird gezeigt, wie die statistische Fehleranalyse auch die Anwendungsgrenzen analytischer Verfahren beeinflusst. Dabei ist prinzipiell zwischen der durch das Eichexperiment bedingten Unsicherheit und dem stochastischen Charakter der an unbekanntem Proben erhaltenen Messwerte zu unterscheiden. Während die Konfidenzschätzung für die Eichkurve nur durch das Eichexperiment allein bedingt ist, sind für die Messwerte an unbekanntem Proben Toleranzschätzungen erforderlich, welche den Streubereich der Messwerte zu vorgegebenem Anteil überdecken.

Die vorgeschlagenen Definitionen für die Verfahrensgrenzen basieren wesentlich auf der statistischen Analyse des Eichexperiments¹. Bisherige Darstellungen zu diesem Problemkreis werden diskutiert und einer kritischen Analyse unterzogen. Des Weiteren werden Fragen der Versuchsplanung, der Varianzschätzung und verschiedene Anwendungsaspekte erörtert. Die Anwendung der vorgeschlagenen Definitionen wird an einem praktischen Beispiel demonstriert.

1. Einleitung

In den verschiedensten Bereichen von Wissenschaft und Technik wird an die analytische Chemie die Forderung der eindeutigen Charakterisierung zunehmend kleinerer Gehalte gestellt. Hierzu zählen insbesondere die Umweltanalytik, Halbleiter- und andere Werkstoff Untersuchungen sowie Fragen der physiologischen Chemie. Insofern die dabei zum Einsatz kommenden modernen instrumentellen Verfahren in der Regel auf dem Prinzip der Messung einer Ersatzgröße und der Auswertung auf der Basis statistischer Modelle beruhen, bildet die Analyse der Zuverlässigkeit der relevanten statistischen Modelle in den verschiedenen Messbereichen auch

¹ In dieser Arbeit verwenden wir die Begriffe „eichbedürftig“ und „Eichung“ statt des in der Chemie eher üblichen „Kalibrieren“.

den Ansatzpunkt für die Gewinnung von Aussagen bezüglich der Einsatzgrenzen der analytischen Verfahren.

Das Grundprinzip der Messung besteht darin, dass statt der unmittelbaren Ermittlung der Konzentration c eines Analyten der Wert einer Ersatzgröße Y gemessen wird (z. B. Spannungsgrößen, Ladungsmengen usw.), welcher Aufschluss über die Größe von c geben kann. Dabei ist davon auszugehen, dass zwischen der Konzentration c und der Ersatzgröße Y ein Zusammenhang besteht, der in der Form

$$Y = g(c, w) + \varepsilon \tag{1}$$

angenommen werden soll; d.h., Y wird als Funktion der Konzentration c und eventueller weiterer Größen w betrachtet, der eine als additiv vorausgesetzte zufällige Störgröße ε überlagert ist.

Ein durch Gl. (1) beschriebener Ansatz wird in der Regel den praktischen Gegebenheiten der benutzten analytischen Verfahren gerecht. Während der jeweilige Wert der Konzentration c als deterministisch vorliegender Wert betrachtet werden kann, ist der Messwert Y bedingt durch stochastisch wirkende Nebenfaktoren wie Abweichungen bei der Probenaufbereitung und Messunsicherheiten als Realisierung einer Zufallsgröße aufzufassen. (Die Zusammenfassung all dieser stochastischen Wirkungen in Form einer additiven Störgröße ε stellt bereits eine Modellannahme dar.) Als Nebenfaktoren w , welche einen systematischen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen c und Y ausüben, könnten die Temperatur, die Luftfeuchte u. a. in Betracht zu ziehen sein.

Der durch Gl. (1) dargestellte Zusammenhang ist in der Regel nicht explizit bekannt und zunächst in einem Eichexperiment statistisch zu ermitteln. Dazu werden an Standardproben mit bekannter Konzentration c_i die zugehörigen Messwerte Y_i erfasst. Ist für die Abhängigkeit zwischen c und Y ein physikalisch begründeter Modellansatz bekannt, so sind lediglich die numerischen Werte darin enthaltener Konstanten zu schätzen, andernfalls beinhaltet die Auswertung des Eichexperiments zunächst die Wahl eines den Daten angepassten Modellansatzes. Dabei sollte in jedem Falle beachtet werden, dass die Komplexität des Modells dem Problem angemessen gewählt werden sollte und nicht durch komplizierte Modellansätze ein Erwartungsfeld geschaffen wird, dem bereits die Qualität der Ausgangsdaten nicht gerecht wird.

Das Eichexperiment trägt zunächst nur Hilfscharakter. Die eigentliche Anwendung des Verfahrens besteht in der Lösung der Umkehraufgabe, bei der Messdaten Y_0 an unbekanntem Proben der zugehörige Wert c_0 der Konzentration zuzuordnen ist. Speziell sind hierfür auch Aussagen zur Genauigkeit (bzw. Ungenauigkeit) der Konzentrationsermittlung von Interesse.

Durch die Fehlerkomponenten bzw. die damit im Zusammenhang stehende beschränkte Genauigkeit der numerisch bestimmten Abhängigkeit zwischen c und Y auf der Basis eines konkreten Eichexperiments ist es prinzipiell nicht möglich, bei der Anwendung eines Verfahrens beliebig kleinen Messwerten Konzentrationen in untersuchten Proben zuzuordnen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb insbesondere, auf der Analyse der statistischen Genauigkeit basierende Aussagen zu den Anwendungsgrenzen eines analytischen Verfahrens zu gewinnen. Dabei sollen weniger die mathematischen Details als vielmehr die gedankliche Interpretation der eingeführten Begriffe im Vordergrund stehen. Deshalb beschränken wir uns bewusst auf den einfachsten Ansatz einer linearen Regression mit konstanter Varianz, um zunächst das Prinzipielle der Zusammenhänge aufzuzeigen. Eine Erweiterung auf kompliziertere Modellansätze, auch auf die multivariate Betrachtung der heutzutage z. B. bei spektroskopischen Verfahren üblichen gleichzeitigen Messung mehrerer Ersatzgrößen, ist dann lediglich eine Frage der Anwendung eines umfangreicheren mathematischen Apparates.

Im folgenden Abschnitt wird zunächst auf die Auswertung von Eichexperimenten und die Gewinnung eines Schätzverfahrens für eine unbekannte Konzentration eingegangen. Abschnitt 3 enthält Aussagen zur Genauigkeitsanalyse einer solchen Schätzung. Diese muss zunächst von einer Bereichsschätzung für den Modellzusammenhang ausgehen, die sich dann auf eine Intervallschätzung in der Umkehraufgabe überträgt. In Abschnitt 4 werden die sich auf die Messwerte Y beziehende Nachweisgrenze und die auf die Konzentration des zu untersuchenden Analyten bezogene Erfassungs- und Bestimmungsgrenze definiert. Abschließend wird die Anwendung der vorgeschlagenen Methodik an einem Beispiel demonstriert.

In allen weiteren Betrachtungen soll generell vorausgesetzt werden, dass es sich bei dem zugrunde gelegten Messverfahren um ein vollständiges Analysenverfahren handelt (s. hierzu [1, 2]).

2. Inverse Regressionsschätzung

Im weiteren werde vorausgesetzt, zwischen der Konzentration C des zu bestimmenden Bestandteils im Untersuchungsobjekt und der aus einem vollständigen Analysenverfahren resultierenden Messgröße Y bestehe ein linearer Zusammenhang der Form

$$Y = a + bc + \varepsilon, \quad (2)$$

wobei ε eine zufällige Störkomponente mit dem Erwartungswert $E(\varepsilon) = 0$ und der Varianz $D^2(\varepsilon) = \sigma^2$ darstellt und die Größen a , b und σ^2 unbekannte Parameter sind.

Das Eichexperiment liefert für bekannte Konzentrationen c_i des zu bestimmenden Bestandteils in geeigneten Standardobjekten jeweils für r_i Parallelbestimmungen Messwerte Y_{ij} , $j = 1, \dots, r_i$, $i = 1, \dots, m$, so dass insgesamt

$$n = \sum_{i=1}^m r_i \quad (3)$$

Messwertpaare (c_i, Y_{ij}) zur Verfügung stehen, welche die Information über den Zusammenhang zwischen c und Y gemäß Gl. (2) tragen. Als geeignet sind dabei solche Standardobjekte (Standardproben) zu betrachten, die in ihrer Matrixzusammensetzung vollständig oder zumindest weitgehend den später zu untersuchenden Proben entsprechen. In Abhängigkeit vom gewählten Verfahren sind die vorgegebenen Konzentrationswerte c_i auf einem Untersuchungsbereich $[c_I, c_{II}]$ beschränkt.

In der zweiten Phase erfolgt dann die Messung der Größe Y an einer Probe unbekannter Konzentration mit k -Wiederholungen ($k \geq 1$), und dem Messergebnis \bar{Y}_0 (Mittelwert aus den k -Messwerten) ist ein Konzentrationswert c_0 zuzuordnen. Diese Zuordnung erfolgt auf der Basis einer geeignet zu wählenden Schätzfunktion \hat{c} , die auf \bar{Y}_0 und den Ergebnissen des Eichexperiments (c_i, Y_{ij}) basiert:

$$\hat{c}_0 = \hat{c} \left[\bar{Y}_0, (c_i, Y_{ij}), j = 1, \dots, r_i, i = 1, \dots, m \right] \quad (4)$$

Der Wahl der Schätzfunktion \hat{c} wurde in der mathematischen Literatur große Aufmerksamkeit gewidmet (s. [3-7] u. a.). In der Regel wird dabei eine Zwei-Schritt-Schätzung verwendet, welche zunächst die Daten des Eichexperiments zu einer Regressionsschätzung verdichtet und darauf basierend eine Konzentration zuordnet. Werden die Koeffizienten a , b in Gl. (2) nach der Methode der kleinsten Quadrate zu \hat{a} , \hat{b} ermittelt, so ergibt sich die Regressionsschätzung

$$\hat{Y} = \hat{a} + \hat{b}c, \quad (5)$$

und durch Auflösung nach c wird daraus für einen Wert \bar{Y}_0 die als klassisch bezeichnete Schätzfunktion

$$\hat{c}_0 = (\bar{Y}_0 - \hat{a}) / \hat{b} \quad (6)$$

erhalten. Im weiteren soll dieser Schätzung der Vorzug gegenüber alternativen Vorgehensweisen gegeben werden (inverser Regressionsansatz, orthogonale Regression u. a.), da letztere zu keiner globalen Verringerung des mittleren quadratischen Schätzfehlers führen. Allerdings ist bei der Benutzung des Verfahrens zu beachten, dass der Koeffizient b keinen zu kleinen Wert besitzen darf (siehe Bemerkung 3 in Abschnitt 4).

Die Regressionsgleichung (5) wird mitunter als empirische Eichkurve bezeichnet.

Es verdient besonders hervorgehoben zu werden, dass die Ermittlung der Regressionsgleichung (5) nur einen Zwischenschritt bei der inversen Schätzung gemäß Gl. (6) darstellt. Die nahe liegende Versuchung, Gl. (2) sofort nach c aufzulösen und c nach einem Regressionsatz bezüglich Y zu ermitteln (inverser Regressionsansatz) würde zu einer Verletzung der Voraussetzungen für die Anwendung der Methode der kleinsten Quadrate führen. In der Beachtung dieses Umstandes und der Empfindlichkeit der Lösung gemäß Gl. (6) gegenüber der Schätzung \hat{b} kommt die generelle Spezifik im Zusammenhang mit der Lösung inverser Aufgaben zum Ausdruck.

3. Intervallschätzung für die unbekannte Konzentration

Zwischen den Größen c und Y bestehe der durch Gl. (2) gegebene lineare Zusammenhang und zusätzlich zu den in Abschnitt 2 vereinbarten Voraussetzungen werde jetzt Normalverteilung der Beobachtungen angenommen. Dann ist bei der Ermittlung einer Bereichsschätzung für den Konzentrationswert c_0 zum vorliegenden Wert von \bar{Y}_0 sowohl die statistische Unsicherheit der Ermittlung der Eichgeraden auf der Basis des Eichexperiments als auch die Streuung von \bar{Y}_0 als zufallsbeeinflusste Messgröße zu berücksichtigen.

Im Hinblick auf die spätere serienmäßige Anwendung des Messverfahrens sind bei der Auswertung des Eichexperiments nicht Konfidenzaussagen für einzelne Punkte der Eichgeraden von Interesse, sondern ein Konfidenzband, das auf vorgegebenem Konfidenzniveau $1 - \alpha/2$ die gesamte Eichgerade überdeckt. Dieses ergibt sich nach der Working-Hotelling-Methode in der Form

$$\hat{a} + \hat{b}c \pm A(c)\hat{\sigma} \quad (7)$$

mit

$$A(c) = \sqrt{2F_{2,\nu,1-\alpha/2} \left[\frac{1}{n} + \frac{(c - \bar{c})^2}{S_{cc}} \right]} \quad (8)$$

Dabei bezeichnet $F_{2,\nu,1-\alpha/2}$ das Quantil der F -Verteilung mit $(2, \nu)$ Freiheitsgraden, $\hat{\sigma}^2$ eine erwartungstreue Schätzfunktion für σ^2 mit ν Freiheitsgraden, und \hat{c} , S_{cc} sind Mittelwert und "Streugröße" der Messpunkte c_i des Eichexperiments gemäß

$$\bar{c} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^m r_i c_i, S_{cc} = \sum_{i=1}^m r_i (c_i - \bar{c})^2.$$

Wird $\hat{\sigma}^2$ allein auf der Basis des Eichexperiments geschätzt, so ist $\nu = n - 2$ und

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{n-2} R_0^2, R_0^2 = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{r_i} r_i (c_i - \bar{c})^2. \quad (9)$$

Das durch Gl. (7) gegebene Konfidenzband $K_{\alpha/2}$ ist in Abb. 1 dargestellt. Die Grenzen dieses Bandes werden aus den durch Gl. (8) beschriebenen hyperbelförmigen Kurven erhalten, die eine Verbreiterung des Konfidenzbandes mit wachsendem Abstand von \bar{c} bewirken. Es ist auch möglich, Konfidenzbänder mit geradlinigen Begrenzungen zu konstruieren [8, 9]. Wesentlich ist jedoch die Feststellung, daß es sich bei dem Konfidenzband um eine Konfidenzschätzung für den wahren funktionalen Zusammenhang handelt. Es unterscheidet sich von einem Bereich, der sich durch Verbindung der Konfidenzintervalle für einzelne Punkte der Regressionsgeraden auf der Basis der t-Verteilung ergäbe. Für die Anwendung des Analysenverfahrens wird jedoch die Genauigkeit der Eichkurve nicht nur für einzelne spezielle Werte, sondern für beliebige, bei der späteren Anwendung des Verfahrens zunächst nicht bekannte Punkte des gesamten Messbereichs benötigt, so dass tatsächlich ein Konfidenzband erforderlich ist.

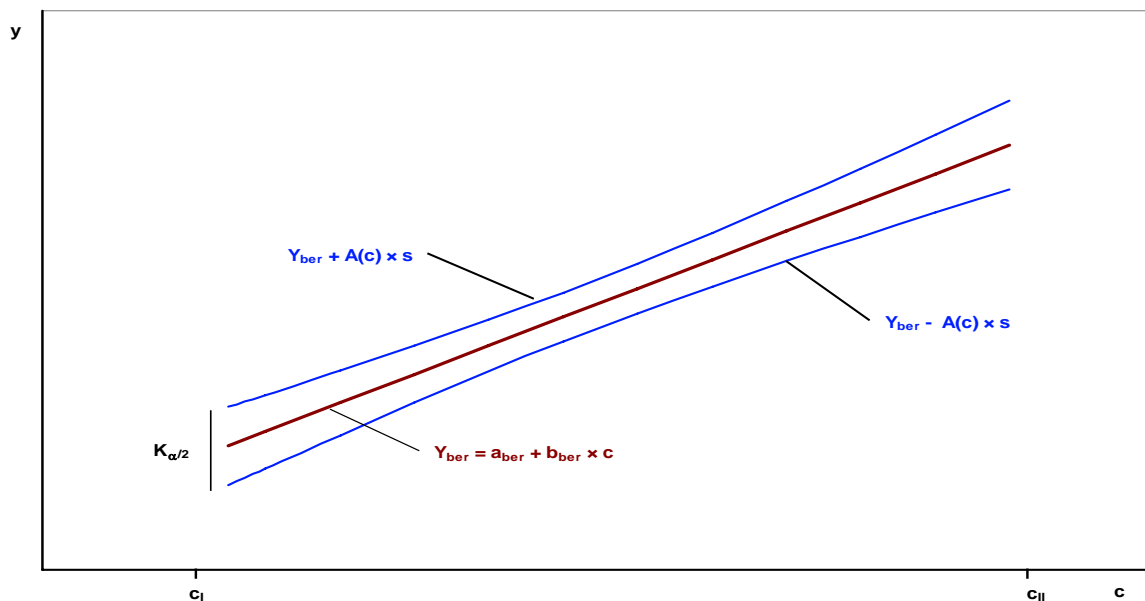


Abb. 1. Konfidenzband für eine Eichgerade ^{1 2}

Die Benutzung der *t*-Verteilung an dieser Stelle ist einer der hartnäckigsten Irrtümer der analytischen Chemie.

¹ In den Abbildungen sind die Bezeichnungen der Werte geändert gegenüber den im Text gegebenen Formeln, z. B. sind Schätzwerte statt mit $\hat{}$ mit *ber* gekennzeichnet und *s* steht für $\hat{\sigma}$.

² Alle Abbildungen sind aus Excel übernommen und beruhen auf den Zahlenwerten des im Text gegebenen Beispiels. In den Abb. 1 bis 4 sind die Entfernung der Konfidenz- und Toleranzbänder von der Ausgleichsgeraden 10fach überhöht.

Um weiteren Fehldeutungen auszuschließen sei außerdem darauf hingewiesen, dass mit dem Konfidenzband die Ausgleichsgerade geschätzt wird und nicht etwa damit der Bereich zu erwartender auftretender Messwerte Y gegeben ist. Ein derartiger Bereich müsste als Toleranzbereich für Werte von Zufallsgrößen bedeutend breiter sein und die Streuung der Werte der Zufallsgrößen um die Regressionsgerade berücksichtigen.

Der konkrete Messwert \bar{y}_0 für \bar{Y}_0 in der Anwendungsphase des Analysenverfahrens stellt einen Wert aus dem Streubereich (Toleranzbereich) von \bar{Y}_0 für eine feste, aber unbekannte Konzentration c_0 dar. Da Y voraussetzungsgemäß eine normalverteilte Zufallsgröße mit der Varianz $\hat{\sigma}^2$ ist, besitzt \bar{Y}_0 eine Normalverteilung mit der Varianz σ^2/k . Wären der Erwartungswert und die Varianz $\hat{\sigma}^2$ bekannt, so ergäbe sich ein Toleranzbereich für $(1 - \gamma) \times 100\%$ der möglichen Messergebnisse von \bar{Y}_0 in der Form Erwartungswert $\pm z_{1-\gamma/2} \cdot \sigma / \sqrt{k}$, wobei $z_{1-\gamma/2}$ das entsprechende Quantil der Normalverteilung ist. Da jedoch die Varianz $\hat{\sigma}^2$ nicht als bekannt angenommen werden kann, ist eine Schätzung dieses $(1 - \gamma)$ -Toleranzbereiches erforderlich.

Das soll mit der statistischen Sicherheit $1 - \alpha/2$ erfolgen.

Eine derartige Toleranzschätzung hat gemäß [10] bei bekanntem Erwartungswert die Form Erwartungswert $\pm B \cdot \hat{\sigma} / \sqrt{k}$, (10)

wobei $\hat{\sigma}^2$ eine Schätzung für σ^2 mit ν Freiheitsgraden darstellt und sich die Konstante B zu

$$B = z_{1-\gamma/2} \sqrt{\nu / \chi_{\nu, \alpha/2}^2} \quad (11)$$

ergibt, wenn $\chi_{\nu, \alpha/2}^2$ das untere Quantil der χ^2 -Verteilung mit ν Freiheitsgraden bezeichnet. Insofern der Erwartungswert der Messungen für eine beliebige Konzentration durch das Konfidenzband gemäß Gl. (7) eingegrenzt ist, wird der $(1 - \gamma)$ -Bereich der bei einer Konzentration c zu erwartenden Werte von \bar{Y}_0 mit einer statistischen Sicherheit von $1 - \alpha$ zu

$$\hat{a} + \hat{b}c \pm [A(c) + B / \sqrt{k}] \hat{\sigma} \quad (12)$$

geschätzt. [Die Wahl der statistischen Sicherheiten von jeweils $1 - \alpha/2$ für das Konfidenzband wie für die Toleranzschätzung zu gegebenem Erwartungswert gemäß Gl. (10) sichert nach dem Bonferroni-Prinzip die statistische Sicherheit $1 - \alpha$ für die Gesamtaussage in Gl. (12).]

Bei der Lösung der Umkehraufgabe an der unbekannt Probe ist davon auszugehen, dass der konkrete Wert \bar{y}_0 von \bar{Y}_0 mit der Wahrscheinlichkeit $1 - \gamma$ im Toleranzbereich zu erwarten ist, und es sind diejenigen Werte von c zu ermitteln, bei welchen der zugehörige Toleranzbereich den konkreten Wert \bar{y}_0 enthält. Dies kann auf grafischem Wege erfolgen.

Dazu wird zunächst das von c unabhängige Intervall $J_{\gamma, \alpha/2}$ gemäß

$$\bar{y}_0 \pm B \hat{\sigma} / \sqrt{k} \quad (13)$$

gebildet. In Abb. 2a ist dieses Intervall für einen konkreten Messwert \bar{y}_0 an der Ordinatenachse abgetragen.

Wäre die Eichgerade exakt bekannt, so ergäbe sich die Intervallschätzung für c_0 durch Abbildung des Intervalls $J_{\gamma, \alpha/2}$ auf die c -Achse über die Eichgerade. Die entsprechenden Projektionslinien sind in Abb. 2a als unterbrochene Linien eingetragen und führen auf das Intervall $I'_{\alpha, \gamma/2}$

Da jedoch anstelle der Eichkurve nur das Konfidenzband $K_{\alpha/2}$ bekannt ist, sind die Projektionen über die Begrenzungen des Konfidenzbandes zu bilden, wodurch die Intervallschätzung $I_{\gamma,\alpha}$ für c_0 erhalten wird (siehe Abb. 2a).

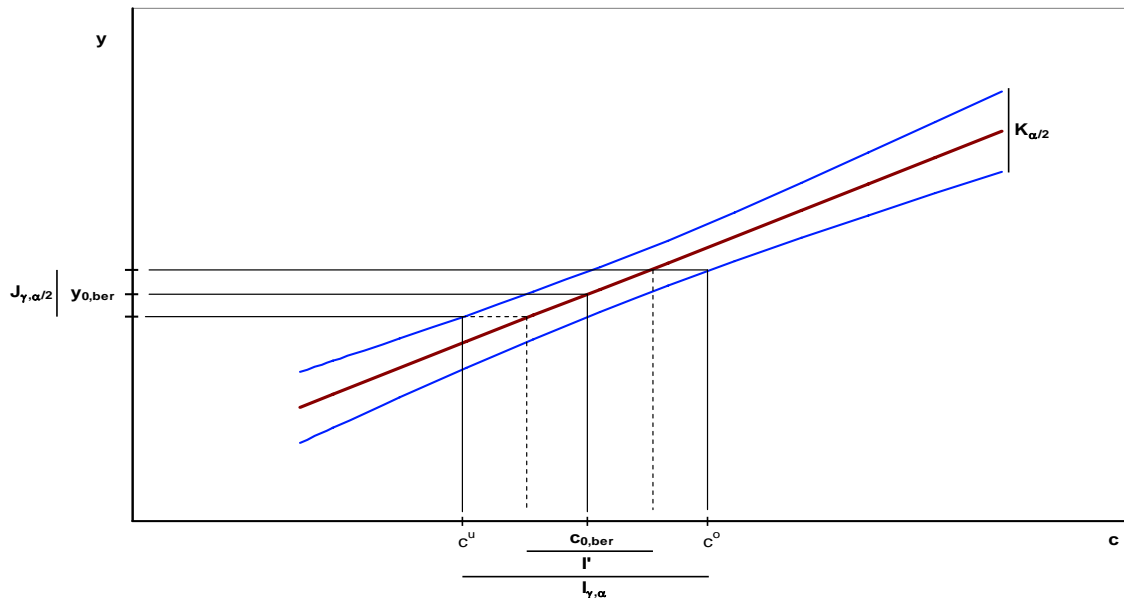


Abb. 2a. Ermittlung einer Intervallschätzung für c_0 . Erläuterungen im Text.

Werden in der Anwendungsphase des Analysenverfahrens an einer unbekannt Probe stets k unabhängige Wiederholungsmessungen vorgenommen, so ist es auch möglich, den Anteil $B \hat{\sigma} / \sqrt{k}$ an die Begrenzungen des Konfidenzbandes anzutragen und das Intervall $I_{\gamma,\alpha}$ für \bar{y}_0 gemäß Abb. 2b zu ermitteln. Das Gebiet $H_{\gamma,\alpha}$ in Abb. 2b wird dann durch die sich aus Gl. (12) ergebenden Funktionen von c begrenzt.

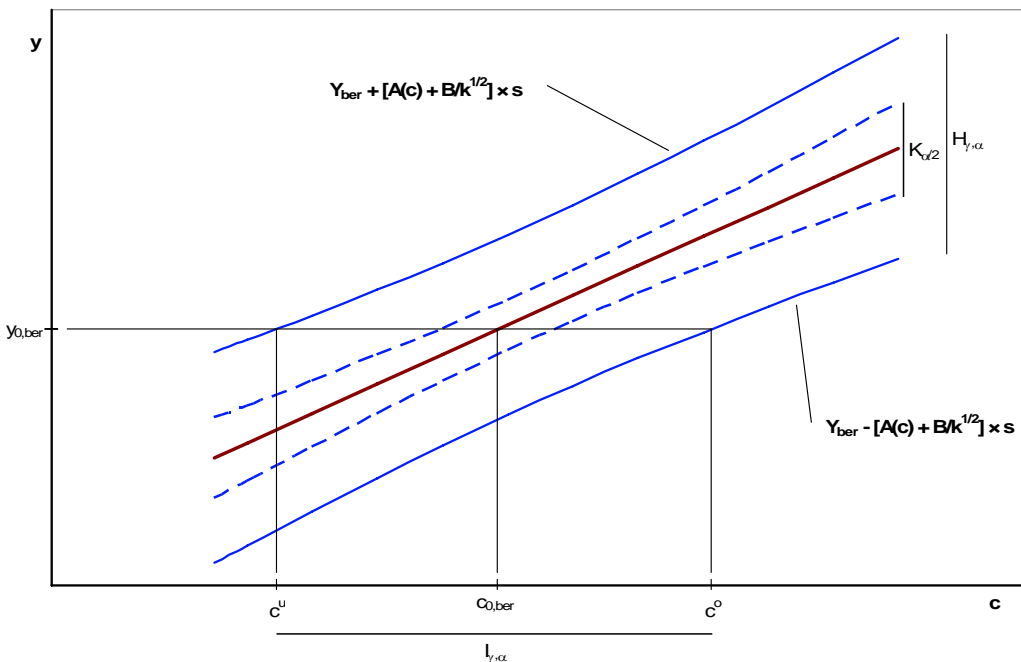


Abb. 2b. Ermittlung einer Intervallschätzung für c_0 . Erläuterungen im Text.

Wenn jedoch die Anzahl der Wiederholungsmessungen an den unbekanntenen Proben unterschiedlich sein kann, empfiehlt es sich, gemäß Abb. 2a zu verfahren bzw. in Abb. 2b eine Kurvenschar für unterschiedliche Werte von k anzugeben. Bei Nutzung rechen technischer Hilfsmittel ist diese Frage belanglos.

Das Intervall $I_{\gamma, \alpha}$ ist als das Intervall derjenigen Konzentrationswerte c zu betrachten, bei denen der $(1 - \gamma)$ -Toleranzbereich den Wert \bar{y}_0 enthält, d. h. bei Proben mit dieser Konzentration ergeben sich mit der Wahrscheinlichkeit $1 - \gamma$ Messwertbereiche, welche \bar{y}_0 enthalten. Die statistische Sicherheit $1 - \alpha$ bezieht sich auf die Wahrscheinlichkeit der Ergebnisse des Eichexperiments, aus dem heraus die Schätzung für diese Toleranzbereiche gebildet wird. Sie bedeutet, dass bei Wiederholungen des Eichexperiments in $(1 - \alpha)$ 100 % der Fälle sich gerade die geforderten Toleranzbereiche ergeben, d. h. Bereiche, welche die Überdeckungswahrscheinlichkeit $1 - \gamma$ für die zu erwartenden Messergebnisse mindestens einhalten.

Bemerkungen

1. Zur Versuchsplanung: Die Wahl der Konzentrationswerte c_i für die n Standardproben des Eichexperiments sollte im Sinne eines Kompromisses zwischen einer möglichst guten Schätzbarkeit der Eichkurve und der Möglichkeit der Modellprüfung (z. B. mit dem Fisherschen Linearitätstest) erfolgen [3, 11]. Für eine optimale Schätzung der Eichkurve im Sinne eines möglichst schmalen Konfidenzbandes ist es erforderlich, die Größe S_{cc} in Gl. (8) zu maximieren, was durch Ausführung von jeweils $n/2$ -Messungen an den Endpunkten c_I und c_{II} des Untersuchungsbereiches erreicht würde. Andererseits schließt eine derartige Versuchsplanung die Möglichkeit eines Linearitätstests für den Modellansatz gemäß Gl. (2) aus. Deshalb sollten im Sinne des erwähnten Kompromisses, wenn die Wahl des linearen Ansatzes nicht auf anderem Wege begründet werden kann, Probenwerte c_i auch innerhalb des Bereichs $[c_I, c_{II}]$ vorgesehen werden, wobei die Anzahl r_i der Mehrfachproben für Werte c_i an den Grenzen des Untersuchungsbereiches zunehmen sollte.

Die Nutzung von Mehrfachproben erlaubt außerdem eine vom Modellansatz unabhängige Schätzung der Varianz σ^2 der Analysenwerte.

Mit

$$\bar{Y}_i = \frac{1}{r_i} \sum_{j=1}^{r_i} Y_{ij} \quad (14)$$

hat eine solche Schätzung die Form

$$\tilde{\sigma} = \frac{1}{n - m} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{r_i} (\bar{Y}_i - Y_{ij})^2 \quad (15)$$

Ein Vergleich dieser Varianzschätzung mit der Schätzung $\hat{\sigma}^2$ aus Gl. (9) ermöglicht ebenfalls, auf die Zulässigkeit des linearen Modellansatzes zu schließen.

2. Das Konfidenzband wurde gemäß Gl. (7) für einen unbeschränkten Bereich von Konzentrationswerten c angegeben. Für einen vorgegebenen endlichen Bereich lässt sich die Breite dieses Bandes um einen gewissen Faktor L , $L < 1$, verringern [12]. Hierfür sind jedoch spezielle Tabellen erforderlich.

3. Das Risiko α für die Intervallschätzung wurde durch Aufteilung zu je $\alpha/2$ für die Konfidenz- und die Toleranzschätzung und Abschätzung mit Hilfe der Bonferroni-Ungleichung erhalten. Eine bessere Abschätzung bzw. exakte Berechnung der simultanen Risikowahrscheinlichkeit

wäre möglich [3], allerdings halten wir dies im Hinblick auf die wesentlich aufwendigere Handhabbarkeit des entstehenden Verfahrens im Vergleich zum Genauigkeitsgewinn nicht für gerechtfertigt.

4. Die Ausführung von jeweils k Mehrfachmessungen für Y_0 in der Anwendungsphase des Verfahrens ermöglicht die Berechnung der Streuungen der Messwerte um den Mittelwert \bar{Y}_0 . Ist s^2 eine solche Varianzschätzung mit f Freiheitsgraden, so kann die durch Gl. (9) gegebene Schätzung für σ^2 durch die verbesserte Schätzung

$$\hat{\sigma}^2 = (R_0^2 + fs^2)/(n + f - 2) \quad (16)$$

mit $\nu = n + f - 2$ Freiheitsgraden ersetzt werden.

Ist im Grenzfall ($\nu \rightarrow \infty$) σ^2 als bekannt zu betrachten, so ist in Gl. (7) und Gl. (10) $\hat{\sigma}$ durch σ zu ersetzen und die Funktion $A(c)$ aus Gl. (8) kann durch

$$A^\infty(c) = \sqrt{\chi_{2,1-\alpha}^2 \left[\frac{1}{n} + \frac{(c - \bar{c})^2}{S_{cc}} \right]} \quad (17)$$

ersetzt werden, während die Konstante B für die Toleranzschätzung durch $B^\infty = z_{1-\gamma/2}$ zu ersetzen ist.

5. Falls die Voraussetzung $D^2(Y) = \sigma^2 = const.$ über dem gesamten Versuchsbereich nicht zutrifft und die Abhängigkeit $\sigma^2(c)$ bekannt ist, lassen sich Regressions- und Konfidenzschätzungen unter Einbeziehung statistischer Gewichte $p_i \propto 1/\sigma_i^2$ mit $\sigma_i^2 = \sigma^2(c_i)$ für die Werte (c_i, Y_{ij}) durchführen. Eine Änderung von σ^2 über dem Untersuchungsbereich wirkt sich stärker auf das Konfidenzband als auf die Koeffizientenschätzungen \hat{a} und \hat{b} aus, deshalb wäre für die Konfidenzaussagen gerade in diesem Falle eine genaue Kenntnis der Gewichtsfunktion $\sigma^2(c)$ besonders wichtig.

4. Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze

Der Chemiker ist bestrebt, ein Analysenverfahren auch für möglichst kleine Werte der Konzentration c einzusetzen. Selbst wenn durch das Eichexperiment oder durch theoretische Überlegungen gesichert ist, dass das durch Gl. (1) bzw. Gl. (2) gegebene Modell für Werte von c in der Nähe von Null gültig bleibt, sind dem dadurch Grenzen gesetzt, dass sich bei kleinen Konzentrationswerten das Nutzsignal nicht mehr von der Störgröße abhebt.

Für das Eichexperiment werden Standardproben mit vorgegebener Konzentration c_i verwendet. Eine Probe mit der Konzentration $c_i = 0$ soll im weiteren als Blindprobe bezeichnet werden. Entsprechend soll der Erwartungswert der von einer Blindprobe erzeugten Messwerte, also der im Modell gemäß Gl. (2) auftretende Ordinatenwert a , Blindwert genannt werden. Offensichtlich ist es nur dann sinnvoll, einem Messwert \bar{Y}_0 einen Konzentrationswert $c_0, c_0 > 0$ zuzuordnen, wenn er sich mindestens mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit $1 - \delta$ vom Blindwert a abhebt. Da jedoch a und σ^2 nicht bekannt sind, ist der entsprechende Messwertanteil über eine einseitige Toleranzschätzung festzulegen. Aus Gründen der unmittelbaren Nutzbarkeit der bereits in Abschnitt 3 erfolgten statistischen Auswertungen soll $\delta = \gamma/2$ gewählt werden. Das führt auf die folgende Definition.

Definition 1

Die Nachweisgrenze Y_N^k (limit of decision) des vollständigen Analysenverfahrens zu vorgegebenem Risiko α und $\delta = \gamma/2$ ist der obere Wert des an der Stelle $c = 0$ geschätzten $(1 - \gamma)$ -Toleranzintervalls für \bar{Y}_0 .

Entsprechend Gl. (12) und Gl. (8) ergibt sich demnach ¹

$$Y_N^k = \hat{a} + \left[A(c) + B/\sqrt{k} \right] \hat{\sigma} \quad (18)$$

mit

$$A(0) = \sqrt{2 F_{2, \nu, 1-\alpha/2} \left[\frac{1}{n} + \frac{\bar{c}^2}{S_{cc}} \right]} . \quad (19)$$

Die Nachweisgrenze Y_N^k hängt somit von der Anzahl k der auszuführenden Wiederholungsbestimmungen an den unbekanntenen Proben ab, und es entspricht anschaulichen Vorstellungen, dass die Nachweisgrenze z. B. für $k = 5$ kleiner ausfällt als für $k = 1$ (keine Wiederholungsmessungen).

Messwerte $\bar{y}_0 > Y_N^k$ unterscheiden sich signifikant vom Blindwert, und ihnen wird eine Konzentration c_0 zugeordnet. Demzufolge ergibt sich die kleinste durch das Analysenverfahren erfassbare Konzentration entsprechend der folgenden Definition.

Definition 2

Die Erfassungsgrenze c_E (limit of detection) eines vollständigen Analysenverfahrens ist der der Nachweisgrenze entsprechende Schätzwert der Konzentration, d. h.

$$c_E = (Y_N^k - \hat{a}) / \hat{b} \quad (20)$$

Ergibt sich für eine Probe ein Messwert $\bar{y}_0 \leq Y_N^k$, so wird diesem kein Konzentrationswert zugeordnet, und das Analysenresultat sollte in der Form "zu bestimmender Anteil nicht nachweisbar bzw. nicht erfassbar"² angegeben werden.

Die Erfassungsgrenze c_E stellt entsprechend Definition 2 gleichzeitig den kleinsten Schätzwert der Konzentration dar, für welchen die untere Grenze c^u der Intervallschätzung $I_{\gamma, \alpha}$ nicht negativ ist.

Nachweis- und Erfassungsgrenze sind also unter Berücksichtigung ihrer statistischen Eigenschaften in der Weise definiert, dass mit einem Risiko von α den Proben, welche die zu bestimmende Substanz nicht enthalten, nur durchschnittlich in $\gamma/2 \times 100$ % aller Fälle eine Konzentration $c_0, c_0 > 0$, zugeordnet wird.

Ist jedoch damit gesichert, dass beliebige Konzentrationen c mit $c > c_E$ durch das Analysenverfahren identifiziert werden? Offenbar ist dies nicht der Fall, solange Konzentrationen c Messwerte \bar{Y}_0 entsprechen, die mit hinreichend großer Wahrscheinlichkeit kleiner als die

¹ Bei einseitiger Nutzung der in Abschnitt 3 konstruierten zweiseitigen Konfidenz- und Toleranzschätzungen ist die Einhaltung der statistischen Sicherheit $1 - \alpha$ mindestens gewährleistet.

² „nicht nachweisbar“ bezieht sich allein auf die Auswertung des Messsignals y , wohingegen „nicht erfassbar“ auf die Konzentration bezieht.

Nachweisgrenze Y_N^k ausfallen können. Deshalb ist eine weitere Verfahrenskenngröße entsprechend der folgenden Definition einzuführen.

Definition 3

Die Bestimmungsgrenze c_B (limit of determination) eines vollständigen Analysenverfahrens ist der kleinste Konzentrationswert, für den mit der statistischen Sicherheit $1 - \alpha$ mindestens mit der Wahrscheinlichkeit $1 - \gamma/2$ der Signalwert \bar{Y}_0 größer als die Nachweisgrenze Y_N^k ausfällt.

Die Bestimmungsgrenze c_B fällt bei den gewählten Risikowahrscheinlichkeiten mit dem kleinsten Konzentrationswert zusammen, für den die untere Grenze der Toleranzschätzung nach Gl. (12) gleich Y_N^k ist, so dass sich c_B als Lösung der Gleichung

$$\hat{a} + \hat{b} - [A(c_B) + B/\sqrt{k}] \hat{\sigma} = Y_N^k \tag{21}$$

ergibt. Damit ist gewährleistet, dass das Verfahren für Konzentrationen $c > c_B$ mit den geforderten statistischen Sicherheiten voll anwendbar ist, während im Bereich (c_E, c_B) nicht mit den geforderten Sicherheiten Schätzungen erhalten werden. In Analogie zu dem in [13] eingeführten Bereich der unsicheren Reaktion bei qualitativen Nachweisen könnte der Bereich zwischen c_E und c_B als Bereich der unsicheren Bestimmbarkeit bezeichnet werden. Es verdient jedoch ausdrücklich hervorgehoben zu werden, dass sich in diesem Bereich ergebende Schätzwerte \hat{c}_0 auf Grund von Definition 1 statistisch voll gesichert sind und demzufolge als Messergebnisse akzeptiert werden können.

Die Ermittlung der eingeführten Grenzen Y_N^k , c_E und c_B ist in Abb. 3 veranschaulicht.

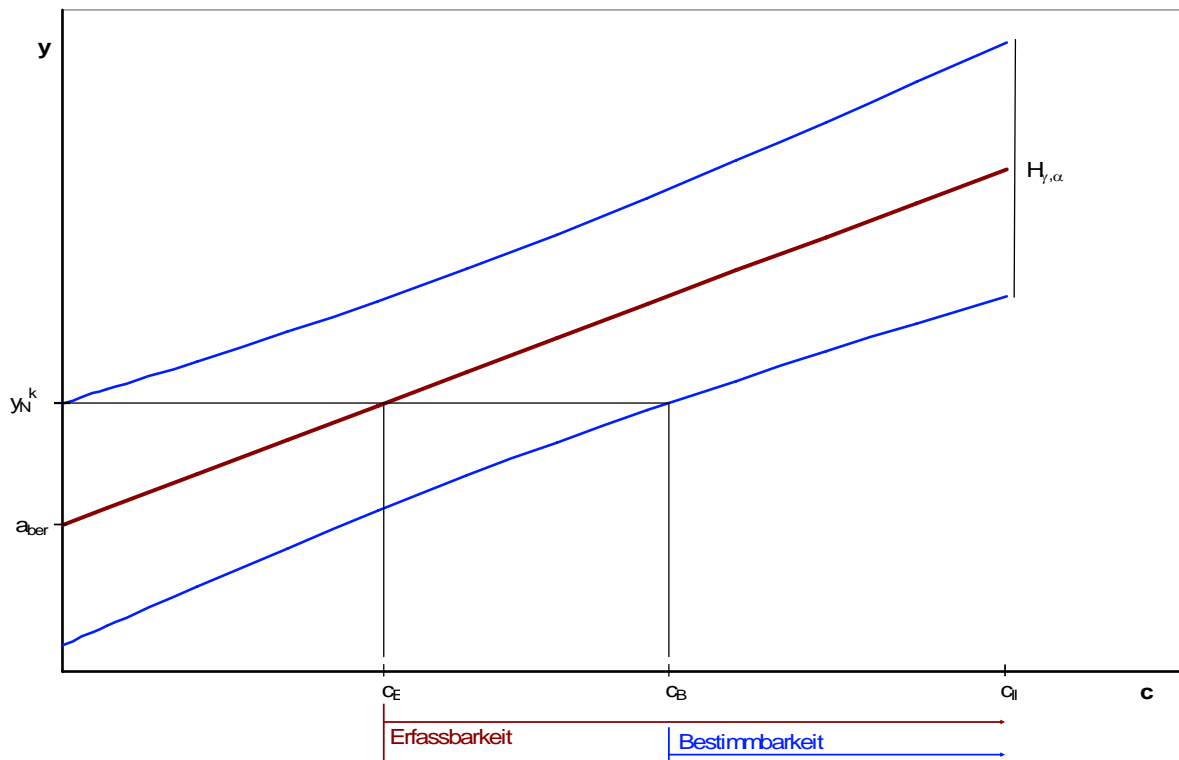


Abb. 3. Ermittlung der Verfahrensgrenzen

Es sei nochmals explizit darauf hingewiesen, dass diese Verfahrenskenngrößen statistischen Charakter tragen. Sie hängen sowohl von dem Risiko α bezüglich der Auswertung der zufälligen Ergebnisse des Eichexperiments als auch von dem zugelassenen Risiko γ für die Auswertung der Messungen an unbekanntem Proben ab, so dass bei der Beschreibung von Verfahren diese Risiken unbedingt angegeben werden sollten. Ferner ist die Qualität der Kenngrößen in anschaulicher Weise vom Umfang n des Eichexperiments und der Anzahl k der an den unbekanntem Proben auszuführenden Mehrfachbestimmungen abhängig. Durch Vergrößerung von n lässt sich die Funktion $A(c)$ verkleinern und damit das Konfidenzband für die Schätzung der Eichkurve einengen, wodurch eine Verkleinerung der Verfahrenskenngrößen erreicht wird. Ein gleichläufiger Effekt kann durch die Erhöhung von k erzielt werden, so dass rein theoretisch durch eine Erhöhung des Aufwandes für das Eichexperiment und des Analysenaufwandes bei den unbekanntem Proben die Grenzwerte c_E und c_B beliebig verkleinert werden könnten. Allerdings sind dem aus Aufwandsgründen und durch die zeitliche Stabilität der Parameter praktische Grenzen gesetzt.

Ergänzende Bemerkungen

1. Untersuchungsbereich und Versuchsplan. Die Anwendung der Eichkurve zur Ermittlung der Verfahrensgrenzen setzt voraus, dass der Untersuchungsbereich für das Eichexperiment mit $c_I = 0$, d. h. mit Blindproben beginnt. Für die Anwendbarkeit des Verfahrens ist ferner zu sichern, dass die obere Grenze c_{II} des Untersuchungsbereiches oberhalb der im weiteren zu erwartenden Konzentrationswerte gewählt wird. Entsprechend dem bereits in Abschnitt 3 erwähnten Kompromiss bei der Versuchsplanung sind die Konzentrationswerte c_i der Standardproben gleichmäßig über dem Untersuchungsbereich, beginnend bei $c = 0$ zu verteilen, wobei die Anzahl r_i der Wiederholungsbestimmungen an den Grenzen des Untersuchungsbereiches zunehmen sollte.

Zur Modellverifikation im Bereich kleiner Konzentrationswerte empfiehlt es sich, das Prinzip des "cross-validation" nutzend, den Schätzwert \hat{a} für den Blindwert jeweils mit und ohne Einbeziehung der Blindproben zu berechnen und miteinander bzw. mit dem Mittelwert der Messergebnisse für die Blindproben zu vergleichen.

Ferner sei darauf verwiesen, dass Wiederholungsbestimmungen statistisch unabhängig voneinander auszuführen sind. Diese Forderung kann z. B. bei flüssigen Proben bei Herstellung der zu vermessenden Lösungen durch Aliquotieren verletzt sein.

2. Der Blindwert. Vielfach wird empfohlen bzw. in die Software analytischer Geräte als Option integriert, den Blindwert a (Ordinatenabschnitt der Eichgeraden) Null zu setzen.

Hier sind zwei Fälle sorgfältig voneinander zu unterscheiden. Der erste Fall wäre, dass für den Zusammenhang zwischen Konzentration und Messgröße ein Modell der Form

$$Y = b c + \varepsilon \quad (22)$$

physikalisch wohlbegründet vorgegeben wird. Ist dann ε ebenfalls eine normalverteilte Störgröße mit $E(\varepsilon) = 0$ und $D^2(\varepsilon) = \sigma^2$ unabhängig von c , so lassen sich alle voranstehenden Betrachtungen für dieses Modell nachvollziehen. Ist aber Y auf positive Werte beschränkt und ε demzufolge nicht mehr normalverteilt, so liegt ein prinzipiell anderes Modell als das durch Gl. (2) gegebene vor. Die statistische Auswertung ist dann diesem entsprechend zu entwickeln, wobei z. B. auch die geometrische Form der in Abb. 1 dargestellten Konfidenzbänder zu modifizieren ist. Im zweiten Fall ergibt sich $a \approx 0$ lediglich durch eine Verschiebung auf der Ordinatenachse bzw. eine physikalische oder elektronische Kompensation. In diesem Falle sind a und b in Gl. (2) für jedes Eichexperiment in der üblichen Weise nach der Methode der kleinsten Quadrate zu

bestimmen, wobei lediglich $\hat{a} \approx 0$ zu erwarten ist. Allerdings muss hierbei gewährleistet sein, dass das Messgerät auch negative Messwerte anzeigt. Eine möglicherweise gerätebedingte Beschneidung der Messwerte auf den positiven Bereich würde zu verzerrten Schätzungen \hat{a} und \hat{b} führen und somit die Analysenergebnisse verfälschen.

Wie bereits ein Blick auf die Abbildungen zeigt, ändert eine Ordinatenverschiebung ohnehin die Punkt- und Bereichsschätzungen für c nicht, so dass eine Kompensation des Blindwertes auf Null nicht als notwendig erscheint. Im Gegenteil, die Geräteeinstellung sollte so gewählt werden, dass die durch die Störung ε verursachte Streuung der Messwerte um den Erwartungswert auch für den Blindwert nach unten voll messbar bleibt.

3. Nichtlösbarkeit der Umkehraufgabe und "Limit of quantitation". Für die Gewinnung einer sinnvollen Intervallschätzung der Konzentration c_0 zu vorgegebenem Messwert \bar{y}_0 ist die Größe σ/b entscheidend. Ist der Anstieg b der Eichgeraden (d.h. die Empfindlichkeit des Analysenverfahrens) zu klein oder die Varianz σ^2 der Störgröße zu groß, so kann es für bestimmte oder sogar für alle Werte \bar{y}_0 zu ein- oder zweiseitig unbestimmten Intervallaussagen kommen. In Abb. 4 ist eine solche Situation dargestellt. Zwar existiert stets die Punktschätzung \hat{c}_0 , jedoch ist für die dem Messwert \bar{y}_0 zuzuordnende Konzentration c_0 nur die praktisch sinnlose Aussage $-\infty < c_0 < +\infty$ möglich. Dem entsprechend ist keinerlei Zuverlässigkeit des Schätzwertes \hat{c}_0 gegeben.

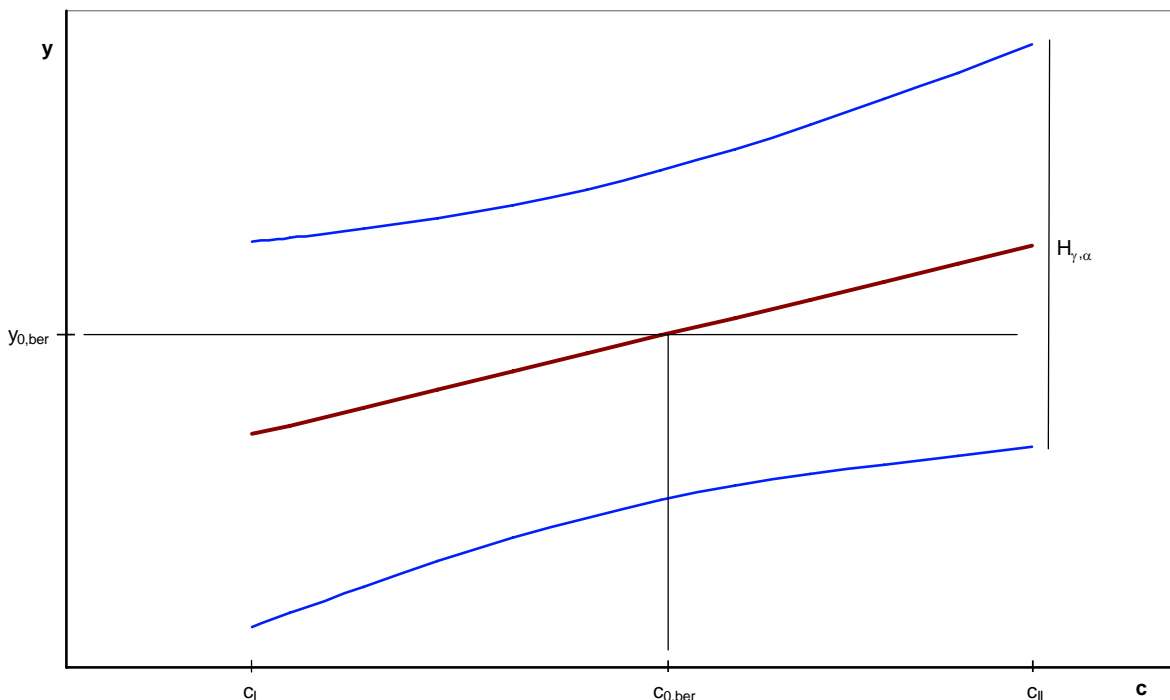


Abb. 4. Nichtlösbarkeit der Umkehraufgabe

Gegebenenfalls lässt sich eine endliche Intervallschätzung durch Vergrößern der Risiken α und γ erzwingen, allerdings sollten diese Risikowerte aus praktischen Gründen 10 % nicht übersteigen. Ein anderer Weg, die Breite der Intervallschätzungen zu verringern, wäre die Erhöhung von n und k , dem sind jedoch aus Aufwandsgründen praktische Grenzen gesetzt.

Wird für ein Analysenergebnis eine endliche Intervallschätzung $[c^u, c^o]$ erhalten, so lässt sich $(c^o - c^u) / \hat{c}_0$ in gewisser Weise als relativer Fehler der Konzentrationsschätzung interpretieren. Allerdings halten wir die Vorgabe eines "Limit of quantitation" in Form einer Grenze für diesen relativen Fehler nicht für sinnvoll. Abgesehen davon, dass dieser Ausdruck stark vom zufälligen Messergebnis abhängt und keine statistische Kenngröße darstellt, würde seine Anwendung möglicherweise zu ungerechtfertigten Einengungen der Verfahrensgrenzen führen. Außerdem sind gerade in der Spurenanalytik Situationen denkbar, in denen einseitige Intervallschätzungen völlig ausreichend sind, für die eine solche Fehlergröße jedoch keinen Sinn hätte.

Für die Anwendbarkeit eines Analysenverfahrens ist der Quotient σ/b die kritische Größe. Ist dieser Wert zu groß, so ist das für gegebene n , k , α und γ daran erkennbar, dass die ermittelten Nachweis-, Erfassungsgrenzen und Bestimmungsgrenzen praktisch unakzeptabel große Werte annehmen. Im übrigen kann wohl davon ausgegangen werden, dass der Analytiker eine Messgröße Y nur dann als Basis eines Verfahrens wählt, wenn er bereits eine gewisse Sicherheit bezüglich ihrer Repräsentativität besitzt.

5. Diskussion

Die mit dem "Nachweisvermögen" von Analysenverfahren zusammenhängenden Fragen werden seit langem in der chemisch-analytischen Literatur diskutiert. Aspekte der historischen Entwicklung sind z. B. in [14-18] zu finden. Während zu Beginn die Bewertung qualitativer Analysen im Vordergrund stand, setzte mit dem Aufkommen instrumenteller Methoden die Auswertung quantitativer Analysenergebnisse auf der Grundlage statistischer Modelle ein. Ein wichtiger Ausgangspunkt sind die Arbeiten von Kaiser [17, 18], auf die das so genannte 3σ - bzw. 6σ -Kriterium zurückgeht. Der 3σ -Wert wurde als Nachweisgrenze (decision limit), bezogen sowohl auf die Messwerte als auch auf die zugeordnete Konzentration, bezeichnet. Der 6σ -Wert bezog sich auf eine Konzentration, die Erfassungsgrenze (detection limit) genannt wurde. Weiterhin wurde eine Bestimmungsgrenze (determination limit, limit of guarantee of purity) auf der Basis eines relativen Fehlers eingeführt (siehe hierzu Bemerkung 3 in Abschnitt 4). Heute wird diese durch den Begriff "Limit of quantitation" ersetzt, der auf einem 10σ -Kriterium basiert [19].

Diese Vorgehensweise wurde von Wilson [16] kritisiert, da sie das willkürliche Element der Festlegung des Faktors κ in $\kappa\sigma$ enthält. Allerdings waren die von ihm vorgeschlagenen Definitionen zu unscharf, um sich durchsetzen zu können.

Der wesentliche Mangel der $\kappa\sigma$ -Kriterien ist wohl, dass sie die Statistik des Eichexperiments in keiner Weise berücksichtigen. Es kommt hinzu, dass σ^2 dabei oftmals allein aus der Standardabweichung der Messungen an Blindproben heraus geschätzt wird, ebenso wird z. B. in [19] der Blindwert selbst als Mittelwert aus diesen Messungen ermittelt.

Ein erster Versuch einer detaillierteren Einbeziehung statistischer Betrachtungen wurde in [20] unternommen. Genannt werden können hier weiter die Arbeiten [1, 19, 21, 22]. Allerdings kann die in diesen Arbeiten eingesetzte statistische Methodik nicht voll befriedigen, da teilweise die Toleranzschätzungen nicht in korrekter Weise erfolgen bzw. statt des simultanen Konfidenzbandes für die Eichfunktion lediglich Intervalle für einzelne Erwartungswerte über die t -Verteilung berechnet werden.

Die Problematik wurde aus mathematischer Sicht grundsätzlich in den Arbeiten von Liebermann et al. [5], Scheffe [3] und Hunter [12] geklärt. Weitere Diskussionen zu mathematischen Fragestellungen finden sich u. a. in [4, 6, 7]. Diese Beiträge haben bisher jedoch nicht vollinhaltlich Eingang in die analytische Literatur gefunden.

Hiervon ausgehend war es unser Ziel, die Bedeutung der mit der Bewertung eichbedürftiger Analysenverfahren verbundenen Begriffe in ihren gegenseitigen Beziehungen detailliert darzustellen und in die Aufgabenstellung einzuordnen. Dabei wurden gleichzeitig die grundsätzlichen mathematisch-methodischen Aspekte in verschiedene Richtungen erweitert.

Es war unser Anliegen, die für die Festlegung der Verfahrensgrenzen notwendigen Begriffe (Definitionen 1 - 3) voll auf der Basis der statistischen Auswertemethodik des Eichexperiments aufzubauen. Den bisher sowohl für die Messwerte als auch für die zugeordnete Konzentration verwendeten Begriff Nachweisgrenze ersetzten wir durch die Begriffe Nachweisgrenze für den Messwertbereich und Erfassungsgrenze für die zugeordnete Konzentration. Der bisherige Terminus Erfassungsgrenze wurde durch die Bestimmungsgrenze ersetzt. Die Begriffe Limit of quantitation bzw. Bestimmungsgrenze als Äquivalent dafür erweisen sich dann als überflüssig, und wir halten sie in der bisherigen Form nicht für notwendig.

In der chemisch-analytischen Literatur werden oft die a-priori-Fragestellung nach der Bestimmbarkeit (Bestimmungsgrenze) und die a-posteriori-Fragestellung nach der Erfassbarkeit (Erfassungsgrenze) nicht voneinander getrennt. Wir haben uns bemüht, diesen Unterschied deutlich herauszustellen (siehe auch Abb. 3). Daraus resultiert insbesondere gegenüber dem 3σ - und 6σ -Kriterium in der Anwendungsphase ein Zuwachs an Nachweisvermögen. Außerdem liegt auch, bedingt durch die Form des Konfidenzbandes, c_B näher an c_E als bei der vorerwähnten Verdoppelung. Ein weiterer Aspekt, der auch an dem nachstehend ausgeführten Beispiel sichtbar wird, besteht darin, dass bei der Festlegung der Nachweisgrenze allein aus den Blindwertmessungen heraus ohne Einbeziehung der Statistik des gesamten Eichexperiments unrealistisch kleine Grenzen entstehen können. Das kann insbesondere dann eintreten, wenn an den Blindproben gewisse Störkomponenten nicht wirken, die mit dem zu bestimmenden Bestandteil im Zusammenhang stehen. Im Beispiel könnten das u. a. Inkorrektheiten bei der Einwaage des $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ sein.

Bezüglich der statistischen Auswertung halten wir auch unter dem Gesichtspunkt von Aufwand und Nutzen die Anwendung der Methode der kleinsten Quadrate und die Benutzung einer Gaußverteilung zur Ableitung der Intervallschätzungen für angemessen. Wenn man sich bezüglich des Erfülltseins von Voraussetzungen nicht vollkommen sicher ist, werden die Aussagen mit anderen Methoden nur unübersichtlicher und nicht sicherer. Wir können hier Tukey [23] nur zustimmen: "Far better an approximate answer to the right question, which is often vague, than an exact answer to the wrong question, which can always be made precise." Die zunehmende Integration von Rechnern und Software in analytische Geräte ist ein unbestrittener Vorteil für den Nutzer, der allerdings auch die Gefahr einer bedenkenlosen Anwendung in sich trägt. Software ist ein Gegenstand mit Marktwert, und häufig wird von den Herstellern mehr beschrieben, was ein Programm alles kann, jedoch weniger, was es eigentlich macht und wo die Anwendungsgrenzen der Methoden liegen. Eine Wertung der Aussagen kann damit problematisch werden [24, 25]. Das betrifft im Rahmen unserer Problematik u. a. auch solche Fragen wie das Nullsetzen des Blindwertes und der zwangsweisen Regression durch Null [26 - 29]. Der Anwender eines Programms sollte stets Klarheit über die angewandten Methoden, die notwendigen Voraussetzungen und die Interpretation der Ergebnisse verschaffen. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es gerade, diesen Aspekten gegenüber einer bloßen Angabe der mathematischen Berechnungsverfahren in einem Teilbereich der chemischen Analytik besonderen Vorrang einzuräumen.

6. Anwendungsbeispiel

Die Umsetzung unserer Vorgehensweise wollen wir am Beispiel einer spektralphotometrischen Kupferbestimmung in Wasser ohne Zusatz von Komplexbildnern zeigen. Die Messungen erfolgten bei 795 nm in 1-cm-Küvetten gegen Luft.

i	c _i [g/100 ml]	r _i	y _{ij} [Ext.]					Ø y _i	y _i ber.
1	0,000	5	0,035	0,035	0,036	0,035	0,035	0,0352	0,0355
2	0,010	4	0,036	0,041	0,039	0,038		0,0385	0,0396
3	0,030	3	0,046	0,046	0,047			0,0463	0,0478
4	0,050	3	0,059	0,059	0,059			0,0590	0,0560
5	0,070	2	0,066	0,065				0,0655	0,0642
6	0,090	2	0,073	0,073				0,0730	0,0724
7	0,110	2	0,082	0,081				0,0815	0,0805
8	0,130	2	0,088	0,088				0,0880	0,0887
9	0,150	3	0,099	0,096	0,097			0,0973	0,0969
10	0,170	3	0,106	0,105	0,105			0,1053	0,1051
11	0,190	3	0,112	0,113	0,112			0,1123	0,1133
12	0,210	4	0,121	0,121	0,121	0,122		0,1213	0,1215

Tabelle 1. Messwerte zur Berechnung der Eichgeraden¹

m	Ø c	n	a _{ber}	b _{ber}	R ₀ ²	s ²
12	0,0958	36	0,0355	0,4096	7,142E-05	2,101E-06
k	S _{cc}	B	z _{1-0.05}	F _{2,34,0.975}	χ _{34,0.025}	s
3	0,2028	2,155	1,645	4,120	19,806	1,449E-03

Tabelle 2. Zwischenresultate und Quantile

Damit wird, wie in Abschnitt 4, Bemerkung 2, gefordert, $a > 0$. Als Gerät kam ein SPEKOL (Carl Zeiss Jena) zum Einsatz. Die Herstellung der Standardproben erfolgte für jede Extinktionsmessung zur Aufnahme der Eichgeraden durch direkte Einwaage von $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ p. A. in 100-ml-Maßkolben und Lösen in destilliertem Wasser.

Die Messwerte sind in Tabelle 1 und die für die statistische Auswertung notwendigen Zwischenresultate in Tabelle 2 zusammengestellt. Die Konzentrationsangaben wurden so gewählt, dass sich b in der Größenordnung von 1 ergibt. Ordinatenabschnitt und Anstieg berechnen sich zu $\hat{a} = 0,0355$, $\hat{b} = 0,4096$. Die Varianzschätzung aus der Regression beträgt $\hat{\sigma}^2 = 2,101 \cdot 10^{-6}$.

Der Fishersche Linearitätstest liefert für die Prüfgröße den Wert $\hat{F} = 1,577$. Für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % wird damit die Hypothese eines linearen Zusammenhangs nach Gl. (2) nicht abgelehnt ($F_{34,24,0.95} = 1,9$).

¹ Auch in den Tabellen sind Variablenschreibweisen den Möglichkeiten in Excel angepasst.

Für die Lösung der Umkehraufgabe und die Bestimmung der Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze wählten wir die konstante Anzahl von $k = 3$ Parallelbestimmungen zur Berechnung von \bar{y}_0 . Mit $\alpha = 0,05$ und $\gamma = 0,10$ berechnen sich $A(c)$ und B für Gl. (12) aus

$$A(c) = \sqrt{2 \cdot 4,120 \left[\frac{1}{36} + \frac{(c - 0,958)^2}{0,2028} \right]}$$

und

$$B = 1,645 \cdot \sqrt{34/19,81} .$$

Damit ergibt sich folgende Eichkurve:

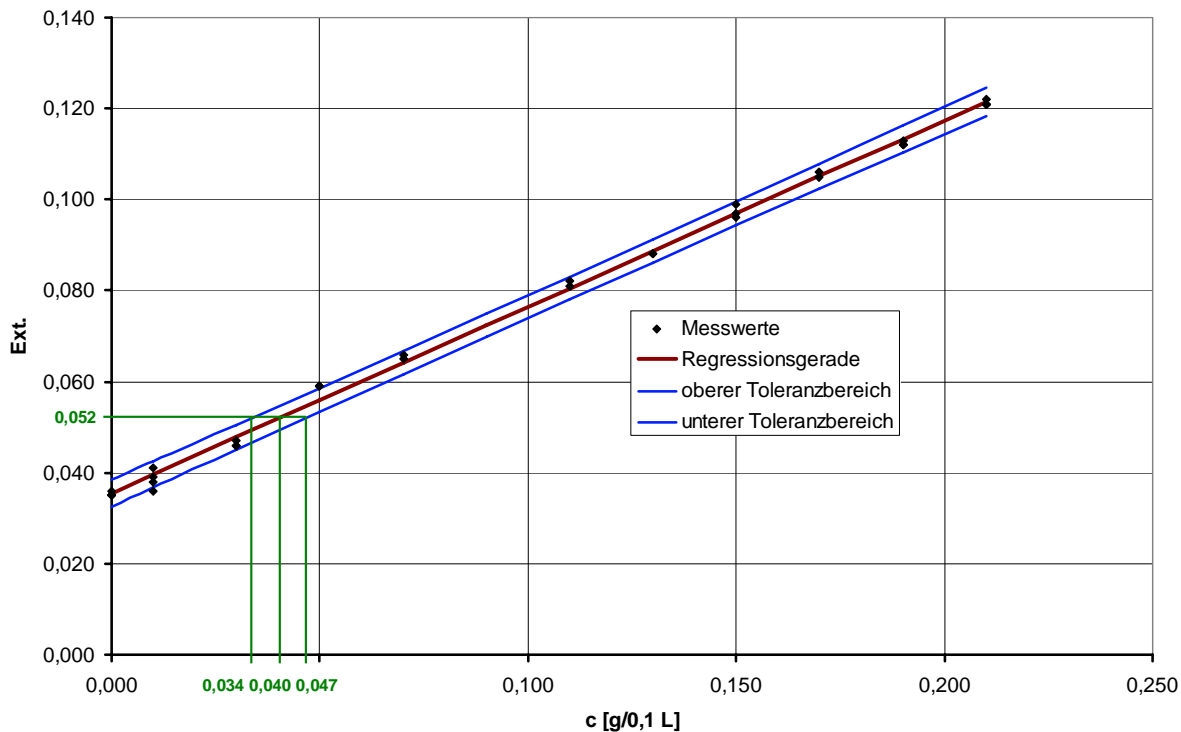


Abb. 5. Eichkurve für die Ermittlung der CuSO_4 -Konzentration

Die sich entsprechend Gl. (12) ergebenden Begrenzungen sind zusammen mit der Ausgleichsgeraden dargestellt. Für drei Parallelmessungen der Extinktion einer CuSO_4 -Lösung unbekannter Konzentration mit dem Mittelwert 0,052 ergibt sich die Punktschätzung

$$\hat{c}_0 = (0,052 - 0,0355) / 0,4096 = 0,0403$$

in $\text{g CuSO}_4 \times 5 \text{ H}_2\text{O} / 0,1 \text{ L}$ und aus Abb. 5 entsprechend der schematischen Darstellung in Abb. 2 die Intervallaussage $I_{0,05, 0,1}$ zu 0,034 g/0,1 L; 0,047 g/0,1 L.

Entsprechend den gewählten Werten von α und γ ist dieses Intervall mit einer statistischen Sicherheit von 95 % eine Realisierung der Intervallschätzung, die mit 90 % Wahrscheinlichkeit den tatsächlichen unbekanntem Konzentrationswert c_0 enthält.

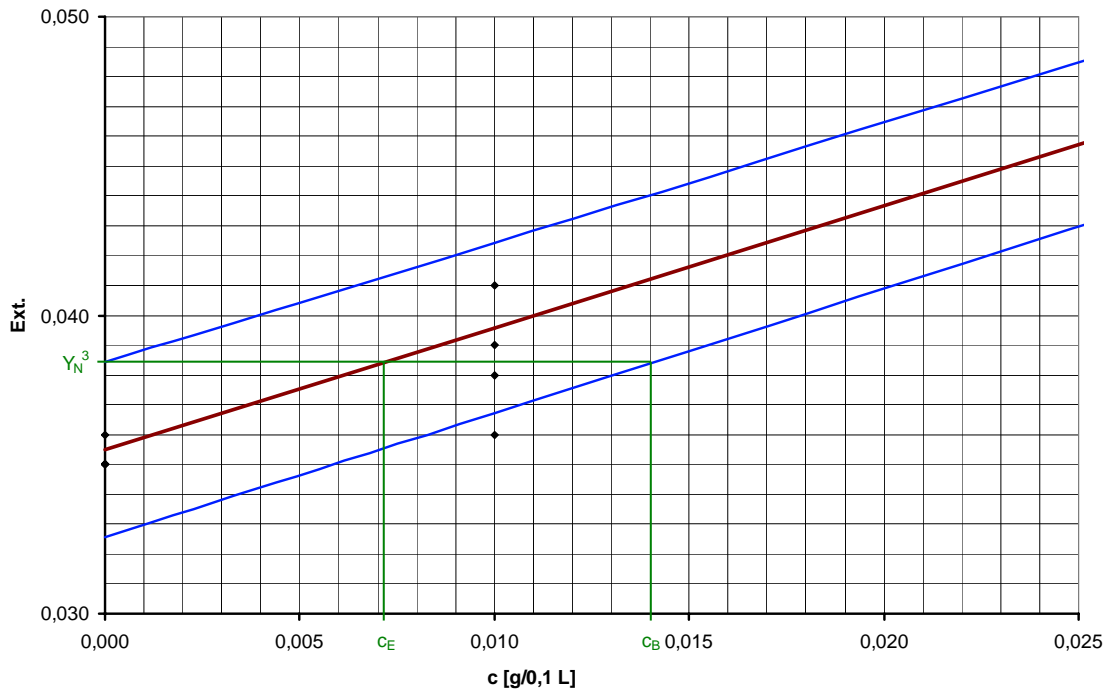


Abb. 5a. Ausschnitt der Eichgeraden zur Ermittlung der Verfahrenskenngrößen

Den vorgeschlagenen Definitionen gemäß ergibt sich aus Abb. 5a

- die Nachweisgrenze zu $Y_N^3 = 0,0385$,
- die Erfassungsgrenze zu $c_E = 0,0072 \text{ g/0,1 L}$,
- die Bestimmungsgrenze zu $c_B = 0,014 \text{ g/0,1 L}$.

Auf der Basis des durchgeführten Eichexperiments entsprechend dem gewählten Versuchsplan lässt sich also für die gegebenen Werte von α , γ , k feststellen, dass das beschriebene Analysenverfahren bis zu Konzentrationen von $c_B = 0,014$ für die Bestimmung von CuSO_4 in wässriger Lösung geeignet ist. Für Proben, deren voraussichtliche Konzentration kleiner als c_B ist, sollte es nicht benutzt werden (a priori Fragestellung), da in diesen Fällen die Wahrscheinlichkeit, vorhandenes CuSO_4 nicht zu erfassen, unzulässig hoch ist.

Die c_B entsprechende geschätzte mittlere Extinktion beträgt $0,0414$. Aber bei der Anwendung des Verfahrens kann es durchaus vorkommen, dass eine Probe doch einmal einen kleineren Extinktionsmittelwert \bar{y}_0 als $0,0414$ liefert. Sofern dieser nur größer als die Nachweisgrenze ist, lässt sich eindeutig auf das Vorhandensein von CuSO_4 in dieser Probe schließen (a posteriori Fragestellung). Der Schätzwert für die Konzentration liegt dann im Bereich zwischen $0,07 \text{ g/L}$ und $0,2 \text{ g/L}$.

Abschließend sei nochmals anhand des Vergleichs der Messwerte für die Blindprobe ($c_i = 0$) und deren Streuung mit der Bereichsschätzung für den Ordinatenabschnitt a der Eichgeraden darauf hingewiesen, dass eine Auswertung mit dem 3σ - oder 6σ -Kriterium anstelle einer Berücksichtigung des gesamten Eichexperiments zu unrealistisch kleinen Erfassungs- und Bestimmungsgrenzen geführt hätte.

Literatur

1. Bos U, Junker A (1983) *Fresenius Z Anal Chem* 316: 135 -141
2. Pleva MA, Settle FA (1985) *J Chem Educat* 62:A85-7
3. Scheffe H (1973) *Ann Stat* 1: 1- 37
4. Lwin T, Maritz JS (1982) *Technometrics* 24:235-242
5. Liebermann GJ, Miller RG, Hamilton MA (1967) *Biometrika* 54:133-145, (1971) 58:687
6. Hunter WG, Larnboy WF (1981) *Technometrics* 23:323-350
7. Williams EJ (1969) *BuH Int Statist Inst* 43: 17 - 28
8. Bowden DC, Graybill FA (1966) *J Am Stat Assoc* 61:182 - 198
9. Gafarian AV (1978) *Technometrics* 20: 141-149
10. Guttman I (1970) *Statistical tolerance regions*. Griffin & Co, London
11. Steinberg DM, Hunter WG (1984) *Technometrics* 26: 71-130 12. Hunter JS (1981) *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 64: 574- 582
12. Emich F (1910) *Ber Dtsch Chem Ges* 43: 10
13. Ehrlich G (1969) *Wiss Z TH Leuna-Merseburg* 11 :22-29
14. Curry LA (1968) *Anal Chem* 40:586-593
15. Wilson AL (1973) *Talanta* 20:725-732
16. Kaiser H (1947) *Spectrochim Acta* 3:40-67
17. Kaiser H, Specker H (1956) *Fresenius Z Anal Chem* 149:46 - 66
18. Long GG, Winefordner JD (1983) *Anal Chem* 55:712A-724A 20. Hubaux A, Vos G (1970) *Anal Chem* 42:849-855
19. Schwartz L (1977) *Anal Chem* 49:2062-2068
20. Mücke G (1985) *Fresenius Z Anal Chem* 320:639-641
21. Tukey JW (1962) *Ann Math Statist* 33: 13
22. Kipiniak W (1981) *J Chromatogr Sci* 19:332-337
23. Haws AP (1981) *The Statistician* 30:304-305
24. Hahn GJ (1977) *J Qual Technol* 9:56-61
25. Hawkins DM (1980) *Am Stat* 34:233
26. Criner JC, McElroy FW (1976) *Proceedings of the Am Stat Assoc Stat Comp Sect*, 127 -128
27. Gordon HA (1981) *The Statistician* 30:23-29

Leicht geänderte Fassung eines Aufsatzes in *Fresenius Z. Anal. Chem.* (1987) 326:331-339, dort eingegangen am 14. April 1986