

Schätzung der Messunsicherheit über „zertifizierte“ Kontrollproben

Georg Schmitt, Michael Herbold, Rolf Aderjan

Zusammenfassung

Bei der Schätzung der MU über eine „zertifizierte“ Kontrollprobe errechnen sich niedrigere Unsicherheitsbeiträge als bei Kombination von Ringversuchs- mit Laborpräzisionsdaten. Dies ist nicht verwunderlich, wenn nur ein Labor und nur die auf den Gehalt der Kontrollprobe beschränkten Unrichtigkeitsbeiträge berücksichtigt werden.

Die Schätzung der MU über zertifizierte Kontrollproben eignet sich besonders, wenn sich die Schätzung auf einen eng um den Gehalt der Kontrollprobe begrenzten Bereich bezieht, oder falls Ringversuche nicht mehr oder nicht regelmäßig angeboten werden, und zertifiziertes Material ggf. über Jahre hinaus für Laboratorien verfügbar ist.

Summary

The measurement uncertainty (MU) defines the range of the values that could reasonably be attributed to the measured quantity. According to the ISO 17025 the MU must be reported, if this is demanded by a client or is otherwise of importance. A practical estimation can be done by the combination of precision data of reference material in combination with the deducible contributions of the trueness estimated by proficiency test results. The MU can also be estimated by means of measuring of certified reference material if no proficiency test results are available.

For the estimation of the MU of a single measurement we included the data of measurements of proficiency test material determined with gas chromatography and mass spectrometry at 30 days in different series according to the guidelines of the GTFCh and the data of control charts. The reference material was well characterized so that it can hardly be distinguished from certified reference material (target values given as $\mu\text{g/L}$: BTMF 1/04 - THC: $2,2 \pm 0,4$; BTMF 3/03 - amphetamine $24,8 \pm 2,85$, benzoylecgonine $153,4 \pm 17,25$, morphine $14,3 \pm 2,92$, MDMA $26,4 \pm 4,47$, MDEA $25,4 \pm 3,42$). For comparison we included the target values of the proficiency tests BTMF 1-3/02, 1-3/03, 1-3/04 and 1/05 for amphetamine (23,6-279,1), benzoylecgonine (70,6-352,5), morphine (11,4-125,4), MDMA (26,4-300,5), MDEA (25,4-223) and THC (1,1-5,4) in combination with the within laboratory precision ($n=10$) as mean values. The evaluation was made by means of an Excel program written on the basis of the "Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM)".

The estimation of the MU by means of certified reference material allows combined uncertainties of approximately 2% (amphetamine) to 10% (morphine). The uncertainties were 1,3-fold (morphine) to 4-fold (amphetamine) lower than the results achieved by the combination of proficiency test results and the within laboratory precision (approximately 8 to 13%). Also for THC, the most critical analyte in serum, the MU was considerably lower (approximately 7%) as with the data of proficiency tests (approximately 19%).

The estimation of the MU by means of certified reference material results in lower uncertainties as with the combination of proficiency test results and laboratory precision data. This could be expected, if only results of one laboratory and only the uncertainty of the target value of the control material were included.

The estimation of the MU by certified reference material is particularly suitable if the estimation refers to the range close to the target value of the reference material. It is also suitable if proficiency tests are not longer available or not offered regularly and certified reference material is available over years.

1. Einleitung

Die Messunsicherheit (MU) drückt die Stärke eines Prüfverfahrens aus, mit der angenommen werden kann, dass der Wert der gemessenen Größe unter den Bedingungen der Messung innerhalb eines bestimmten Werteintervalls liegt. Die MU ist anzugeben, wenn dies der Auftraggeber verlangt oder sonst von Bedeutung ist [9]. Eine praxisnahe Schätzung kann durch die Kombination von Präzisionsmessdaten aus Referenzmaterialien in Kombination mit den aus Ringversuchsergebnissen ableitbaren Beiträgen zur Richtigkeit erfolgen. Liegen keine Ringversuchsdaten vor, kann die MU auch über „zertifizierte“ Kontrollproben abgeschätzt werden [5, 8, 9].

2. Schätzung der MU

Zur praktischen Abschätzung der MU ist die Konstruktion eines Ursache-Wirkungs-Diagramms hilfreich. Unter der Annahme gerichteter Ursache-Wirkungs-Verhältnisse zielt die zentrale Achse auf die bekannte Wirkung, deren Ursache ermittelt werden soll. Die Ursachen werden durch Pfeile symbolisiert. Die an der zentralen Achse ansetzenden Ursachen können ihrerseits wieder als Wirkungen anderer Ursachen behandelt werden. Quellen, deren Beiträge vergleichsweise niedrig sind bzw. kleiner als ein Drittel der größten Beiträge müssen nicht im Detail bestimmt, sondern können geschätzt werden [7, 10]. Im Folgenden wird die Abschätzung der MU über die Kombination von Präzisions- und Richtigkeitsdaten vorgestellt.

2.1 Schätzung der MU über zertifiziertes Referenzmaterial

Zur Abschätzung der MU über „zertifizierte“ Referenzmaterialien (CRM) werden die prozentualen Unsicherheitsbeiträge von Richtigkeit (Bias) und Sollwert des Referenzmaterials mit der aus Kontrollkarten erhältlichen Laborpräzision kombiniert [7, 10]. Die Vorgehensweise entspricht dem nachfolgend dargestellten Ursache-Wirkungs-Diagramm (Abb.1).

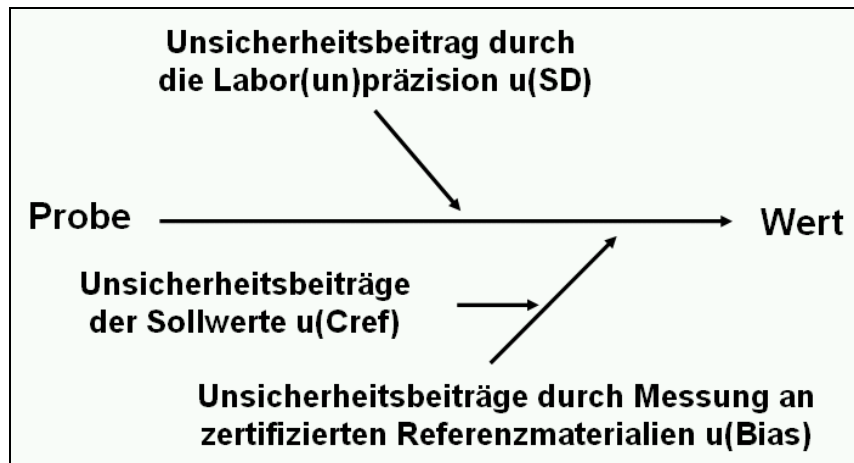


Abb. 1 Ursache-Wirkungs-Diagramm zur Abschätzung der MU über die Präzision und Richtigkeit aufgrund der mehrfachen Messung von zertifizierten Referenzmaterialien.

Kombiniert man die relativen bzw. prozentbezogenen Unsicherheiten so ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$u = \sqrt{u(\text{Bias})^2 + u(\text{Cref})^2 + u(\text{SD})^2}$$

mit

- u(Bias) Prozentualer Unsicherheitsbeitrag der Richtigkeit (Bias) ,
abgeschätzt durch Messungen an zertifizierten Referenzmaterialien (CRM)
- u(Cref) Prozentualer Unsicherheitsbeitrag des angegebenen Sollwertes,
abgeschätzt über die Angaben des Zertifizierers/Herstellers
- u(SD) Prozentualer Unsicherheitsbeitrag der Präzision,
abgeschätzt durch Messungen an zertifizierten Referenzmaterialien (CRM)

Die Schätzung der MU über eine einzelne, „zertifizierte“ Kontrollprobe stellt einen Sonderfall der Schätzung der MU über zertifiziertes Referenzmaterial dar. Die Ergebnisse dieser Schätzung beziehen sich auf einen eng um den Gehalt der Kontrollprobe begrenzten Bereich und sollten nur dann, wenn keine Ringversuche mehr oder nicht regelmäßig angeboten werden und zertifiziertes Material ggf. über Jahre hinaus für Laboratorien verfügbar ist, Anwendung finden.

2.2 Schätzung der MU über Ringversuche und ein Referenzmaterial

Liegen bereits Ringversuchsergebnisse vor, so können diese ebenfalls zur Abschätzung der MU verwendet werden. Hierbei werden die über mehrere Ringversuche gemittelten und prozentbezogenen Unsicherheitsbeiträge der Richtigkeit (Bias) mit den Unsicherheitsbeiträgen der im Ringversuch ermittelten Sollwerte und der bei einer Referenzprobe (RM) gemessenen Laborpräzision kombiniert. Zertifiziertes Kontrollmaterial ist zur Abschätzung des Unsicherheitsbeitrages der Laborpräzision nicht erforderlich. Die Vorgehensweise entspricht schematisch dem nachfolgend dargestellten Ursache-Wirkungs-Diagramm (Abb.2).

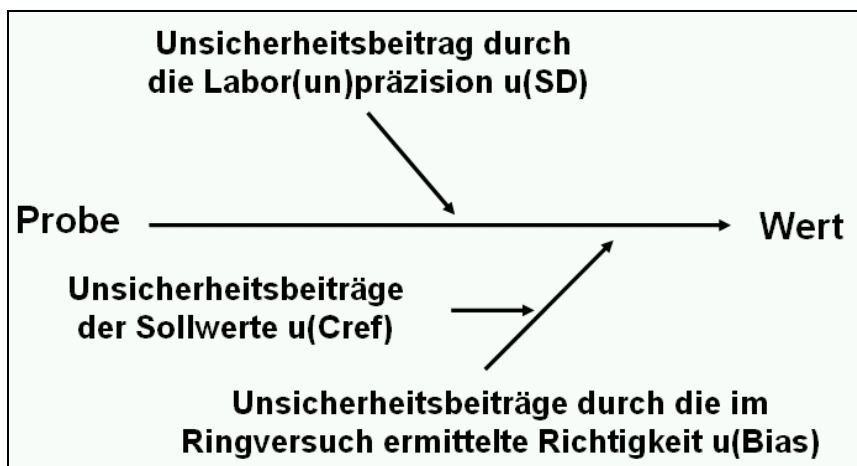


Abb.2 Ursache-Wirkungs-Diagramm zur Abschätzung der MU über die Präzision und die Richtigkeit aufgrund von Ringversuchsergebnissen und einem mehrfach gemessenen Referenzmaterial (RM)

Kombiniert man die relativen bzw. prozentbezogenen Unsicherheiten so ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$u = \sqrt{u(\text{Bias})^2 + u(\text{Cref})^2 + u(\text{SD})^2}$$

mit

$u(\text{Bias})$ Prozentualer Unsicherheitsbeitrag der Richtigkeit (Bias), abgeschätzt über Ringversuchsergebnisse

$u(\text{Cref})$ Prozentualer Unsicherheitsbeitrag des angegebenen Sollwertes im Ringversuch

$u(\text{SD})$ Prozentualer Unsicherheitsbeitrag der Präzision, abgeschätzt durch Messungen an Referenzmaterialien (RM)

2. Methode

Zur Abschätzung der MU einer Einzelbestimmung wurden Ringversuchsproben verwendet. Diese Proben sind so gut charakterisiert, dass sie sich von zertifiziertem Kontrollmaterial kaum unterscheiden lassen (Sollwerte in ng/mL: BTMF 1/04 - THC: $2,2 \pm 0,4$; BTMF 3/03 - Amphetamin $24,8 \pm 2,85$, Benzoylcegonin $153,4 \pm 17,25$, Morphin $14,3 \pm 2,92$, MDMA $26,4 \pm 4,47$, MDEA $25,4 \pm 3,42$).

Die Seren wurden an 30 verschiedenen Tagen in verschiedenen Serien entsprechend den Richtlinien der GTFCh gaschromatographisch und massenspektrometrisch untersucht und die Messwerte in eine Kontrollkarte eingetragen [1-5].

Zum Vergleich wurden die Sollwerte (ng/mL) aus den Ringversuchen BTMF 1-3/02, 1-3/03, 1-3/04 und 1/05 für Amphetamin (23,6-279,1), Benzoylcegonin (70,6-352,5), Morphin (11,4-125,4), MDMA (26,4-300,5), MDEA (25,4-223) und THC (1,1-5,4) in Kombination mit laborinternen Präzisionskontrolldaten (n=10) herangezogen.

Die Auswertung erfolgte mit einem auf der Basis des „Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement“ (GUM) geschriebenen Excel-Programm [6, 7].

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse werden in Tab.1 und 2 dargestellt.

Tab. 1 Unsicherheitsbeiträge bei der Schätzung der Messunsicherheit über ein „zertifiziertes“ Referenzmaterial (CRM, n=30).

Analyt	CRM ng/mL	u(Bias) %	u(Cref) %	u(Rw) %	u1 %
THC	2,2	0,5	1,2	6,8	6,9
Amphetamin	24,8	0,3	0,4	2,1	2,2
MDMA	26,4	5,3	1,0	5,7	7,9
MDEA	25,4	1,5	0,8	5,8	6,1
BZE	153,4	3,0	1,3	6,9	7,6
Morphin	14,3	3,1	1,7	9,1	9,8

Tab. 2 Unsicherheitsbeiträge bei der Schätzung der Messunsicherheit über Ringversuche BTMF 1-3/02, 1-3/03, 1-3/04 und 1/05 und einer Präzisionskontrolle (PK, n=10).

Analyt	PK ng/mL	u(Bias) %	u(Cref) %	u(Rw) %	u2 %
THC	2,2	17,7	3,6	7,0	19,4
Amphetamin	126	6,0	1,7	4,9	7,9
MDMA	26	10,9	1,7	4,9	12,1
MDEA	133	13,1	1,5	9,0	16,0
BZE	209	23,1	1,6	10,3	25,3
Morphin	125	12,4	2,0	2,9	12,9

4. Diskussion

Die Abschätzung der MU über zertifizierte Kontrollproben ergab kombinierte Unsicherheiten im Bereich von ca. 2% (Amphetamin) bis 10% (Morphin). Bildet man den Quotienten aus der Schätzung der kombinierten MU über Ringversuche und ein „zertifiziertes“ Referenzmaterial (u2) und der kombinierten Unsicherheit bei Schätzung der Messunsicherheit über ein „zertifiziertes“ Referenzmaterial (u1), so errechnen sich Unsicherheiten, die ca. 1,3 -fach (Morphin) bis 4 -fach (Amphetamin) niedriger liegen (Abb.3).

Auch für THC liegt die MU mit ca. 7% erheblich unter den aus Ringversuchen abgeschätzten 19 %.

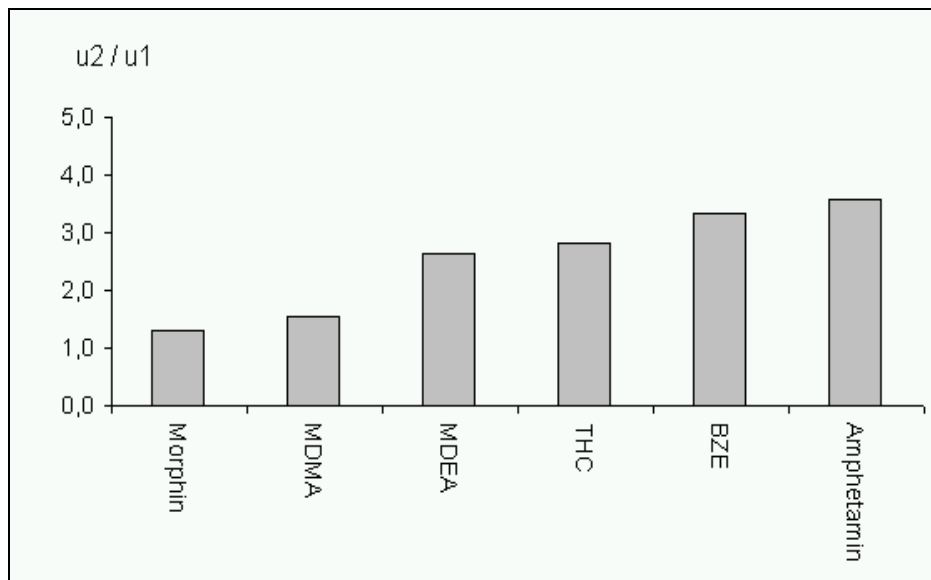


Abb. 3 MU berechnet über Ringversuche und ein „zertifiziertes“ Referenzmaterial (u2) dividiert durch die MU berechnet über ein „zertifiziertes“ Referenzmaterial (u1).

Literaturverzeichnis

1. Anlage zu den Richtlinien der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. Anhang A (1998) Anforderungen an einzelne Analysenmethoden. Toxichem + Krimtech 65, 18-24
2. Anlage zu den Richtlinien der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. Anhang B1 (2000) Qualitätsstandards für spezielle Analyte. Toxichem + Krimtech 67, 78
3. Anlage zu den Richtlinien der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. Anhang B2 (2002) Toxichem + Krimtech 69, 32-34
4. Anlage zu den Richtlinien der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. Anhang C (2004) Anforderungen an eine Validierung. Toxichem + Krimtech, 71, 146- 154
5. Anlage zu den Richtlinien der GTFCh zur praktischen Schätzung der Messunsicherheit (2007). Toxichem + Krimtech , im Druck
6. DIN V ENV 13005 (1999). Leitfaden zur Angabe der Unsicherheit beim Messen. Beuth Verlag, Berlin
7. Eurachem/CITAC, Leitfaden, Ermittlung der Messunsicherheit bei analytischen Messungen, 2003
8. Schmitt G, Aderjan R. Grenzwert und Messunsicherheit: Was wissen wir nach einer Konzentrationsbestimmung über den wahren Drogengehalt in der Blutprobe? In:GTFCh-Symposium „Rechtssicherheit und Rechtsgleichheit“, Mosbach 14.-16.April 2005, Verlag: Dr.Dieter Helm, Heppenheim, ISBN 3-923032-18-8, 26-47 (2006).
9. International Organization for Standardization. ISO 17025 (2000). Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien
10. Nordtest Technical Report 537, Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories, 2003
<http://www.nordtest.org>

Dr. Georg Schmitt
Prof. Dr. Rolf Aderjan
Institut für Rechtsmedizin und Verkehrsmedizin
Universitätsklinikum Heidelberg
Voßstraße 2
D-69115 Heidelberg
E-Mail: georg.schmitt@med.uni-heidelberg.de
E-Mail: rolf.aderjan@med.uni-heidelberg.de

Michael Herbold
ARVECON GmbH
Kiefernweg 4
D-69190 Walldorf
E-Mail: michael.herbold@arvecon.de