Kwaliteitszorg en statistiek in het laboratorium

H.M. Raadschelders
M.F.M. den Rooijen

Vierde druk

Syntax Media -Utrecht

Voorwoord

De vorige eeuw heeft in het teken gestaan van de ontwikkeling om steeds betere kwaliteit te krijgen, dan wel voor een constante kwaliteit te zorgen. Tegenwoordig is kwaliteit een algemeen begrip binnen bedrijven, instellingen, scholen en organisaties. Hierbij moet worden gedacht aan zowel producten als diensten.

Kwaliteit staat dus hoog in het vaandel van elke organisatie en er is veel aandacht voor de zorg van kwaliteit: KWALITEITSZORG.

De ontwikkeling

Binnen de wereld van laboratoria en keuringsinstanties is kwaliteitszorg tegenwoordig een begrip. Om er voor te zorgen dat een goede, betrouwbare en constante kwaliteit wordt geleverd, zullen analysemethodes en apparatuur aan hoge eisen moeten voldoen. Maar ook moet de organisatie een goed managementsysteem hebben.
De klanten zullen naar certificaten vragen, waaruit blijkt dat het laboratorium in staat is de betreffende analyse met een bepaalde nauwkeurigheid uit te voeren. Door middel van een audit kan de kwaliteit worden geborgd. Audits die weer uit gaan van normen die in Nederland door het Nederland Normalisatie Instituut NEN worden uitgegeven. De meest bekende norm is NEN-ISO 9000, waarvan in dit boek ook gebruik is gemaakt.

Het profiel

Deze ontwikkelingen eisen dat laboratoriummedewerkers op een middelbaar niveau kunnen en moeten functioneren. Het ligt daarom voor de hand, dat het laboratoriumonderwijs het vak ‘Kwaliteitszorg’ integreert in de opleiding.
De laboratoriummedewerker zal de analyseresultaten kritischer moeten kunnen beschouwen. Hiervoor is een bepaalde kennis van de statistiek noodzakelijk. De verzamelde gegevens zullen statistisch moeten worden verwerkt. Hierdoor kan de objectiviteit en de continuïteit van het laboratorium worden gewaarborgd. Statistische methoden, zoals het verwerken, vastleggen en bewerken van het cijfermateriaal dienen voor de laboratoriummedewerker een normaal stuk gereedschap te zijn. Indien de laboratoriummedewerker met de ontwikkelingen mee wil gaan, moet de kennis van dit vakgebied worden geactualiseerd.

Het boek

In het eerste gedeelte van het boek wordt ingegaan op het belang van kwaliteitszorg. Hierbij komen enkele begrippen uit de kwaliteitszorg aan de orde. Het invoeren van een kwaliteitssysteem wordt besproken.

Daarna wordt de kwaliteitszorg in het laboratorium behandeld. De laboratoriumkwalificatie wordt toegelicht. Tevens wordt een analytisch proces met behulp van LIMS bekeken. Hierna worden enkele kwaliteitstechnieken, zoals de 'visgraat'- en Pareto-analyse, behandeld.
Bij het statistisch gedeelte komen de fundamentele statistische begrippen, zoals populatie, steekproef, frequentieverdeling, normale en niet-normale verdeling en het afronden van waarnemingen aan de orde.
Daarna wordt het aantal statistisch technieken uitgebreid met waarschijnlijkheidsgebieden, de begrippen nauwkeurigheid – precisie – juistheid en het toetsen van statistische gegevens.
Vervolgens komt de kwaliteitsbewaking, met diverse typen controlekaarten, ter sprake.
Tot slot wordt de aandacht gevestigd op 'interlab'-controle, lineaire regressie, detectiegrenzen en de veel gebruikte standaard-additiemethode.

Op- en aanmerkingen over zowel de inhoud als de presentatie van de behandelde onderwerpen in dit studieboek, worden door samenstellers ten zeerste op prijs gesteld.

Sittard, voorjaar 2012

H.M. Raadschelders
M.F.M. den Rooijen

Inhoud

13.5 Opgaven

Opgave 1 Bereken de oppervlakte onder de kromme van de normale verdeling:

a. met $\mu = 240$; $\sigma = 26$, beneden 254;
b. met $\mu = 25$; $\sigma = 2{,}5$, boven 27;
c. met $\mu = 140$; $\sigma = 20$, boven 110;
d. met $\mu = 60$; $\sigma = 5{,}5$, tussen 50 en 62;
e. met $\mu = 100$; $\sigma = 8$, tussen 107 en 114;
f. met $\mu = 1250$; $\sigma = 215$, tussen 1200 en 1400.

Opgave 2 Een fabrikant levert potten chemicaliën met een netto massa van 1000 gram. Zijn afnemers stellen als voorwaarde dat niet meer dan 5% van de potten een te lage massa mag bevatten. Op welke vulmassa moet hij zijn machines afstellen om niet boven dit percentage uit te komen, indien die machines een standaardafwijking hebben van 5 gram?

Opgave 3 Van een vulmachine zijn de volgende gegevens bekend: $\mu = 30$ kg en $\sigma = 0{,}8$ kg. Wat is de kans dat de machine producten oplevert met een massa van meer dan 32 kg?

Opgave 4 De lengte van de Nederlandse mannen is normaal verdeeld, met een gemiddelde van 178 cm en een standaardafwijking van 5 cm. Hoeveel procent van de Nederlandse mannen zal langer zijn dan 184 cm?

Opgave 5 Volgens voorschrift moet 95,0% van de door zuivelfabrikanten in de handel gebrachte bakjes yoghurt voor restaurants minimaal 150 gram yoghurt bevatten. In een zuivelfabriek staat een vulmachine waarvan bekend is dat deze een standaardafwijking heeft van 5 gram (normaal verdeeld).

a. Op welke netto vulmassa (= μ) moet deze machine worden ingesteld om aan bovengenoemde eis te voldoen?
b. Hoeveel gram is deze vulmassa meer dan de opgegeven massa? *(Dit noemt men gemiddelde overvulmassa)*
c. Hoeveel procent bedraagt de gemiddelde overvulmassa?
d. De fabrikant vindt de gemiddelde overvulmassa teveel. Hij wil dit terugbrengen tot 2%. Tot welke waarde moet de standaardafwijking van de vulmachine worden teruggebracht?

Opgave 6 Neem aan dat de reistijd van treinen normaal verdeeld is. Op een bepaald traject is de gemiddelde reistijd 18,5 minuten. De standaardafwijking op dit traject is 1,5 minuten.

a. Wat is de kans dat een trein over het gegeven traject 20 minuten of langer doet?
b. Wat is de kans dat een trein er korter dan 15 minuten over doet?
c. Hoeveel procent van de treinen doen over dit traject $18{,}5 \pm 3$ minuten?

Opgave 7 De massa van een bepaalde partij sinaasappels is normaal verdeeld. De gemiddelde massa is 175 gram per sinaasappel. De standaardafwijking is vastgesteld op 20 gram.

a. Hoeveel procent van de sinaasappels zal meer dan 125 gram wegen?
b. Bereken de massa's, waartussen de middelste 95% van de sinaasappels liggen.

Opgave 8

Uit een statistisch onderzoek is vastgesteld, dat 4,0% van de kinderen die de basisschool bezoeken, een intelligentiequotiënt heeft van minder dan 85.
Wat is het gemiddelde intelligentiequotiënt van alle kinderen die de basisschool bezoeken? De standaardafwijking $\sigma = 10$. De intelligentiequotiënten zijn normaal verdeeld.

Opgave 9

Een fabrikant van calciumstearaat maakt product met een vulmassa van 300 g/l, met een standaardafwijking van 20 g/l.
Een klant wil calciumstearaat kopen met een vulmassa van 310 ± 40 g/l.
Hoeveel procent van de gefabriceerde calciumstearaat is voor de klant geschikt? (Normale verdeling.)

Opgave 10

Met behulp van een autoanalyser wordt het gehalte aan chloride bepaald. Het standaardmonster met $\mu = 200$ mg/l mag resultaten opleveren tussen de 195 en 205 mg/l. De standaardafwijking van de meting is 2,0 mg/l.

a. Hoeveel procent van de ijkresultaten zal buiten het genoemde interval liggen?

Het standaardmonster van 200 mg/l is abusievelijk 204 mg/l geworden. (Foutieve samenstelling; systematische afwijking.)

b. Hoeveel procent van de controlemetingen zal nu buiten genoemd interval liggen?

Stel dat de nauwkeurigheid van het apparaat terugloopt. De standaardafwijking is hierdoor toegenomen tot 4,0 mg/l (uitgaande van $\mu = 200$ mg/l).

c. Hoeveel procent van de controlemetingen zal dan buiten het gekozen interval vallen?

Opgave 11

Onder de kromme van een normaalverdeling met getallen met $\mu = 200$ en $\sigma = 10$ is de oppervlakte tussen een onbekende x_1 en een bekende x_2 gelijk aan 30% ($x_1 < x_2$).
Bereken de waarde van x_1 als $x_2 = 214$.

Opgave 12

Van een rij getallen, die normaal verdeeld is, is gegeven dat 94,52% van de getallen onder de waarde $x_1 = 1250$ ligt en 86,21% boven een waarde $x_2 = 650$.
Bereken het gemiddelde en de standaardafwijking van deze normaalverdeling.

Opgave 13

Een flessenvulmachine is ingesteld op 750 ml. De standaardafwijking van de machine bedraagt 10 ml.

a. In welk percentage van de afgeleverde flessen zit minder dan 735 ml?
b. In hoeveel procent van de flessen zit meer dan 765 ml?
c Hoe groot moet de standaardafwijking van de vulmachine zijn, opdat 95% ligt tussen 740 en 760 ml?

In tabel B zijn de kritische waarden vermeld voor drie onbetrouwbaarheidsdrempels.
Hoe moet nu de keuze van het onbetrouwbaarheidsniveau worden gemaakt?
De keuze van de onbetrouwbaarheidsdrempel hangt af van het risico dat men wil nemen bij het maken van een fout van de eerste soort. Voor sommige beslissingen is onbetrouwbaarheid van 10% acceptabel, terwijl voor andere beslissingen een onbetrouwbaarheid van 0,1% of minder wordt geadviseerd. De keuze voor de onbetrouwbaarheidsdrempel wordt bepaald door de laboratoriummedewerker en niet door de statisticus. Uiteraard is het gebruikelijk dat de statisticus een adviserende taak heeft. Indien de onbetrouwbaarheid wordt verlaagd om de kans van een 'Type I error' te verlagen moet men er wel rekening mee houden dat de kans op een 'Type II error' toeneemt.
Het is gelukkig mogelijk om beide kansen te verlagen door meer monsters te analyseren.

Voorbeeld 17.2

Dat de door Braamse gevonden resultaten een systematische afwijking hadden was eigenlijk al uit afbeelding 15-7 te voorspellen. Maar hoe is het met de resultaten van Adams: $\bar{x} = 20{,}80\%$; $s = 0{,}465\%$ en $\upsilon = 5$? Ook dit zal worden nagegaan.
Het door Adams geschatte populatiegemiddelde wordt voorgesteld door μ_A.

1 H_0: $\mu_A = 20{,}1\ \%$.
2 H_1: $\mu_A \neq 20{,}1\ \%$.
3 Toets:

$$t_{ber} = \frac{|20{,}80 - 20{,}10| \cdot \sqrt{6}}{0{,}465} = 3{,}69$$

4 Kritische waarde: $\upsilon = 5$.
$t = 2{,}57$ voor een 5% onbetrouwbaarheid.
5 Besluit:
H_0 wordt verworpen, voor een onbetrouwbaarheid van 5%.
Conclusie:
6 Het door Adams geschatte populatiegemiddelde is significant verschillend van de werkelijke waarde, met een onbetrouwbaarheid van 5%.

Voorbeeld 17.3

Een fabrikant van propeengas verkoopt een wagon gas met een propeengehalte van 70,0%. De afnemer neemt een steekproef van die wagon en analyseert het monster gaschromatografisch in vijfvoud. De analyseresultaten zijn:

69,7% 69,2% 69,5% 70,1% 69,8%

Voldoet het monster aan de specificatie?
De vraag kan anders worden geformuleerd: 'Is er statistisch een significant verschil tussen het populatiegemiddelde, dat met behulp van 5 waarnemingen wordt geschat en de verwachte waarde van 70,0%?'

1 Nul hypothese:
Het monster voldoet aan de specificatie. H_0: $\mu = 70{,}0\%$.
2 Alternatieve hypothese:
Het monster voldoet niet aan de specificatie. H_1: $\mu \neq 70{,}0\%$.

3 Toetswaarde:
Het berekende gemiddelde is 69,7%. De berekende standaardafwijking van de steekproef is 0,34%. De berekende t-factor is:

$$t_{\text{ber}} = \frac{|\bar{x} - \mu| \cdot \sqrt{n}}{s} = \frac{|69{,}7 - 70{,}0| \cdot \sqrt{5}}{0{,}34} = 1{,}97$$

4 Kritische waarden:
Uit tabel B volgt voor een onbetrouwbaarheid van 5%, met $\upsilon = 4$ vrijheidsgraden: $t = 2{,}78$.

5 Besluit:
$t_{\text{ber}} < 2{,}78$; dus de nulhypothese wordt niet verworpen.

6 Conclusie:
Er is geen systematische afwijking tussen het met behulp van de steekproef geschatte populatiegemiddelde en de specificatie van de fabrikant.

17.4 Het vergelijken van de precisie van twee bepalingsmethoden

Indien een laboratorium de beschikking heeft over twee bepalingsmethoden kan met behulp van de statistiek een besluit worden genomen welke methode de voorkeur krijgt, als wordt gekeken naar de precisie van de analyseresultaten.
De standaardafwijkingen van de twee analysemethoden mogen niet worden vergeleken, als de gemiddelde waarden onderling een groot verschil vertonen. Een globale indruk over de precisie kan worden verkregen door de variatiecoëfficiënten van beide methoden te vergelijken. Op die manier kan echter geen statistisch verantwoord besluit worden genomen!
In dit geval zal weer een toets moeten worden uitgevoerd. Hiermee wordt de waarschijnlijke juistheid aangegeven over een van te voren gestelde hypothese.

F-toets

Indien de precisie van twee bepalingsmethoden moet worden vergeleken wordt vaak de *F-toets* gebruikt. De F-toets is gebaseerd op de verhouding van varianties van twee series analyseresultaten.
De F-toets is genoemd naar Sir Ronald Aylmer Fisher.

Sir Ronald Aylmer Fisher (1890-1962)

Geboren: 17 februari 1890 in East Finchley, London
Overleden: 29 juli 1962 in Adelaide, Australia

In 1904, op veertienjarige leeftijd, kreeg hij de kans om wiskunde te gaan studeren. In 1909 won hij een prijs om aan de universiteit van Cambridge te gaan studeren. Hier studeerde hij in 1912 af in astronomie. In april van datzelfde jaar verscheen zijn eerste werk: 'Methode van de grootste aannemelijkheid' (maximum likelihood). Hij nam hierover contact op met William Sealey Gosset ('Student') en kwam tot het onderscheid tussen populatie en steekproef. Fisher introduceerde de variantie-analyse.

Deze uitspraak berust op de volgende filosofie. Het is beter de aantoonbaarheidsgrens te beschouwen als een benaderd, maar goed bruikbaar richtgetal dat vrij snel kan worden verkregen, in tegenstelling tot veel moeite, tijd en dus geld te investeren in de precieze bepaling van een standaardafwijking. Hiervan is het vaak niet duidelijk van welke verdeling die afkomstig is en of er eventueel in de methode systematische afwijkingen voorkomen.

aantoonbaarheidsgrens berekenen

De *aantoonbaarheidsgrens* wordt als volgt berekend:

$$C_{aant} = \bar{y}_{bl} + 3 \cdot s_{bl} \tag{21.7}$$

bepaalbaarheidsgrens berekenen

De *bepaalbaarheidsgrens* wordt berekend met:

$$C_{bep} = \bar{y}_{bl} + 6 \cdot s_{bl} \tag{21.8}$$

Voorbeeld 21.4

Voor de bepaling van de bepaalbaarheidsgrens van zwavel in benzeen is 10 keer een blancobepaling uitgevoerd. De resultaten in mg/kg zijn:

0,046	0,050	0,045	0,052	0,042
0,051	0,048	0,044	0,058	0,054

$\bar{y}_{bl} = 0{,}049$ mg/kg $\quad s_{bl} = 0{,}0049$ mg/kg

De *aantoonbaarheidsgrens* is:
$C_{aant} = \bar{y}_{bl} + 3 \cdot s_{bl}$
$C_{aant} = 0{,}049 + 3 \cdot 0{,}0049 = 0{,}064$ mg/kg

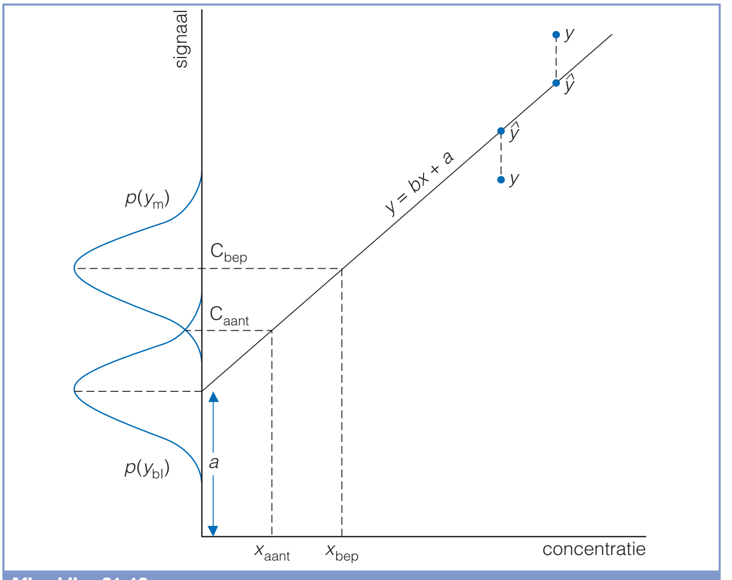
De *bepaalbaarheidsgrens* is:
$C_{bep} = \bar{y}_{bl} + 6 \cdot s_{bl}$
$C_{bep} = 0{,}049 + 6 \cdot 0{,}0049 = 0{,}078$ mg/kg

21.4.5 Bepaalbaarheidsgrens bij kalibratielijnen

Indien bij een analyse een kalibratielijn nodig is, is de y-asafsnede, dus a in de vergelijking van de lijn, een maat voor de detectiegrens.
In de y-asafsnede zit echter ook een toevallige afwijking. Want als zo'n kalibratielijn diverse keren achter elkaar wordt uitgevoerd, ontstaat telkens een (iets) andere waarde voor a. De maat voor die afwijking heet standaardafwijking van a, afgekort s_a. De standaardafwijking voor a, s_a , kan met een formule worden berekend.
Het is aan te bevelen om in plaats van s_a de residuele standaardafwijking s_{res} te nemen.

residu

Het residu is het verschil tussen de gemeten waarde y en de berekende waarde $\hat{y}$. Bij elk kalibratiepunt y hoort dus een berekend punt $\hat{y}$, zie afbeelding 21.12. Indien een kalibratielijn is samengesteld uit 6 punten, zijn er ook 6 residuen. Hiervan kan, met formule 21.10, de standaardafwijking s_{res} worden berekend.



Afbeelding 21.12

Bij kalibratielijnen kan de bepaalbaarheidsgrens worden berekend met behulp van de residuele standaardafwijking: s_{res}.

Om deze standaardafwijking te berekenen is een aantal formules nodig:

1 De som van de gekwadrateerde verschilwaarden =

$$Syy - b^2(Sxx) \tag{21.9}$$

2 De residuele standaardafwijking is:

$$s_{res} = \sqrt{\frac{\text{de som van de gekwadrateerde verschilwaarden}}{n-2}} \tag{21.10}$$

of

$$s_{res} = \sqrt{\frac{\Sigma(y-\hat{y})^2}{n - 2}} \tag{21.11}$$

Bij kalibratielijnen wordt de *aantoonbaarheidsgrens* gedefinieerd als:

$$C_{aant} = a + 3 \cdot s_{res} \tag{21.12}$$

De bepaalbaarheidsgrens is:

$$C_{bep} = a + 6 \cdot s_{res} \tag{21.13}$$