

aus PTB-Mitteilungen 109 (1999) Nr. 5, S. 379-383

Leitfaden für die Massebestimmung bei Referenzmessprozeduren in medizinischen Referenzlaboratorien

Vorwort

Dieser Leitfaden wurde im Fachausschuss „Medizinische Messgrößen“ des Deutschen Kalibrierdienstes (DKD) und des Beirats für medizinische Messtechnik bei der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) durch die Arbeitsgruppe „Messeinrichtungen“ erarbeitet. Nach einer Erprobungszeit wird er ggf. überarbeitet und voraussichtlich als DKD-Richtlinie herausgebracht werden.

1 Aufgabenstellung

1.1 Anwendungsgebiete

Dieser Leitfaden legt messtechnische Anforderungen zur Kalibrierung von Messeinrichtungen zur Massebestimmung bei Referenzmessprozeduren in medizinischen Referenzlaboratorien – diese werden auch als medizinische Zielwertlaboratorien bezeichnet – fest.

Der Leitfaden soll dazu dienen, durch geeignete Prozeduren eine vorgegebene relative erweiterte Messunsicherheit nachweisen zu können.

Der vorliegende Leitfaden enthält Beispiele, die sich auf den Nachweis der Einhaltung einer relativen erweiterten Messunsicherheit $U/m \leq 0,1\%$ (Erweiterungsfaktor $k=2$) beziehen, die einem Wert der Masse m beigeordnet ist. Der Leitfaden kann sinngemäß auch verwendet werden, um eine nach den Erfordernissen des Referenzlaboratoriums festgelegte größere relative erweiterte Messunsicherheit nachzuweisen.

Der Leitfaden richtet sich an Betreiber von akkreditierten Kalibrierlaboratorien für medizinisch relevante Messgrößen.

Hinweis

Die nach den Prozeduren dieses Leitfadens ermittelte relative erweiterte Messunsicherheit ist nicht auf die Massebestimmung jedes Wägegutes übertragbar. Unsicherheitsbeiträge bei der Massebestimmung können sich auch aus den Eigenschaften des Wägegutes wie Hygroskopizität, Verdunstung, elektrostatische Aufladung u. a. ergeben. Sie sind durch geeignete Maßnahmen wie Wägen des Stoffes im geschlossenen Gefäß, Anwendung von Verdunstungsfallen und Verwendung von Ionisierungsgebläsen zu reduzieren. Ihre Beiträge zur Messunsicherheit müssen ermittelt und bei der Berechnung der Messunsicherheit berücksichtigt werden. Wegen der Spezifität dieser Problematik geht der Leitfaden auf Einzelheiten nicht ein.

2 Normal

2.1 Rückführung auf das nationale Normal der Masse

Als Normale zur Rückführung auf das nationale Normal zur Darstellung der Masseinheit in Übereinstimmung mit dem Internationalen Einheitensystem (SI) sind kalibrierte Gewichtstücke zu verwenden.

Für diese Gewichtstücke muss ein Kalibrierschein eines akkreditierten Kalibrierlaboratoriums, eines metrologischen Staatsinstitutes (z. B. PTB) oder ein Eichschein mit Angabe der konventionellen Wägewerte und der Messunsicherheiten vorliegen. Alle Bescheinigungen sind über die gesamte Verwendungsdauer (Lebensdauer) der Gewichtstücke aufzubewahren.

Mit diesen Gewichtstücken sind die verwendeten Waagen nach den Abschnitten 3 und 5 zu untersuchen und zu kalibrieren.

2.2 Auswahl der Normale und relative Standardunsicherheit $u_{\text{rel,N}}$ aus ihrer Kalibrierung

Die dem konventionellen Wägewert der Normale beigeordnete relative Standardunsicherheit $u_{\text{rel,N}}$ soll gleich oder kleiner einem Sechstel der relativen erweiterten Messunsicherheit U/m sein, d. h. $\leq 0,015\%$. Diese Anforderung ist bei den in Tabelle 1 angegebenen Genauigkeitsklassen der Gewichtstücke erfüllt. Eine Berücksichtigung des in der Bescheinigung angegebenen konventionellen Wägewertes ist im allgemeinen erforderlich.

Tabelle 1. Anforderungen an die Gewichtstücke

Nennwert m_0	Genauigkeitsklasse gemäß Empfehlung OIML R 111 [1]
≤ 5 mg	E ₁
10 mg, 20 mg	E ₂
≤ 50 mg	F ₁

Die relative Standardunsicherheit $u_{\text{rel},N}$ ist aus der in der Bescheinigung des Gewichtstückes angegebenen Messunsicherheit U_N mit dem Erweiterungsfaktor k und dem Nennwert m_0 zu berechnen:

$$u_{\text{rel},N} = \frac{U_N}{k \cdot m_0} \quad (1)$$

Anmerkung: Anstelle der Masse m_N des Gewichtstückes (Normals) darf (nur) bei der Berechnung der Messunsicherheit der Nennwert m_0 verwendet werden, da der Unterschied zwischen m_N und m_0 hierbei vernachlässigbar ist.

Wenn im Ausnahmefall mehr als ein Gewichtstück als Normal verwendet wird, sind die den konventionellen Wägewerten der einzelnen Gewichtstücke beigeordneten Unsicherheiten wegen bestehender Korrelationen zu addieren:

$$u_{\text{rel},N} = \frac{\sum_{i=1}^n u_{Ni}}{\sum_{i=1}^n m_{0i}}, \text{ wobei } u_{Ni} = \frac{U_{Ni}}{k_i} \quad (2)$$

Beispiel: $m_0 = 500$ mg; $U_N = 0,08$ mg; $k = 2$. Daraus folgt $u_{\text{rel},N} = 0,008$ %.

2.3 Zeitraum bis zur Wiederholung der Kalibrierung

Der Zeitraum bis zur ersten Wiederholungskalibrierung von neuen Gewichtstücken sollte zwei Jahre nicht überschreiten. Der Zeitraum bis zu den weiteren Kalibrierungen könnte bei Übereinstimmung mit den vorangegangenen Ergebnissen auf maximal vier Jahre verlängert werden. Bei Abweichungen, die die Messunsicherheit U_N übersteigen, müssen dagegen der Zeitraum auf ein Jahr verkürzt oder andere Normale mit besserer Stabilität eingesetzt oder die Anwendungsbedingungen verbessert werden.

2.4 Handhabung und Reinigung

Die Gewichtstücke sind vor jedem Gebrauch auf sichtbare Veränderungen und auf Verunreinigungen zu untersuchen und dürfen nur verwendet werden, wenn keine signifikanten Masseänderungen angenommen werden müssen.

Sie müssen sorgfältig und mit geeigneten Pinzetten mit Kunststoffflächen gehandhabt werden. Vor jedem Gebrauch sollte ggf. vorhandener, lose anhaftender Staub mit einem weichen Pinsel entfernt werden.

3 Kalibrierung der Waage

3.1 Auswahl einer geeigneten Waage und relative Standardunsicherheit $u_{\text{rel},w}$ aus ihrer Kalibrierung

Die dem Anzeigewert der Waage beigeordnete relative Standardunsicherheit $u_{\text{rel},w}$ liefert im allgemeinen den größten Messunsicherheitsbeitrag bei der Massebestimmung bei Referenzmessprozeduren in medizinischen Laboratorien. Sie muss kleiner als die Hälfte der relativen erweiterten Messunsicherheit von 0,1 %, d. h. $< 0,05$ %, sein. Die relative Standardunsicherheit $u_{\text{rel},w}$ ergibt sich aus dem Verhältnis der Standardabweichung s_w (s. 3.2) zur Masse m_N des zur Kalibrierung der Waage verwendeten Gewichtstückes unter Berücksichtigung der Auflösung der Waagenanzeige („Rundungsfehler“) und der relativen Unsicherheit aus der Kalibrierung des Gewichtstückes:

$$u_{\text{rel},w} = \sqrt{\frac{1}{m_N^2} \left(s_w^2 + \frac{d^2}{12} \right) + u_{\text{rel},N}^2} \quad (3)$$

Tabelle 2 gibt Beispiele für Teilungswerte d elektronischer Waagen an, die im allgemeinen die oben genannte Anforderung einhalten. Näheres über das Modell der Auswertung für eine Waage und bei höheren Anforderungen zusätzlich zu berücksichtigende Einflussgrößen findet sich in der Richtlinie DKD-R 7-1 Blatt 1 [2].

Tabelle 2. Teilungswerte elektronischer Waagen

Masse m der Einwaage	Beispiel für den Teilungswert d der Waage
0,5 mg bis < 5 mg	0,0001 mg
5 mg bis < 30 mg	0,001 mg
30 mg bis 250 mg	0,01 mg
> 250 mg	0,1 mg

Beispiel: $s_w = 0,16$ mg; $d = 0,1$ mg; $m_N = 500$ mg; $u_{rel,N} = 0,008$ %. Daraus folgt $u_{rel,w} = 0,033$ %.

3.2 Ermittlung der Standardabweichung s_w der Anzeigen der Waage

Die angegebene Methode zur Ermittlung der Standardabweichung s_w der Anzeigen der Waage ist nicht allgemeingültig, sondern an die konkreten Messaufgaben in medizinischen Laboratorien angepasst. Der Messablauf zur Ermittlung von s_w muss dem Messablauf bei der Anwendung entsprechen.

s_w ist durch zehnmahlige Wägung mit der größten auftretenden Gesamtmasse zu ermitteln. Der Ablauf der Messung sollte mit den Wägungen bei den Einwaagen übereinstimmen: Es wird mehrfach die Differenz zwischen dem Taragefäß (z. B. 67 g) und dem Taragefäß plus Normal (z. B. bei einer Einwaage von 350 mg mit 200-mg- + 100-mg- + 50-mg-Gewichtstücken oder einem 500-mg-Gewichtstück) bestimmt. Dabei wird die Waagenanzeige bei jeder Belastung mit dem Taragefäß auf Null gestellt (I ist die Waagenanzeige mit Gewichtstücken und n die Anzahl der Wägungen.).

$$\bar{I} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I_i \quad (4)$$

$$s_w = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (I_i - \bar{I})^2} \quad (5)$$

Die Belastung ist in gleicher Weise auf die Waagschale aufzubringen wie bei den eigentlichen Wägungen. Dies betrifft insbesondere die Vermeidung von groben, exzentrischen Positionsabweichungen der Belastung auf der Waagschale, um den Unsicherheitsbeitrag aus exzentrischer Belastung vernachlässigbar klein zu halten. Der Einfluss der verbleibenden, nicht vermeidbaren Positionsabweichung ist andererseits in der ermittelten Standardabweichung enthalten.

3.3 Richtigkeit der Waagenanzeige

Auch der Messablauf zur Ermittlung der Richtigkeit der Waagenanzeige sollte mit den Wägungen bei den Einwaagen, wie in 3.2, übereinstimmen. Die Abweichung der Waagenanzeige vom konventionellen Wägewert der Gewichtstücke sollte innerhalb der maximalen Wägedifferenz (z. B. 350 mg) kleiner als die ermittelte Standardabweichung s_w der Wägung sein. Andernfalls wären die Abweichungen bei der Massebestimmung zu korrigieren oder mit einer zusätzlichen Unsicherheitskomponente zu berücksichtigen.

3.4 Zeitpunkte der Waagenkalibrierung

Die Kalibrierung der Waage ist vor jeder Kampagne zur Kalibrierung von Referenzmaterialien oder mindestens einmal jährlich durchzuführen und in einem Protokoll schriftlich festzuhalten.

4 Umgebungsbedingungen

Bei den Umgebungsbedingungen sollten die in Tabelle 3 angegebenen Werte und die Anforderungen der Hersteller der Waagen eingehalten werden.

Tabelle 3. Einzuhaltende Umgebungsbedingungen

Umgebungsbedingung	Toleranz
Lufttemperatur	18 °C bis 25 °C
Maximale Änderung der Lufttemperatur pro Stunde	± 0,7 K
Maximale Änderung der Lufttemperatur pro zwölf Stunden	± 1,0 K
Relative Feuchte der Luft	35 % bis 65 %
Maximale Änderung der relativen Feuchte der Luft pro vier Stunden	± 10 %

Änderungen der Raumtemperatur haben bei kleinen (im Vergleich zum Nennwert des Justiergewichtes) Massewerten einen vernachlässigbaren Einfluss auf das Wägeregebnis. Bei größeren Massewerten kann diese Unsicherheitskomponente durch erneute Justierung der Waage nach jeder Temperaturänderung vermieden werden.

In den Messräumen sollten Luftströmungen, Erschütterungen und einseitige Wärmestrahlungen sowie Stäube, die Einfluss auf die Wägungen haben können, vermieden werden. Es sollten bauphysikalische Maßnahmen zur Wärmedämmung, zur Vermeidung von Wärmeübertragung durch Sonneneinstrahlung in die Fenster und erforderlichenfalls eine Klimatisierung vorgesehen werden.

5 Massebestimmung

5.1 Allgemeine Bedingung

Unsicherheitskomponenten der Wägung könnten sich auch aus den Eigenschaften des Wägegutes (z. B. Verdunstung, hydoskopisches Verhalten, s. 1.1) ergeben. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das Wägegut im Rahmen der Genauigkeitsanforderungen stabil ist und daher bei der Unsicherheitsberechnung der Massebestimmung nicht berücksichtigt werden muss.

5.2 Durchführung

Die Waage sollte an jedem Tag der Anwendung nach der Bedienungsanleitung des Herstellers justiert werden.

Bei den Wägungen sind grobe Abweichungen von einer zentrischen Belastung der Waagschale zu vermeiden.

Tabelle 4. Durchführung der Massebestimmung

Reihenfolge	Tätigkeit
1	Taragefäß und Gewichtstücke zur Erreichung des Temperaturlausgleiches 1 Stunde vor Beginn der Wägungen auf die Waagschale aufbringen
2	Nullstellen der Waage / Trieren mit dem Taragefäß
3	Kalibrierung der Waage im verwendeten Messbereich (z. B. 350 mg) mit kalibrierten Gewichtstücken, wobei Abweichungen der Massen der Gewichtstücke vom Nennwert kleiner als die Standardabweichung s_w der Wägung sein sollten
4	Nullstellen der Waage / Trieren mit dem Taragefäß
5	Wägung der zu bestimmenden Substanz und Bestimmung des Wägeregebnisses m_w
6	Berechnung der Masse m

5.3 Berechnung der Masse m

Die Berechnung der Masse m erfolgt nach folgender Gleichung, wobei m_w die Waagenanzeige der Einwaage ist, die konventionellen Bezugswerte der Luftdichte $\rho_L = 1,2 \text{ kg/m}^3$ sowie die Dichte des Normals $\rho_N = 8000 \text{ kg/m}^3$ betragen und die Dichte des Wägegutes ρ bekannt sein oder angenommen werden muss:

$$m = m_w \left[1 + \rho_L \left(\frac{1}{\rho} - \frac{1}{\rho_N} \right) \right] \quad (6)$$

Beispiel: $m_w = 349,9 \text{ mg}$; $\rho = 1150 \text{ kg/m}^3$. Daraus ergibt sich $m = 350,2 \text{ mg}$.

5.4 Berechnung der relativen erweiterten Messunsicherheit U/m der Massebestimmung

Aus der Unsicherheit u_ρ der Dichte des Wägegutes ergibt sich die relative Standardunsicherheit $u_{\text{rel},\rho}$ der Dichte des Wägegutes. Die Unsicherheit u_ρ wird aus den Grenzwerten für die Unbestimmtheit der Dichte berechnet unter Annahme einer rechteckigen Wahrscheinlichkeitsdichte. Der Grenzwert a_ρ ist die Hälfte des bekannten oder angenommenen Dichtebereiches des Wägegutes.

$$a_\rho = \frac{1}{2}(a_{\rho,\text{max}} - a_{\rho,\text{min}}) \quad (7)$$

$$u_\rho = \frac{a_\rho}{\sqrt{3}} \quad (8)$$

Bei einem Dichtebereich von 900 kg/m^3 bis 1400 kg/m^3 erhält man zum Beispiel: $a_\rho = 250 \text{ kg/m}^3$, $\rho = 1150 \text{ kg/m}^3$ und $u_\rho = 144 \text{ kg/m}^3$.

Die relative Standardunsicherheit der Dichte des Wägegutes beträgt:

$$u_{\text{rel},\rho} = \frac{u_\rho}{\rho} \quad (9)$$

Die relative erweiterte Messunsicherheit U/m wird aus den relativen Standardunsicherheiten der Waagenkalibrierung $u_{\text{rel},w}$ (s. Gl. (3)) und der Dichte des Wägegutes $u_{\text{rel},\rho}$ (s. Gl. (9)) sowie dem Erweiterungsfaktor $k = 2$ gemäß „Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement“ (ISO, 1995) [3], [4] ermittelt, wobei Gl. (6) als Modell der Auswertung dient. (In Gl. (10) wurden Anteile, die gegenüber $u_{\text{rel},w}$ vernachlässigbar sind, weggelassen.)

$$u_{\text{rel}} = \sqrt{u_{\text{rel},w}^2 + \left(\frac{\rho_L}{\rho} u_{\text{rel},\rho}\right)^2} \quad (10)$$

$$\frac{U}{m} = k \cdot u_{\text{rel}} \quad (11)$$

Beispiel: $u_{\text{rel},w} = 0,033 \%$; $\rho = 1150 \text{ kg/m}^3$; $u_{\text{rel},\rho} = 12,5 \%$. Daraus folgt $u_{\text{rel}} = 0,0355 \%$ und $U/m = 0,071 \%$.

5.5 Angabe des Messergebnisses

Das Messergebnis soll auf eine der folgenden Arten angegeben werden (Beispiel: $m = 350,21 \text{ mg}$; $U/m = 0,071 \%$):

- $m = 350,2 (1 \pm 0,0007) \text{ mg}$
- Vollständiges Messergebnis für die Masse der Einwaage: $350,2 (1 \pm 0,0007) \text{ mg}$
- $m = 350,2 \text{ mg} \pm 0,3 \text{ mg}$
- Vollständiges Messergebnis für die Masse der Einwaage: $350,2 \text{ mg} \pm 0,3 \text{ mg}$
- $m = 350,2 \text{ mg}$; $U/m = 0,0007$
- $m = 350,2 \text{ mg}$; $U/m = 0,07 \%$

Der Angabe des Messergebnisses soll der Zusatz folgen:

„Die angegebene erweiterte Messunsicherheit ist das Produkt aus der Standardmessunsicherheit und dem Erweiterungsfaktor $k = 2$. Sie entspricht bei einer Normalverteilung einer Überdeckungswahrscheinlichkeit von etwa 95 %.“

Anmerkung:

Der Zahlenwert der Messunsicherheit ist mit höchstens zwei signifikanten Stellen anzugeben. Beim Runden des Zahlenwerts der Messunsicherheit ist immer dann aufzurunden, wenn sich beim Abrunden eine Änderung der Messunsicherheit um mehr als 5 % ergeben würde.

Der Zahlenwert des Messergebnisses ist auf die der erweiterten Messunsicherheit entsprechende letzte signifikante Ziffer zu runden. Beim Runden des Messergebnisses gelten die üblichen Regeln für das Runden von Zahlen (s. ISO 31-0, Anhang B [5]).

6 Literatur

- [1] OIML R 111: 1994: Weights of classes E1, E2, F1, F2, M1, M2, M3
- [2] DKD-R 7-1: 1998-11: Kalibrierung elektronischer nichtselbsttätiger Waagen; Blatt 1: Allgemeiner Teil
- [3] Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, first edition 1993, corrected and reprinted 1995, International Organisation for Standardisation (Geneva, Switzerland);
deutsche Übersetzung: Leitfaden zur Angabe der Unsicherheit beim Messen, 1. Aufl. 1995, DIN Deutsches Institut für Normung e. V. (Berlin)
- [4] DKD-3: 1998: Angabe der Messunsicherheit bei Kalibrierungen (deutsche Übersetzung von EA-4/02 (EAL-R2): 1997: Expression of the Uncertainty of Measurement in Calibration)
- [5] ISO 31-0: 1992-08: Quantities and Units; Part 0: General Principles

Zurückgezogen zum 31.12.2009