

**Rahmen-Verfahrensanleitung**  
**Titel: Validierung von Analyseverfahren**

Seite: 1 von 14  
Ausgabe: 15.03.2005  
Id.-Code:

**Verabschiedet auf der ALMA-Sitzung vom .....**

**Verteiler**

ALMA-Messstellen

**Inhalt**

- 0. Vorbemerkung**
  - 1. Zweck**
  - 2. Geltungsbereich**
  - 3. Begriffe und Erläuterungen**
    - 3.1 Validierung**
    - 3.2 Charakterisierung**
  - 4. Durchführung**
    - 4.1 Allgemeines
    - 4.2 Anforderungen an die Qualität des Verfahrens
    - 4.3 Überprüfung der charakteristischen Verfahrensmerkmale
      - 4.3.1 Genauigkeit
        - 4.3.1.1 Richtigkeit
        - 4.3.1.2 Präzision
      - 4.3.2 Bestimmungsgrenze, Nachweisgrenze
      - 4.3.3 Kalibrierfunktion
      - 4.3.4 Messbereich
      - 4.3.5 Anwendungsbereich
    - 4.4 Vergleich mit den Anforderungen
    - 4.5 Erklärung über die Eignung des Verfahrens
  - 5. Verantwortlichkeiten**
  - 6. Verweise auf mitgeltende Unterlagen (noch nicht belegt)**
  - 7. Literaturhinweise**
- Anhänge**
- Anhang 1. Statistische Prüfverfahren**
    - 2. Prüfung auf systematische Fehler
    - 3. Bestimmung der Präzision
    - 4. Erläuterungen zur Horwitz-Gleichung
    - 5. Ermittlung der Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze
    - 6. Ermittlung der Kalibrierfunktion

## **0. Vorbemerkung**

Ein Schwerpunkt des ALMA ist es, gemeinsame Standards der Qualitätssicherung für gefährstoffbezogene Arbeitsplatzmessungen zu erarbeiten und zu erfüllen. Die vorliegende Rahmen-Verfahrens-anweisung beschreibt die Validierung des analytischen Teils empfohlener Messverfahren, wie z.B. DFG, BGI 505 im ALMA-Labor. Zu Probenahme und Pumpen liegen entsprechende Beschreibungen von QS-Anforderungen bereits vor. Sie sollen ergänzt werden hinsichtlich Aussagen zu Probenahmefehlern und –unsicherheit. Aussagen zur Messunsicherheit des Gesamtverfahrens hinsichtlich EN 482 werden noch erarbeitet.

## **1. Zweck**

Zweck dieser Verfahrens-anweisung ist es, Empfehlungen für den Mindestumfang der Validierung der typischen chemischen Analysenverfahren für die ALMA-Messstellen zu geben. Sie konkretisiert diesbezüglich die Ziffer 5.4.5 der EN ISO IEC 17025

## **2. Geltungsbereich**

Diese Verfahrens-anweisung richtet sich an alle ALMA-Messstellen, die auf Eignung geprüfte Messverfahren (z.B. DFG, BGI 505) im Sinne der Nr. 3.8 der TRGS 402 zur Bestimmung der Belastungen durch chemische Arbeitsstoffe einsetzen, wobei gewisse Modifikationen der Verfahren laborspezifisch vorkommen können. Die Validierung von eigenen, neu entwickelten Verfahren ist hier nicht beschrieben. Des weiteren beschränkt sich die Darstellung auf den analytischen Teil des Gesamtverfahrens (Probenaufbereitung [z.B. Aufschluss], Messung und Auswertung). Der präanalytische Teil (Probenahme, Transport, Lagerung) ist hier nicht näher beschrieben (siehe Vorbemerkung).

## **3. Begriffe**

### **3.1 Validierung [DIN EN ISO/IEC 17025:2000]/1/**

*5.4.5.1 Die Validierung ist die Bestätigung durch Untersuchung und Bereitstellung eines Nachweises, daß die besonderen Anforderungen für einen speziellen beabsichtigten Gebrauch erfüllt werden.*

*5.4.5.2 Das Laboratorium muß nicht in normativen Dokumenten festgelegte Verfahren,<sup>1</sup> selbst entwickelte Verfahren, Verfahren nach normativen Dokumenten, die außerhalb ihres vorgesehenen Anwendungsbereiches angewendet werden, und Erweiterungen von Verfahren nach normativen Dokumenten validieren, um zu bestätigen, daß die Verfahren für den beabsichtigten Gebrauch geeignet sind. Die Validierung muß in dem Umfang durchgeführt*

---

<sup>1</sup> Die Begriffe: *in normativen Dokumenten festgelegte Verfahren* (DIN EN IEC 17025), *empfohlene Verfahren* bzw. *auf Eignung geprüfte Messverfahren* (TRGS 402) werden in dieser VA synonym verwendet.

*werden, der zur Erfüllung der Erfordernisse der beabsichtigten Anwendung oder des betreffenden Anwendungsgebiets notwendig ist. Das Laboratorium muß die erhaltenen Ergebnisse und das für die Validierung verwendete Verfahren aufzeichnen und festlegen, ob das Verfahren für den beabsichtigten Gebrauch geeignet ist.*

*Anmerkung 1: Validierung kann Verfahren für Probenahme, Handhabung und Transport umfassen*

*Anmerkung ALMA: In dieser VA nicht!*

*Anmerkung 2: Zur Bestimmung der Verfahrensmerkmale sollte eine der folgenden Methoden oder eine Kombination davon verwendet werden:*

- Kalibrierung mit Bezugsnormen oder Referenzmaterialien;*
- Vergleich zwischen Ergebnissen, die mit anderen Verfahren erzielt wurden;*
- Vergleiche zwischen Laboratorien;*
- systematische Beurteilung der Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen;*
- Beurteilung der Ergebnisunsicherheit auf der Grundlage wissenschaftlichen Verständnisses der theoretischen Grundlagen des Verfahrens und praktischer Erfahrung.*

*5.4.5.3 Der Bereich und die Genauigkeit der mit validierten Verfahren erreichbaren Werte (z.B. Ergebnisunsicherheit, Nachweisgrenze, Selektivität des Verfahrens, Linearität, Wiederholgrenze und/oder Vergleichsgrenze, Robustheit gegen äußere Einflüsse und/oder Querempfindlichkeit gegenüber Beeinflussungen durch die von der Matrix der Probe/des Prüfgegenstandes), wie sie für die beabsichtigte Anwendung beurteilt werden, müssen den Erfordernissen des Kunden entsprechen.*

*Anmerkung 1: Validierung schließt die Beschreibung der Anforderungen, die Bestimmung der Verfahrensmerkmale, den Vergleich der Anforderungen mit den Werten der Verfahrensmerkmale und eine Aussage zu ihrer Gültigkeit ein.*

*Anmerkung 3: Bei der Validierung sind immer die Kosten, Risiken und technischen Möglichkeiten abzuwägen. In vielen Fällen können der Bereich und die Unsicherheit der Werte (z.B. für Genauigkeit, Nachweisgrenze, Selektivität, Linearität, Wiederholpräzision, Reproduzierbarkeit, Robustheit, Querempfindlichkeit) mangels Information nur in vereinfachter Weise angegeben werden.*

### **3.2 Charakterisierung /2/**

*Charakterisiert wird eine Methode, indem man die Werte für ihre charakteristischen Kenngrößen ermittelt. Die Werte dieser Kenngrößen sind die Leistungs- oder Verfahrensmerkmalswerte der untersuchten Methode. Sie dienen zur Abschätzung der Unsicherheiten von Ergebnissen, die mit dieser Methode erzielt werden können.*

*Die Charakterisierung erfaßt allerdings nicht nur die spezifischen Eigenheiten der Methode selber, sondern auch alle wesentlichen spezifischen Einflüsse, die in jenem Labor wirksam sind und zur Unsicherheit des Ergebnisses beitragen können.*

## **4. Durchführung**

### **4.1 Allgemeines**

Zweck der Validierung ist es, Aussagen über die Eignung eines Analyseverfahrens zu gewinnen und zu dokumentieren. Die Qualitätsanforderungen *Validierung* und *Bestimmung der integrierten Gesamt-Messunsicherheit* sind in der DIN 17025 gleichwertig verankert worden. Im EURACHEM/CITAC Leitfaden zur Ermittlung der Messunsicherheit wird darauf hingewiesen, dass Festlegungen und Aussagen häufig nur mit Hilfe begründeter Expertenschätzungen möglich sind, wenn relevante Fehlerquellen statistisch nicht exakt erfasst werden können /15/. Diese Behandlung unter Einbeziehung der wesentlichen Fehlerquellen ist besser und sinnvoller als ein nur schematisches Abarbeiten von statistischen Größen, unabhängig von ihrer Relevanz.

Das hier beschriebene Validierungskonzept besteht aus den Schritten:

- Beschreibung der Anforderungen
- Ermittlung aussagefähiger Verfahrensmerkmale
- Vergleich der Anforderungen mit den erhaltenen Werten der Verfahrensmerkmale
- Entscheidung über die Eignung des Verfahrens für die vorgesehenen Anwendungen

### **4.2 Anforderungen an die Qualität der Verfahren**

Die Anforderungen an Analyseverfahren zur Bestimmung der Konzentrationen gefährlicher Stoffe in der Arbeitsbereichsatmosphäre sind in der TRGS 402, EN 689 und in der EN 482 festgelegt /3, 4, 5/. Als eine zentrale Anforderung in der TRGS 402 soll die Messunsicherheit (des Gesamtverfahrens) als integraler Fehler aus allen bei der Messung auftretenden systematischen und zufälligen Fehlern 30% nicht überschreiten. In der EN 482 gilt der gleiche Wert als maximal zulässiger relativer Fehler für Kontrollmessungen und Grenzwert-Vergleichsmessungen im Bereich 0,5- bis 2-facher Grenzwert und ein maximal zulässiger relativer Fehler von 50% im Bereich 0,1- bis 0,5-facher Grenzwert.

Wenn die Messstelle empfohlene Analyseverfahren verwendet (z.B. DFG, BGI 505), kann davon ausgegangen werden, dass diese den genannten Vorschriften genügen. Die Messstelle muss in diesen Fällen diese Verfahren nicht vollständig validieren, aber den Nachweis erbringen, dass die Verfahren im eigenen Labor beherrscht werden. Dieses bedeutet praktisch, dass zumindest ein Teil der charakterisierenden Verfahrensmerkmale bestimmt werden muss, um nachzuweisen, dass die in der Praxis erhaltenen Merkmale den Vorgaben der empfohlenen Analyseverfahren entsprechen.

Für jedes Verfahren muss festgelegt werden, welche Anforderungen an den analytischen Bestimmungsschritt, insbesondere für die Verfahrensmerkmale Richtigkeit und Präzision bzw. für die Gesamtunsicherheit der analytischen Bestimmung gestellt werden.

Die nachfolgenden Verfahrensmerkmale:

- Selektivität
- Spezifität
- Prüfung auf Kontamination
- Stabilität (der Lösungen, Lagerstabilität)
- Robustheit
- Methodenfähigkeit

können systematisch nur mit statistischer Versuchsplanung und großem Aufwand bestimmt werden. Sie sind nicht Bestandteil dieser hier beschriebenen Mindest-Validierung. Sie müssen aber bei der Neuentwicklung von Verfahren betrachtet werden. Im Allgemeinen werden diese Angaben von den Autoren der empfohlenen Verfahren übernommen und in den Verfahrensbeschreibungen als qualitätssichernde Maßnahmen dokumentiert. Sobald eigene, abweichende Erkenntnisse aus dem Laboralltag vorliegen, müssen deren Einflüsse bestimmt und dokumentiert werden.

### **4.3 Überprüfung der charakteristischen Verfahrensmerkmale**

Zur Validierung müssen die nachfolgenden charakteristischen Verfahrensmerkmale überprüft werden:

- Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision)
- Kalibrierfunktion, Linearität
- Arbeitsbereich, Messbereich, dynamischer Arbeitsbereich
- Anwendungsbereich
- Bestimmungsgrenze, Nachweisgrenze

Da die Aussagekraft der verschiedenen angegebenen Bestimmungsmethoden zu den Verfahrensmerkmalen unterschiedlich ist, muss die angewandte Methode immer angegeben werden.

Bei Wiederfindungsraten  $\leq 100\%$  muss angegeben werden, ob die erhaltenen Konzentrationswerte mit einem Korrekturfaktor behandelt werden.

Alle statistischen Test (siehe Anhang 1), die für die Überprüfung der charakteristischen Verfahrensmerkmale eingesetzt werden, sind mit einer statistischen Sicherheit von 95% ( $P = 0,95$ ) durchzuführen. Bei bestimmten Tests kann es erforderlich sein, mit einer statistischen Sicherheit von 99% ( $P = 0,99$ ) zu arbeiten (z.B. Dixon-Ausreißertest).

Die Messwerte zur Ermittlung der charakteristischen Verfahrensmerkmale sind auf Ausreißer zu prüfen. Für Ausreißertest muss das vorliegende Wertekollektiv mindestens aus 4 Werten bestehen. Ausreißertest sind z.B. nach Dixon, Grubbs durchzuführen.

#### **4.3.1 Genauigkeit (englisch: accuracy) [ISO 3534–1] / [DIN ISO 5725-1]**

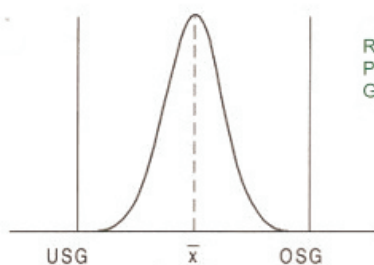
*Das Ausmaß der Annäherung zwischen dem Mittelwert aus einer großen Serie von Ermittlungsergebnissen und einem anerkannten Bezugswert.*

*Anmerkung 2: Wird der Ausdruck „Genauigkeit“ auf eine Serie von Ermittlungsergebnissen angewendet, umfasst er eine Kombination von Zufallskomponenten sowie eine gemeinsame systematische Abweichung oder eine gemeinsame Abweichungskomponente.*

Die Genauigkeit ist damit der Obergriff für Präzision und Richtigkeit. Die Abb. 1 zeigt die Unterschiede der drei verwendeten Begriffe:



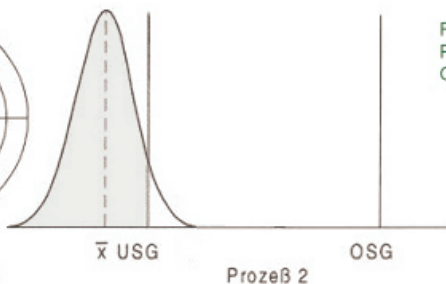
Bogenschütze 1



Richtigkeit: gut  
Präzision: gut  
Genauigkeit: gut



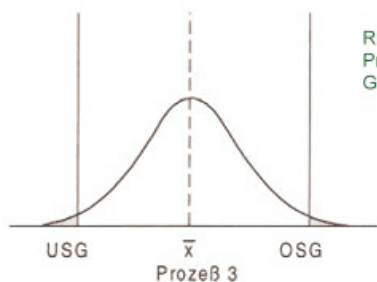
Bogenschütze 2



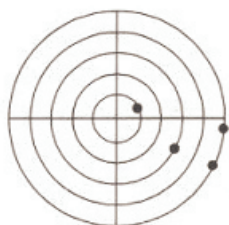
Richtigkeit: schlecht  
Präzision: gut  
Genauigkeit: schlecht



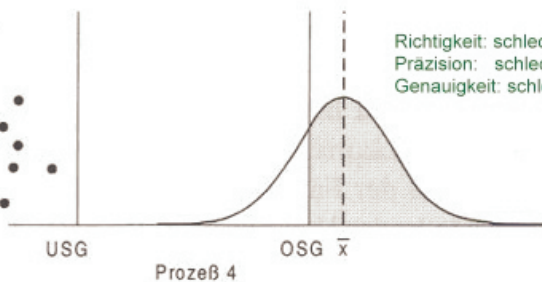
Bogenschütze 3



Richtigkeit: gut  
Präzision: schlecht  
Genauigkeit: mittel



Bogenschütze 4



Richtigkeit: schlecht  
Präzision: schlecht  
Genauigkeit: schlecht

Abb. 1 Zusammenhang zwischen den Parametern Genauigkeit, Richtigkeit und Präzision /1/ USG, OSG: untere und obere statistische Grenzen, (z.B. Mittelwert  $\pm 2 \sigma$ ).

#### **4.3.1.1 Richtigkeit** (englisch: trueness, bias = lack of trueness) [ISO 3534-1] / [DIN ISO 5725-1]

*Das Ausmaß der Annäherung zwischen einem Ermittlungsergebnis und dem anerkannten Bezugswert.*

*Anmerkung 3: Das Richtigkeitsmaß wird üblicherweise ausgedrückt mittels einer systematischen Abweichungskomponente.*

Da der wahre Wert im Allgemeinen nicht bekannt ist, bezieht man sich auf einen konventionell als fehlerfrei und somit richtig angenommenen Wert.

Die Bestimmung der Richtigkeit sollte generell bei drei Konzentrationen und typischen Probenahmevolumina durchgeführt werden: 1/10- oder 1/5-Grenzwert, einfacher Grenzwert und doppelter Grenzwert.

Die Richtigkeit kann bestimmt werden über (ausführliche Darstellung in Anhang 2):

##### Vergleich mit einem (oder mehreren) Referenzstandard(s)

Wenn erhältlich, sollte der Referenzstandard ein zertifiziertes Referenzmaterial sein, dessen Gehalt als bekannt und richtig gilt (Sollwert). Da dieses bei Arbeitsplatzmessungen selten zur Verfügung steht, kann auch eine sehr gut charakterisierte laborinterne Probe als Referenzstandard dienen oder Material aus Ringversuchen.

##### Auswertung von Ringversuchen

Die Teilnahme an Ringversuchen liefert direkte Aussagen über die Richtigkeit und die Präzision der eigenen Analytik unter den Bedingungen des Ringversuches. Über mehrere Ringversuche lassen sich die Angaben nicht nur unter Wiederhol-, sondern auch unter Vergleichsbedingungen gewinnen.

##### Vergleich mit einem unabhängigen und validierten Analyseverfahren

Die Konzentrationen der Proben werden sowohl mit dem neuen zu validierenden Verfahren als auch mit dem bekannten, gut charakterisierten Referenzverfahren gemessen. Die beiden zu vergleichenden Verfahren sollen sich im Messprinzip unterscheiden.

##### Ermittlung der Wiederfindungsrate (Aufdotierung, Aufstockverfahren, Additions methode, ‚Spiken‘ einer Probe)

Die Bestimmung der Wiederfindungsrate soll bei mindestens drei verschiedenen Konzentrationen erfolgen. Dazu wird eine definierte Probe gemessen und der gefundene Messwert mit dem Sollwert verglichen.

$$\mathbf{WFR} = \mathbf{x}_{\text{Ist}} / \mathbf{x}_{\text{Soll}} * 100\% \text{ mit} \quad (1)$$

$\mathbf{x}_{\text{Ist}}$  = gefundene Konzentration

$\mathbf{x}_{\text{Soll}}$  = vorgegebene Konzentration

#### **4.3.1.2 Präzision** (englisch: precision) [ISO 3534–1] / [DIN ISO 5725-1]

*Das Ausmaß der gegenseitigen Annäherung zwischen unabhängigen Ermittlungsergebnissen, die unter festgelegten Bedingungen gewonnen sind.*

Die Präzision beschreibt die zufällige Abweichung von Werten um einen Mittelwert. Sie wird als Standardabweichung  $s$  oder als Variationskoeffizient  $V_K$  (relative Standardabweichung) angegeben.

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad \begin{array}{l} x_i = \text{Einzelwert} \\ \bar{x} = \text{Mittelwert} \\ n = \text{Anzahl Messwerte} \end{array} \quad (2)$$

$$V_K = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100\% \quad (3)$$

Die Messungen zur Präzision sollen möglichst alle relevanten Schritte des Analyseverfahrens umfassen und nicht nur die Präzision des apparativen Analysenschrittes. Die Präzision unterteilt sich in Wiederhol-, Labor- und Vergleichspräzision. Es sollte nach Möglichkeit die Laborpräzision bestimmt werden (siehe auch Anhang 3).

##### Wiederholpräzision (englisch: repeatability) [ISO 3534–1] / [DIN ISO 5725-1]

*Präzision unter Wiederholbedingungen: Bedingungen bei der Gewinnung von voneinander unabhängigen Ermittlungsergebnissen, bestehend in der Anwendung desselben Verfahrens am identischen Untersuchungsobjekt im selben Labor durch denselben Bearbeiter mit derselben Geräteausrüstung in kurzen Zeitabständen.*

Laborpräzision (Präzision unter Zwischenbedingungen ([englisch: intermediate precision]) /13/ Präzision, welche sich aus Wiederholungen der Bestimmung in einem Labor an der selben Probe unter wechselnden Bedingungen ergibt: Eine Probe ist an verschiedenen Tagen in einem Labor unter verschiedenen Bedingungen (Personen, Chargen von Reagenzien, Lösungsmittel, Geräte, Umgebungsbedingungen usw.), aber mit demselben Verfahren, zu bestimmen. Wenn überhaupt, wird nur eine Bedingung geändert (z.B. verschiedene Personen).

##### Vergleichspräzision (englisch: reproducibility) [ISO 3534–1] / [DIN ISO 5725-1]

*Präzision unter Vergleichsbedingungen: Bedingungen bei der Gewinnung von voneinander unabhängigen Ermittlungsergebnissen, bestehend in der Anwendung desselben Verfahrens am identischen Untersuchungsobjekt im verschiedenen Labors durch verschiedene Bearbeiter mit verschiedenen Geräteausrüstungen.*

### Praktische Ermittlung der Präzision

Unter Laborbedingungen ist eine strenge Unterscheidung zwischen Labor- und Wiederholbedingungen in der Regel nicht realisierbar (z.B. unterschiedliche Bearbeiter). Aus pragmatischen Gründen wird daher die Präzision nur mit derselben Probe und dem selben Verfahren ermittelt (die Laborpräzision wird mit der Wiederholpräzision gleichgesetzt). Bei der Ermittlung der Vergleichspräzision durch verschiedene Labors kann nicht immer sichergestellt werden, dass das selbe Analyseverfahren eingesetzt wird. Die mindestens erreichbare Vergleichspräzision kann daher auch aus den Ergebnissen mit verschiedenen Analyseverfahren mehrerer Labors ermittelt werden.

Die Festlegung der Qualitätsanforderung für die erforderlichen Präzision für den rein analytischen Teil kann durch eine laborinterne Festlegung im Sinne einer ‚good practice‘ erfolgen.

Die Präzisionsdaten können direkt aus der Kalibrierung gewonnen werden, indem die Streuung der Messwerte um die Regressionsgerade bestimmt wird.

### Horwitz-Gleichung

Eine experimentell abgesicherte Festlegung des maximal akzeptierten Variationskoeffizienten, basiert auf der *Gleichung von Horwitz* (siehe Anhang 4). Dieser ermittelte aus einer Vielzahl von Ringversuchen unterschiedlichster Analyseverfahren (die meisten aus Untersuchungen von Lebensmittel-Rückständen) eine empirische Gleichung, die die maximal erwartete/akzeptierte Streuung in Abhängigkeit von der Konzentration (als Dezimalbruch) in der Probe wiedergibt.

Der maximal zulässige Variationskoeffizient (relative Standardabweichung) unter Vergleichsbedingungen (Ringversuche)  $V_{K(V)}$  berechnet sich zu:

$$V_{K(V)} = 2 \left( 1 - 0,51 \lg c_{\text{Abs}} \right) \quad \text{mit } c_{\text{Abs}} = \text{Konzentration des Analyten in der} \quad (4)$$

Sammelphase als Dezimalbruch

$$\sim 2 c_{\text{Abs}}^{-0,1505} \quad (5)$$

Der entsprechende Variationskoeffizient unter laborinternen Wiederholbedingungen  $V_{K(W)}$  wird festgelegt zu:

$$V_{K(W)} = V_{K(V)} \cdot 0,67 \quad (6)$$

Die Aussagen der Horwitz-Gleichung (Glg. 4, 5) können im Sinne von realistischen, im oberen Konzentrationsbereich etwas pessimistischen Schätzungen angewendet werden. Man kann diese Beziehung nutzen, um

- die eigenen experimentellen Wiederhol- oder Vergleichspräzisionen zu bewerten: Die einzusetzenden Konzentrationen bei den Luftmessungen sind auf die Masse des Sammlers zu beziehen. Die eigenen Verfahrenskoeffizienten müssen gleich oder kleiner als die nach Horwitz berechneten entsprechenden  $V_K$  sein. (Der Vergleich ist besonders

nützlich, wenn keine spezifischen Präzisionsvorgaben in den empfohlenen, vereinheitlichten Verfahrensbeschreibungen angegeben sind. Ansonsten haben jene konkreten Qualitätsanforderungen Priorität).

- die bei bestimmten Konzentrationen ermittelten Präzisionen hinsichtlich anderer Konzentrationsniveaus zu extrapolieren.

Ein praktisches Beispiel findet sich im Anhang 4 dieser Arbeitsanweisung.

### **4.3.2 Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze**

Nachweisgrenze: *Geringster Gehalt, der noch nachgewiesen werden kann (Qualitative Ja/Nein-Aussage) Er gilt als nachgewiesen, wenn das Signal des Analyten sich signifikant vom Leerwert unterscheidet. /2, 14/*

*Die Erfassungsgrenze gibt den Mindestgehalt an, der mit hoher vorgegebener Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden kann. Eine Komponente ist nachweisbar, wenn sich der Streubereich des Messwertes hinreichend vom Streubereich des Leerwertes abgrenzt..*

Bestimmungsgrenze: *Geringster Gehalt, der mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit (hier: P=95%) quantitativ erfasst werden kann. /2, 14/*

Diese Parameter können mit den Validierungsdaten an Proben mit genügend tiefen Gehalten abgeschätzt werden. Dieses Verfahrensmerkmal kann mit Hilfe der Leerwert- oder der Kalibriergeraden-Methode bestimmt werden (siehe auch Anhang 5).

### **4.3.3 Kalibrierfunktion**

*Die Kalibrierfunktion ist der funktionale Zusammenhang zwischen der Meßgröße, z.B. der Extinktion, und dem Gehalt, z.B. einer Massenkonzentration /14/. Die Kalibrierfunktion kann linear oder nicht-linear sein. Unter Umständen kann es erforderlich sein, den Kalibrierbereich in mehrere Teilbereiche zu unterteilen.*

Zur Bestimmung der Konzentrationen sind sowohl lineare oder nicht-lineare Kalibrierfunktionen geeignet, solange eine eindeutige Reproduzierbarkeit der funktionalen Bestimmung gegeben ist. Häufig ist ein linearer Zusammenhang gegeben. Als Mindestanforderung an die Kalibrierfunktion ist die Bestimmung mit 4 Kalibrierpunkten (nach Ausreißertest) ausreichend (ausführliche Darstellung siehe Anhang 6).

### **4.3.4 Messbereich**

Der Messbereich ist der Konzentrationsbereich, für den die ermittelten charakteristischen Verfahrensmerkmale gelten. Der Messbereich muss in der Standard-Arbeitsanleitung benannt werden.

#### **4.3.5 Anwendungsbereich**

Der Anwendungsbereich ist der Bereich, in dem mit dem validierten Analyseverfahren Arbeitsplatzmessungen durchgeführt werden können (im Sinne des praktischen Arbeitsbereiches). Laut TRGS 402 soll der Anwendungsbereich zwischen 1/10, mindestens aber 1/5 der Grenzwertkonzentration und dem zweifachen Grenzwert liegen (bezogen auf typische Probenahmevolumina). Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass auch Kurzzeitwerte bestimmt werden können.

#### **4.4 Vergleich mit den Anforderungen**

Die ermittelten Verfahrensmerkmale müssen mit den vorausgesetzten Qualitätsanforderungen (siehe Abschnitt 4.2) verglichen werden. Üblicherweise ergeben sich diese aus den veröffentlichten Kenndaten der Methodensammlungen (z.B. DFG). Es können aber auch eigene Qualitätsanforderungen (z.B. Präzisionsvorgaben anhand der Horwitz-Gleichung für unterschiedliche Konzentrationen) herangezogen werden.

#### **4.5 Erklärung über die Eignung des Verfahrens**

Die dokumentierte Verfahrensbeschreibung muss die (verpflichtende) Aussage enthalten, dass das Analyseverfahren aufgrund der überprüften Verfahrensmerkmale für den beabsichtigten Einsatzbereich (Expositionsmessungen an Arbeitsplätzen) geeignet ist.

### **5. Verantwortlichkeiten**

Die Messstellenleitung überwacht zusammen mit dem QM-Beauftragten, dass die in dieser Verfahrensanleitung festgelegten Grundsätze beachtet werden.

### **6. Verweise auf mitgeltende Unterlagen:**

noch nicht belegt

## 7. Literaturhinweise

1. DIN EN ISO/IEC 17025: Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien
2. Kromidas, S.: Handbuch Validierung in der Analytik, Verlag Wiley-VCH Weinheim (2000)
3. TRGS 402: Ermittlung und Beurteilung der Konzentrationen gefährlicher Stoffe in Arbeitsbereichen, Ausgabe November 1997 (BArbBl. 11/1997)
4. DIN EN 689:1995: Arbeitsplatzatmosphäre; Anleitung zur Ermittlung der inhalativen Exposition gegenüber chemischen Stoffen zum Vergleich mit Grenzwerten und Meßstrategie
5. DIN EN 482:1994: Arbeitsplatzatmosphäre; Allgemeine Anforderungen an Verfahren für Messung von chemischen Arbeitsstoffen
6. ISO 3534-1: 1993: Statistics – Vocabulary and symbols – Part 1: Probability and general statistical terms
7. DIN ISO 5725: Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Meßverfahren und Meßergebnissen  
DIN ISO 5725-1:1997-11: Teil 1: Allgemeine Grundlagen und Begriffe
8. DIN ISO 5725-2:2002-12: Teil 2: Grundlegende Methode für die Ermittlung der Wiederhol- und Vergleichspräzision eines vereinheitlichten Messverfahren
9. DIN ISO 5725-3:2003-02: Teil 3: Präzisionsmaße eines vereinheitlichten Messverfahrens unter Zwischenbedingungen
10. DIN ISO 5725-4:2003-01: Teil 4: Grundlegende Methoden für die Ermittlung der Richtigkeit eines vereinheitlichten Messverfahren
11. DIN ISO 5725-5:2002-11: Teil 5: Alternative Methoden für die Ermittlung der Präzision eines vereinheitlichten Messverfahren
12. DIN ISO 5725-6:2002-08: Teil 6: Anwendung von Genauigkeitswerten in der Praxis
13. Albrecht, B. et al. (Schweizer Expertengruppe BAG (Bundesamt für Gesundheit), METAS (Bundesamt für Metrologie und Akkreditierung)): Leitfaden zur Validierung chemisch physikalischer Prüfverfahren und zur Abschätzung der Messunsicherheit (2003) - Entwurf
14. DIN 32645:1994: Chemische Analytik; Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze
15. EURACHEM/CITAC Leitfaden, Ermittlung der Messunsicherheit bei analytischen Messungen, 2Auflage (Febr. 2004)
16. GA 13: Auffarth, J.; Hebisch, R.; Poppek, U., Empfohlene Analyseverfahren für Arbeitsplatzmessungen – Dokumentation, ISBN 3-86509-042-7, 18. Aufl. (2003)
17. BG BGI 505: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Zentralstelle für Unfallverhütung und Arbeitsmedizin, Fachausschuß Chemie: „Von den Berufsgenossenschaften anerkannte Analysenvorschriften zur Feststellung der Konzentrationen krebserzeugender Arbeitstoffe in der Luft in Arbeitsbereichen“; Carl Heymanns Verlag
18. DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft, H. Greim (Hrsg.): Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitstoffe, Bd. 1 „Luftanalysen“, bearbeitet von der

**Arbeitskreis der  
Ländermessstellen für  
chemischen Arbeitsschutz  
AK Validierung**

**ALMA-AK  
Validierung**

**Rahmen-Verfahrensanleitung**  
**Titel: Validierung von Analyseverfahren**

Seite: 14 von 14  
Ausgabe: 15.03.2005  
Id.-Code:

- Arbeitsgruppe analytische Chemie der Senatskommission zur Prüfung gesundheits-schädlicher Arbeitsstoffe, Wiley-VCH-Verlag (1998)
- 19 NIOSH: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health: "NIOSH Manual of Analytical Methods", 2<sup>nd</sup> ed., Vol. 1-7 (NIOSH-Methoden, mit "S" gekennzeichnet und 4<sup>th</sup> ed., Cincinnati, Ohio 1977-1981 (2<sup>nd</sup> ed.), 1994 (4<sup>th</sup> ed.), 1996 (1<sup>st</sup> Supp of 4<sup>th</sup> ed.) 1998 (2<sup>nd</sup> Supp. of 4<sup>th</sup> ed.).
  - 20 OSHA: U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration: "OSHA Analytical Methods Manual", OSHA Analytical Laboratory, Salt Lake City, Utah (1999)
  - 21 HSE, MDHS: Health and Safety Executive, Occupational Medicine and Hygiene Laboratories: Methods for the Determination of Hazardous Substances (MDHS), No. 1- 98