

Beschreibung

TECHNISCHER BEREICH

[0001] Die vorliegende Offenbarung betrifft den Bereich Ionenmobilitätsspektrometrie und spezieller das Verbessern von Ionenmobilitätsspektrometrie zum Koppeln mit Flüssig- und Gaschromatografie, multi-dimensionaler Gaschromatografie und mit Massenspektrometrie.

HINTERGRUND

[0002] Ionenmobilitätsspektrometer (IMS) werden weithin zum Analysieren von ionisierten Verbindungen nach ihrer Mobilität eingesetzt, die von Ionenladung, Masse und Form abhängig ist. Typische IMS umfassen eine Ionenquelle zum weichen (soft) Ionisieren von Analytverbindungen, ein Ionengatter (ion gate) (typischerweise ein Tyndall-Gatter) zum Bilden von kurzen (short) Ionenpaketen, eine gasgefüllte Driftröhre zur Ionentrennung in elektrostatischen Feldern und einen Kollektor zum Messen von zeitabhängigen Signalen. Als alleinstehende Analysetechnik hat IMS eine allgemein niedrige Auflösung (im Wesentlichen auf oder zwischen 50 und 100). Das IMS wird vornehmlich als kostengünstiges tragbares System und Verfahren zum Erkennen von toxischen flüchtigen Verbindungen angesehen, da es eine allgemein niedrige Nachweisgrenze hat, die mittels spezifischer Ionen-Molekül-Reaktionen mit Dotierungsmitteldämpfen verbessert werden kann. In der jüngeren Vergangenheit wurde das IMS mit Gaschromatografie (GC), Flüssigchromatografie (LC) und Massenspektrometrie (MS) gekoppelt, wobei das IMS der analytischen Trennung eine zusätzliche Dimension verleiht. Eine direkte Kopplung kann jedoch starke Signalverluste in IMS aufgrund eines Duty Cycles auf oder um etwa 1% eines Tyndall-Ionengatters und einer Fehlanpassung der Gasdrücke und der Ionenwolkengröße zwischen IMS und MS ergeben. Darüber hinaus gibt es bei der Verwendung von scannenden MS (z. B. Quadrupole und dergleichen) eine Fehlanpassung in den Zeitskalen.

[0003] Die US 5200614, hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen, offenbart eine Verbesserung der IMS-Sensitivität durch Einfangen (trapping) von Ionen zwischen Gatterimpulsen. Die US 3902064, hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen, offenbart eine Kombination, die ein IMS-Spektrometer mit einem stromabwärtigen Massenspektrometer verwendet, zum Unterstützen von Mobilitätsmessungen durch Ionenmassenmessungen. Young et al. offenbart in dem Artikel J. Chem. Phys., v. 53, Nr. 11, S. 4295–4302, hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen, eine Kombination unter Verwendung eines IMS-Spektrometers mit einem stromabwärtigen orthogonal beschleunigenden Flugzeitdetektor, der generell

eingerrichtet ist, panoramische (panoramic) (alle Massen) Spektren schnell zu erfassen, um Massenmessungen zu beschleunigen und einen höheren Duty Cycle (fast recordation) zu erzielen. Die US 5905258, hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen, offenbart eine Kombination beider Merkmale, eine Ionenfalle vor dem IMS und eine orthogonale TOF hinter dem IMS, um beide Vorteile zu nutzen, einen höheren Duty Cycle von IMS und MS.

[0004] Die US 6107628, hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen, offenbart eine Ionentrichtervorrichtung zum Zusammenführen von Ionenströmen auf Zwischengasdrücken. Die US 6818890, hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen, offenbart einen Ionentrichter für den Ioneneinschluss hinter IMS. Der Artikel Anal. Chem., 2008, v. 80, S. 612–623, hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen, beschreibt die Verwendung einer Ionentrichtervorrichtung sowohl zum Ioneneinfangen vor dem IMS als auch für einen Ioneneinschluss hinter dem IMS. Einzelheiten über die so genannte Stundenglas-(hour glass) Ionentrichterfalle befinden sich auch in Anal. Chem., 2007, v. 79, S. 7845–7852, hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen. Das beschriebene Verfahren bietet das letztendlich sensitive IMS-MS aus dem Stand der Technik, leidet aber immer noch allgemein an mehreren Einschränkungen. Die Zahl der eingefangenen Ionen wird durch die Raumladungskapazität der Ionenfalle und der IMS-Driftröhre auf etwa $1E + 7$ Ladungen pro Impuls begrenzt, die sich normalerweise bei etwa 1 ms Zeit akkumulieren. Sowohl das Stundenglasgatter als auch der stromabwärtige Ionentrichter verteilen Ionenpakete im Wesentlichen auf etwa oder zwischen etwa 200 und 400 μs , was die IMS-Geschwindigkeit herabsetzt, eine lange Drift-Trennzeit von im Wesentlichen zwischen etwa 20 und 40 ms erfordert, die Konstruktion von langen (etwa 1 m) IMS-Driftröhren erfordert und den IMS-Duty Cycle (auf oder um etwa 1 ms Gattersättigung gegenüber etwa 40 ms Verhältnis), Ladungsdurchsatz und den dynamischen Bereich begrenzt.

[0005] Die WO 2008112351, hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen, offenbart ein Verfahren zum Verbessern des dynamischen Bereichs und der Raumladungskapazität von IMS durch multiplexiertes Codieren der Ionenfalle, die bei einer weitaus höheren Nettofrequenz als das herkömmlichen System von Einzelfallenfeuer (single trap firing) pro IMS-Trennung arbeitet. Der Ansatz kann jedoch eine Überlappung von Ionenpaketen und Verwechslungen bei der Dateninterpretation verursachen. Um die IMS-Trennzeit zu erreichen, hat die eingesetzte stromabwärtige orthogonale TOF eine Impulsperiode auf oder um etwa 100 μs und somit eine begrenzte Auflösung (bei etwa $R = 5000$).

[0006] Um das oben Gesagte zusammenzufassen, IMS und IMS-TOF des Standes der Technik sind im Hinblick auf ihren Ladungsdurchsatz, ihren dynamischen Bereich, ihre Geschwindigkeit und Auflösung begrenzt, so dass ihre Kombination mit schnelleren Trennverfahren begrenzt ist. Daher ist das Verbessern der IMS- und IMS-TOF-Parameter wie hierin beschrieben vorteilhaft.

ZUSAMMENFASSUNG

[0007] Der Erfinder hat erkannt, dass Ladungsdurchsatz und Geschwindigkeit von IMS im Vergleich zu Geräten und Verfahren des Standes der Technik durch Bilden von weitaus kürzeren, räumlich gleichförmigen und breiteren Ionenpaketen am IMS-Gatter erhöht werden können. Der Erfinder schlägt ein neues Einfanggatter (trapping gate) vor, das ein Doppeltgitter (dual mesh) mit einem zwischen Gittern angelegten RF-Signal umfasst, um so eine RF-Barriere zum Akkumulieren von Ionen bei Gasdrücken im Wesentlichen auf oder zwischen etwa 1 und 100 mBar zu bilden. In einer Ausführungsform können Ionen entweder gepulst ausgestoßen werden, um Pakete im Wesentlichen auf oder zwischen etwa 10 und 20 μs zu bilden, oder auf eine massenabhängige Weise freigesetzt werden, z. B. durch ein rampenförmiges DC-Feld. Die Bildung kurzer Ionenpakete erlaubt potentiell eine größenmäßige Verkürzung des IMS-Spektrometers und die Erzielung einer um eine Größenordnung höheren Geschwindigkeit (im Wesentlichen auf oder zwischen 1 und 2 ms Zyklen), eines höheren Durchsatzes und eines dynamischen Bereichs – die alle allgemein für die Verwendung mit schnellen vorgelagerten Trennvorrichtungen wie GCxGC oder LCxCE Trennung, für eine rasche Oberflächenanalyse und zum Verfolgen von schnellen quelleninternen (in-source) Reaktionen wichtig sind.

[0008] Zum Anpassen der Gattergeschwindigkeit kann vorzugsweise eine kürzere (im Wesentlichen auf oder zwischen etwa 10 und 20 cm) IMS-Driftröhre in Kombination mit einem höheren Gasdruck im Wesentlichen auf oder zwischen etwa 10 und 100 Torr verwendet werden. Es wird erwartet, dass ein kleinzelliges Gitter (fine cell grid) (im Wesentlichen auf oder zwischen etwa 0,1 und 1 mm) bei solchen hohen Drücken eine RF-Barriere bildet. In einer Ausführungsform werden Ionen (in einem Gasstrahl mitgeführt) von einer Seite des Gatters eingeleitet, so dass Ionen über dem Gatter passieren würden. Die Anordnung kann jeglichen Übertrag zwischen Ausstoßzyklen allgemein eliminieren und erlaubt allgemein die Beseitigung von leichten Ionen (light ions), die im Allgemeinen nicht von analytischem Interesse sind und wahrscheinlich den größten Teil des Stroms führen.

[0009] Es wird eine alternative Raumladungsdurchsatzlösung vorgeschlagen, bei der IMS zwischen koaxialen Zylindern mit wenigstens einer RF abweisen-

den Wand angeordnet ist. Das zylindrische IMS wird dann durch einen konisch konvergierenden Ionenleiter gekoppelt. Der Erfinder hat erkannt, dass eine RF-Erregung eine Verzögerung der Ionenausbreitungszeit verursacht, im Gegensatz zur derzeitigen Meinung, dass eine RF-Erregung die IMS-Auflösung herabsetzt. Aufgrund der geringen zeitlichen Streuung hinter dem IMS im Vergleich zu Ionentrichtern erlaubt die Anordnung im Allgemeinen ein schnelles periodisches IMS-Durchlaufen (IMS-Zyklisierung), um den Ladungsdurchsatz zu erhöhen.

[0010] In einer Gruppe von Ausgestaltungen kann dem IMS in einer Ausführungsform eine schnell trennende Chromatografie, z. B. duale GC, oder ein zweites langsamer trennendes IMS, optional mit einer Fragmentierungszelle dazwischen, oder eine Ionenquelle vorgeschaltet sein, die schnelle Änderungen der Ionenzusammensetzung erzeugt, wie Quellen für ein schnelles Oberflächenscanning, oder Ionenquellen, die chemische oder Ionenmolekülreaktionen auf einer Zeitskala bis hinab zu Millisekunden erzeugen. Eine schnelle IMS-TOF-Zyklisierung (periodisches Durchlaufen) wird aufgrund der schnellen Pulsung des stromabwärtigen MR-TOF MS möglich.

[0011] In einer Gruppe von Ausgestaltungen folgt in einer Ausführungsform auf das IMS ein multireflektierendes (MR) TOF MS, ausgestattet mit codierter schneller Pulsierung (Pulsung) des orthogonalen Beschleunigers (OA). Durchschnittliche Pulsungsraten werden so gewählt, dass sie zum Aufzeichnen von Zeitprofilen für vorgelagerte Trennstufen ausreichen. Die chromatografischen Profile, IMS-Profile, und MR-TOF-Flugzeiten werden auf der Basis von Informationen über ungleichmäßige Impulsintervalle decodiert, während Intensitätsverteilungen in codierten Signalserien analysiert werden. Solche Massenspektrometer können im Allgemeinen Eingangsänderungen bis hinab zu einer Zeitskala auf oder zwischen etwa 5 und 10 μs verfolgen. Um den Ladungsdurchsatz zu erhöhen, kann die IMS-Auslösung (Triggering) beschleunigt werden, während im Allgemeinen Zeitüberlappungen zwischen Ionen desselben Masse-Ladungs-Verhältnisses (m/z) vermieden werden. In einer Ausgestaltung kann, um die Geschwindigkeit der IMS-Trennung zu unterstützen und um die Ionenpaketzeitstreuung allgemein zu reduzieren, der IMS-Austrittsteil entweder mit einem Ionentrichter mit einem zentralen Abschnitt oder durch Konvergieren von Multipolen ausgestattet werden, die als ein Stapel von Leiterplatten aufgebaut sind, vorzugsweise gefolgt von einem leitenden Ionenleiter mit axialen Feldgradienten. In einer Gruppe von Ausgestaltungen wird in einer Ausführungsform der IMS-Trennraum zwischen koaxialen Zylindern gebildet, wobei wenigstens ein Zylinder eine RF-Fläche für eine radiale Ionenabstoßung bildet. Die Bildung ringförmiger Ionenpakete kann im Allgemeinen die Verwendung von konischen RF-Ionentrichtern oder konischen RF-

Leitern zulassen, um die Pakete radial einzuschließen, ohne zusätzliche Zeitstreuungen, die im Allgemeinen für breite offene Ionentrichter typisch sind.

[0012] In einer Ausführungsform erlaubt optional ein nach einer einzelnen Spiegelreflexion befindliches masseabhängiges Gatter einen im Wesentlichen gleichzeitigen Zugang zu einem MR-TOF-Detektor von Ionen mit korreliertem m/z und Mobilität zwecks Wählens von Ladungszuständen oder Verbindungsklassen. Das schnell codierte Pulsieren verbessert die Sensitivität des Spektrometers und bietet ein schnelles Verfolgen sowohl von GC2- als auch von IMS-Profilen. Die IMS-Trennung verbessert den Spektraldecodierungsschritt und präzisiert Massmessungen in MR-TOF. Die IMS-Zeit dient als zusätzliche Dimension für eine Identifikation mit hohem Durchsatz auf der Basis von 3D-Koordinaten-Marker (3-D coordinate tag) von Retentionszeit, Mobilität und genauer Masse. Ein schneller IMS-Betrieb mit häufig pulsierender MR-TOF bietet mehrere Vorteile und erlaubt die Implementierung mehrerer neuer Betriebssysteme und analytischer Ansätze wie nachfolgend beschrieben. Das schnelle und sensitive IMS-MR-TOF-Tandem macht eine mehrdimensionale Trennung in einer realistischen Analysezeit praktikabel. Das Einführen neuer Merkmale – schnelles IMS-Gatter und Einleitung von eingebetteten schnellen codierten und ungleichmäßigen Puls-Strings für IMS und MR-TOF – kann neue Möglichkeiten für umfassende und nicht-kompromittierte mehrdimensionale Analysen bieten, z. B. GCxGC-IMS-MRTOF oder Pseudo-MS-MS mit einer chromatografischen Zeitskala, ultrahoher Auflösung und einer Massegenauigkeit von MR-TOF MS im Sub-ppm-Bereich.

[0013] In einer Gruppe von Ausgestaltungen kann in einer Ausführungsform eine Fragmentierungszelle zum Fragmentieren von IMS-getrennten Stammionen (parent ions) verwendet werden, um All-Mass-Pseudo-MS-MS bereitzustellen (d. h. eine gleichzeitige Tandem-MS-Analyse für alle Stammionen und ohne Ionenverluste bei der Stammionenauswahl). In einer Ausführungsform können Fragmente durch Entfalten ihrer Zeitprofile unter Berücksichtigung der kalibrierten masseabhängigen Verzögerung in der CID-Zelle zu Familien zusammengefasst werden. Stammmassen können durch Ermitteln des Molekül-Peak in Fragmentspektren gewonnen werden. In einer Ausführungsform wird erwartet, dass eine Entfaltung von Zeitprofilen für Stammionen die Stammionentrennung auf eine Auflösung auf oder zwischen etwa 200 und 300 verbessert, was mit einer MS1-Auflösung in herkömmlichen MS-MS-Versuchen allgemein vergleichbar ist. In einigen Ausgestaltungen wird eine CID-Zelle für eine weiche Fragmentierung benutzt, um mobilitätsgewählte Cluster von chemischem Hintergrund zu fragmentieren.

[0014] In einer anderen Gruppe von Ausgestaltungen wird gemäß einer Ausgestaltung das Tandem aus IMS und häufig pulsierendem MR-TOF für Messungen von unterschiedlicher Ionenmobilität vorgeschlagen, erstmalig ohne sogenannte Scanning-Ionenverluste. Genaue Massmessungen erlauben das Verfolgen der Mobilität von individuellen Verbindungen. In einer Ausführungsform wird die Feldstärke mehrere Male variiert, um die Ionenmobilitätsdifferenz abzuleiten, und Daten werden vorzugsweise im analytischen Raum von Ionenmobilität und differentieller Ionenmobilität angezeigt. Vorzugsweise werden leichte Gase benutzt, um erhebliche Mobilitätsänderungen ohne Ionenfragmentierung zu erzielen. Vorzugsweise wird das IMS verlängert und gefaltet wie nachfolgend beschrieben.

[0015] In einer Ausführungsform wird ein schnelles Ionenmobilitätsspektrometer (IMS) bereitgestellt, das die hohe Geschwindigkeit der GCxGC-Analyse mit etwa 50 ms breiten Peaks erreicht. Das genannte schnelle IMS umfasst sequentiell: eine Ionenquelle, wobei die genannte Quelle mit Gas mit einem Gasdruck im Wesentlichen auf oder zwischen 1 mBar und 1 Bar gefüllt ist; ein Ionengatter, gebildet von einer Frontkappenelektrode, gefolgt von einem vorderen Gitter und dann einem hinteren Gitter; wobei die genannten Gitter parallel und in einer Distanz beabstandet sind, die mit der Gitterzellengröße vergleichbar ist; einen RF-(Hochfrequenz)-Generator, der zwischen die genannten Gitter geschaltet ist; ein schaltendes oder justierbares DC-Signal, das mit der genannten Kappenelektrode und den genannten Gittern verbunden ist; einen Ionendriftraum, der mit Gas auf einem Druck im Wesentlichen auf oder zwischen etwa 1 und 100 mBar gefüllt ist; und einen Ionendetektor.

[0016] In einer Ausführungsform kann das duale RF-Gittergatter IMS-Duty Cycle einsparen und kurze Ionenpakete (auf oder um 10 μ s) erzeugen, um so Geschwindigkeit, Ladungsdurchsatz und dynamischen Bereich von IMS zu verbessern. Vorzugsweise kann die Achse der genannten Ionenquelle im Wesentlichen parallel zu den genannten Gittern orientiert sein. Vorzugsweise kann die Vorrichtung ferner wenigstens einen RF-Ionenleiter zwischen der genannten Ionenquelle und dem genannten Ionengatter umfassen und wobei der genannte RF-Ionenleiter ein Mitglied der folgenden Gruppe umfasst: (i) einen Ionentrichter; (ii) einen Multipol-Ionenleiter mit axialem Feld. Die Vorrichtung kann vorzugsweise ferner entweder einen vorgelagerten Flüssigchromatograf oder Kapillarelektrophorese oder einen Gaschromatograf oder einen zweistufigen Gaschromatograf umfassen. Vorzugsweise kann die genannte Ionenquelle ein Mitglied der folgenden Gruppe umfassen: (i) ESI, AP-Cl (i) eine Fotoionisierungsquelle; (ii) eine fotochemische Ionisierungsquelle mit einem Dotierungsmittel; (iii) eine chemische Ionisierungsquelle mit Protonen-

transferreaktionen; (iv) eine chemische Ionisierungsquelle mit Elektronenanziehungsisolierung; (v) eine Glühentladungsquelle mit Analytisationierung durch konditionierte Glühentladungsprodukte. Die genannte Quelle kann vorzugsweise Mittel zum Umschalten zwischen Ionisierungsmodi oder zum Umschalten zwischen Ionenpolaritäten aufweisen. Die genannte Quelle kann vorzugsweise Fragmentierungsmittel und Mittel zum Umschalten der genannten Fragmentierung mit der Zeitskala von (bzw. im Zeitrahmen der) chromatografischer Trennung aufweisen. Zum Verbessern der Geschwindigkeit des Ionendetektors können Ionenpakete räumlich eingeschlossen werden, entweder durch ein vergrößertes elektrostatisches Feld oder durch Hochfrequenz-Ionentrichter.

[0017] Die Bildung von pfannkuchenförmigen (pancake shaped) Ionenwolken mit großem Durchmesser (im Wesentlichen auf oder zwischen etwa 50 und 200 mm) reduziert Raumladungseffekte auf die IMS-Leistung. Eine minimale Paketbreite (im Wesentlichen auf oder zwischen etwa 10 und 100 μ s) erlaubt einen häufigen Betrieb des IMS. Beide Mittel können Raumladungsdurchsatz und Betriebsgeschwindigkeit des IMS verbessern. Um Ionengatterverzerrungen durch Gasströme zu vermeiden, wird die Ionenquelle entlang dem Gatter orientiert und/oder es wird ein Ionenleiter so eingesetzt, dass er Ionen zu einem ortsfernen Ionengatter führt.

[0018] In einer Ausführungsform wird ein Ionenmobilitätsspektrometer bereitgestellt, das Folgendes umfasst: (a) zwei koaxiale Sätze von Elektroden, äußere und innere; (b) innerhalb jedes genannten Satzes sind die genannten Elektroden über eine Widerstandskette zum Bereitstellen eines axialen DC-Gradienten verbunden; (c) innerhalb von wenigstens einem Satz von Elektroden sind die genannten Elektroden mit einer wechselnden Hochfrequenzversorgung für radiale Ionenabstoßung verbunden; und (d) die DC-Potentialverteilung zwischen zwei Sätzen ist so vorgespannt, dass ein radiales DC-Feld bereitgestellt wird, das Ionen gegen die genannte RF-Barriere treibt. Die Vorrichtung umfasst ferner vorzugsweise wenigstens eine Ionenentransfervorrichtung von wenigstens: (i) einem koaxialen Hochfrequenzionenleiter; (ii) einer koaxialen Hochfrequenz-Ionenfalle vor dem genannten Mobilitätsspektrometer; (iii) einem konischen Ionenleiter oder einem Ionentrichter mit axialem DC-Feld; und (iv) einem konischen koaxialen Ionenleiter mit axialem DC-Feld mit einem inneren konischen Satz von Elektroden zum Bereitstellen von radialer DC-Abstoßung; die genannten Vorrichtungen befinden sich entweder stromaufwärts oder stromabwärts von dem genannten Mobilitätsspektrometer.

[0019] Die Ausgestaltungen nutzen die neue Erkenntnis, dass die RF-Erregung die IMS-Auflösung nicht beeinträchtigt, sondern stattdessen eine Zeit-

verzögerung verursacht. RF-Felder können für einen radialen Ioneneinschluss benutzt werden, entweder durch Bereitstellen einer effektiven Ionenmischung zwischen Regionen von niedriger und hoher RF-Amplitude oder durch weiches Drücken (soft pushing) von Ionen gegen eine RF-Barriere, so dass etwa alle dieselbe Zeitverzögerung erfahren. Ein Ioneneinschluss zu Ringpaketen ermöglicht die Vermeidung von Zeitstreuung, die für breite offene Ionentrichter des Standes der Technik typisch ist, so dass Auflösung und Betriebsgeschwindigkeit von IMS verbessert wird. Man beachte, dass das koaxiale IMS entweder RF-Gittergatter (RF mesh gate) oder andere koaxiale Ionenfallen, wie RF-Ionenkanal und -Trichter, eine ringförmige RF-Falle mit radialem Ausstoß und ein Array von Multipolen mit Flankenpulsausstoß, einsetzen kann.

[0020] In einer anderen Ausführungsform wird ein Ionenmobilitätsspektrometer bereitgestellt, das ein Array von Hochfrequenzionenleitern mit verteiltem axialem DC-Feld umfasst, wobei das genannte Array räumlich entweder als zweidimensionales planares Array oder als koaxial gewickeltes zweidimensionales Array oder als dreidimensionales Array angeordnet ist, das mehrere planare Schichten umfasst. Das genannte Array umfasst vorzugsweise Leiterplatten mit leitenden Segmenten, wobei die genannten Segmente entweder durch einen tiefen Schlitz oder durch antistatisches Material voneinander getrennt sind. Das Array von Ionenkanälen kann parallel zum Verbessern des IMS-Ladungsdurchsatzes oder sequentiell zum Erhöhen von Länge und Auflösung des IMS verwendet werden.

[0021] In einer anderen Ausgestaltung wird ein Verfahren für eine schnelle spektrometrische Ionenmobilitätsanalyse bereitgestellt, das sequentiell die folgenden Schritte umfasst: Erzeugen von Ionen in einer Ionenquelle, die auf einem Gasdruck auf oder zwischen etwa 1 mBar und 1 Bar arbeitet; Bilden eines lokalen RF-Feldes zwischen dicht beabstandeten parallelen Gittern, dabei Anziehen von Ionen zu der RF-Feldregion durch ein DC-Feld, das klein genug ist, um Ionenpenetration durch die Barriere des genannten RF-Feldes zu verhindern und so eine Ionenlokalisierung in lokalen RF-Fallen um Gitterzellen zu bewirken; Treiben von Ionen durch das genannte RF-Feld mit einem gepulsten Schalter (switch) eines DC-Feldes in der Region des genannten RF-Feldes, um kurze Ionenpakete zu bilden; Trennen von Ionen nach ihrer Mobilität in einem elektrostatischen Feld auf Gasdruck auf oder zwischen etwa 1 und 100 mBar; und Detektieren eines zeitabhängigen Signals auf einem Detektor.

[0022] Vorzugsweise können Ionen in die RF-Feldregion im Wesentlichen parallel zu der genannten Gitterebene eingeleitet werden. Das Verfahren kann vorzugsweise ferner einen Ionenentransferschritt zwi-

schen den genannten Ionisierungs- und Gatterungsschritten (gattering steps) umfassen; der genannte Transferschritt wird durch einen Hochfrequenzeinschluss von Ionen unterstützt, um eine Differenz zwischen Gasdrücken zu adoptieren und um eine signifikante Gasbewegung in der Mobilitätstrennstufe zu vermeiden. Das Verfahren kann ferner vorzugsweise einen Analyttrennschritt entweder durch ein gaschromatografisches Trennverfahren oder durch ein Verfahren von zweistufiger gaschromatografischer Trennung, Flüssigchromatografie oder Elektrophorese umfassen. Der Ionisierungsschritt kann vorzugsweise einen Schritt aus der folgenden Gruppe umfassen: Fotoionisierung; fotochemische Ionisierung mit einem Dotierungsmittel; chemische Ionisierung mit Protonentransferreaktionen; chemische Ionisierung mit Elektronenanlagerung; Ionisierung; Analytisationierung durch konditionierte Glühentladungsprodukte, Elektrospray-Ionisierung; fotochemische Ionisierung auf atmosphärischem Druck; chemische Ionisierung auf atmosphärischem Druck; und matrixgestützte Laserdesorption. Das Verfahren kann ferner vorzugsweise die Schritte des Umschaltens zwischen Ionisierungsverfahren oder des Umschaltens zwischen Ionenpolaritäten umfassen. Das Verfahren kann ferner vorzugsweise einen Schritt des Ein- und Ausschaltens von Ionenfragmentierung in Zeitskalen der genannten chromatografischen Trennung umfassen.

[0023] In einer anderen Ausführungsform wird ein Tandem von schnellem (fast) IMS und MR-TOF zum Erreichen der Zeitskala von GCxGC oder CE-Analysen bereitgestellt. Eine solche Vorrichtung umfasst: eine gasförmige Ionenquelle; ein Doppelgittergatter, das mit einem RF-Signal verbunden ist, oder eine ringförmige Ionenfalle zum Akkumulieren und zum pulsierten oder masseabhängigen Transferieren von Ionen auf einem Gasdruck von 1 bis 100 mBar; einen Ionenmobilitäts-Driftraum nach dem genannten RF-Gittergatter; ein multireflektierendes Flugzeitmassenspektrometer mit einem orthogonalen Beschleuniger; einen Signalgenerator, der häufige (frequent) Startsignale mit codierten ungleichmäßigen Intervallen bereitstellt, um sowohl das IMS-Gatter bei einer mittleren Frequenz allgemein über 1 kHz als auch den genannten orthogonalen Beschleuniger bei einer mittleren Frequenz allgemein über 100 kHz anzusteuern (triggering), wobei die Puls-Stringdauer mit der IMS-Trennzeit vergleichbar ist; und ein Datensystem mit einer Erfassungsperiode, die der Dauer des genannten Puls-Strings entspricht und auch IMS-MS-Spektraldecodierung unter Berücksichtigung der codierten Pulsintervalle und der Intensitätsverteilungen in Signalserien bietet. Es wird erwartet, dass die pulscodierte MR-TOF die Geschwindigkeit des schnellen IMS ohne Ionenverluste erreicht. Der genannte sich verjüngende IMS-Abschnitt kann vorzugsweise entweder einen Ionentrichter oder einen Ionentrichter mit einem mittleren expandierenden und kontrahie-

renden Abschnitt oder einen Multipolsatz umfassend Multipol-PCB-Abschnitten oder einen konvergierenden Ionentrichter umfassen, der ferner wenigstens eine Elektrode auf einer Achse zum radialen Abstoßen mit dem DC-Feld umfasst.

[0024] Das Tandem von IMS und häufiger und codierter pulsiertes MR-TOF erlaubt im Allgemeinen eine erhebliche Verkürzung von IMS-Zyklen und häufige IMS-Pulse auf etwa 1 kHz oder darüber, wodurch der Ladungsdurchsatz des Tandems verbessert wird. Die Verwendung von weiten bohrartigen offenen (wide bore open) oder koaxialen Ionengattern und von weiten oder koaxialen IMS-Zellen verbessert den Ladungsdurchsatz noch weiter und bringt den Durchsatz des Tandems gemäß eigenen Schätzungen auf etwa $1E + 10$ Ionen/sec, was Ionenströmen entspricht, die von modernen Ionenquellen emittiert werden.

[0025] In einer anderen Ausführungsform wird ein Verfahren zur IMS-MR-TOF-Analyse bei einer GCxGC-Zeitskala bereitgestellt. Das Verfahren umfasst die folgenden Schritte: Ionenakkumulation durch ein RF-Feld vor dem Doppelgitter oder innerhalb einer ringförmigen Ionenfalle; einen pulsierten oder masseabhängigen Ionenausstoß, codiert durch einen repetitiven Puls-String mit ungleichmäßigen Intervallen und auf einer mittleren Frequenz von mehr als etwa 1 kHz; nachfolgende Ionenmobilitätstrennung auf einem Gasdruck auf oder zwischen etwa 1 und 100 mBar; räumliche Fokussierung von Ionenfluss nach dem genannten Ionenmobilitätstrennschritt; gepulste orthogonale Ionenbeschleunigung, codiert durch einen repetitiven Puls-String mit ungleichmäßigen Intervallen und einer mittleren Frequenz, die allgemein etwa 100 kHz übersteigt; Flugzeitanalyse von Ionen- m/z innerhalb eines multireflektierenden elektrostatischen Feldes; und einen Schritt des Decodierens von Informationen über Ionenmobilitätszeit, Ionenmasse und Ionenintensität unter Berücksichtigung der codierten und ungleichmäßigen Pulsintervalle und der Intensitätsverteilung innerhalb von Signalserien.

[0026] Der genannte Schritt des Spektralcodierens kann vorzugsweise einen mehrdimensionalen Algorithmus zum Analysieren von Datenclustern in einem mehrdimensionalen Raum von chromatografischer Zeit, Ionenmobilitätszeit und Flugzeit in MR-TOF zum Berücksichtigen aller Ionensignale einer bestimmten m/z -Spezies auf ihren chromatografischen und Ionenmobilitätspeaks anwenden und dabei Zeitprofile von individuellen Massekomponenten analysieren. Das Verfahren kann ferner vorzugsweise einen Schritt entweder von Ionenfragmentierung oder Ionenentclustering (weiche Fragmentierung) zwischen Ionenmobilitätstrenn- und Flugzeitanalyse-schritten umfassen. Das Verfahren kann ferner vorzugsweise einen Schritt des Entfaltens zur genauen

Zuordnung von Mobilitätszeit und zur zeitlichen Korrelation zwischen Produktionen (product ions) umfassen. Das Verfahren kann vorzugsweise ferner Masse-Ladung-Abhängigkeit von Zeitverzögerung zwischen dem Ausgang von Ionenmobilitätsspektrometer und dem massenspektrometrischem Detektor berücksichtigen. Das Verfahren kann ferner vorzugsweise einen Schritt des Messens von Zentroiden von Massespektralpeaks in Elementarspektren und des Umwandeln von Profildaten in Stick-Spektren umfassen. Das Verfahren kann ferner vorzugsweise einen Schritt des Aufzeichnens von Detektorsignalen in einem Daten-Log-Format mit dem Laborzeitstempel vor den Entfaltungs-, Decodier- und Mittelwertbildungsschritten umfassen. Das Verfahren kann ferner vorzugsweise einen Schritt des Übertragens (transmitting) von Ionen innerhalb eines Zeitfensters in einer räumlichen Position von einer Ionenreflexion innerhalb der genannten multireflektierenden elektrostatischen Felder umfassen, wobei das genannte Transmissionszeitfenster mit aktueller transmittierter Mobilitätszeit für Mobilität-Masse-korrelierte Ionenauswahl justiert wird. Das Verfahren kann ferner vorzugsweise einen Ionensequenzumkehrschritt bei einem langsamen rampenförmigen DC-Feldanstieg umfassen, so dass Ionen in dem genannten Gatterungsschritt durch die genannte RF-Barriere getrieben werden.

[0027] In noch einer anderen Ausführungsform umfasst ein Verfahren zur differentiellen Ionenmobilitätsmessung die folgenden Schritte: (a) Trennen von Ionen in einem Mobilitätsspektrometer bei einem ersten Feldstärkewert entlang dem genannten Mobilitätsspektrometer; (b) Trennen von Ionen in einem Mobilitätsspektrometer bei einem zweiten Feldstärkewert entlang dem genannten Mobilitätsspektrometer; (c) Wiederholen der genannten Schritte für mehrere Feldstärken, wobei die genannte Feldstärke zum Variieren der Ionenmobilität ausreichend ist und wobei das Mobilitätsspektrometer mit einem leichten Gas, wie Helium oder Wasserstoff, gefüllt ist, um Ionenfragmentierung bei einer relativ hohen Feldstärke zu vermeiden, die für detektierbare Mobilitätsvariationen ausreicht; (d) Erfassen, während des gesamten Mobilitätstrennzyklus, von Massenspektren mit einem multireflektierenden Massenspektrometer mit orthogonalem Beschleuniger; wobei der genannte orthogonale Beschleuniger mit einem unregelmäßigen Puls-String angesteuert wird, so dass die Pulsperiode weitaus kürzer ist als die Ionenflugzeit in dem genannten Massenspektrometer, und wobei das Intervall zwischen beliebigen Pulspaaren in dem Puls-String eindeutig (unique) ist; und (e) Analysieren von Ergebnissen in wenigstens zwei Dimensionen von Ionenmobilität und differentieller Ionenmobilität.

[0028] In einer anderen Ausführungsform wird ein Verfahren zur umfassenden Analyse (d. h. ohne Analyt- oder Signalverlust bei Trennung oder Analy-

se) in mehreren analytischen Dimensionen bereitgestellt, das eine massenspektrometrische Analyse in einem multireflektierenden Massenspektrometer mit häufig codierter Pulsierung und gleichzeitiger Analyse in wenigstens drei analytischen Dimensionen der folgenden Gruppe umfasst: (i) Gaschromatografie-GC1 oder Flüssigchromatografie-LC; (ii) zweite und zeitlich verschachtelte Gaschromatografie-GC2 oder Kapillarelektrophorese-CE; (iii) weiche Multimoden- oder Polaritätsumschalt-Ionisierung wie ESI, APCI, APPI, PI, CI oder GD; (iv) schnell schaltende quelleninterne Fragmentierung is-CID; (v) Ionenmobilitätstrennung-IMS; (vi) Ionenfragmentierung nach IMS; (vii) Flugzeit-Massemessungen von integer Masse m/z ; (viii) genaue Massemessungen mit Extraktion von Massedefekt und von Elementarzusammensetzung-dM; und (ix) differentielle Ionenmobilität, erhalten durch Wechseln der Feldstärke in einem herkömmlichen Mobilitätsspektrometer, gefüllt mit leichtem Gas-Helium oder Wasserstoff.

[0029] Stufen der genannten mehrdimensionalen Analyse werden vorzugsweise mit codierten Puls-Strings mit ungleichmäßigen (uneven) Intervallen gepulst, wobei durchschnittliche Intervalle zwischen Pulsen kürzer sind als Peakprofile der stromaufwärtigen Trennstufe, wobei das Signal in einem Daten-Logging-Format aufgezeichnet wird, das Laborzeitinformationen konserviert, und wobei Hauptmassenkomponenten für summierte Spektren mit einer Summierzeit berechnet werden, die mit der Peakbreite einer vorherigen Trennung vergleichbar sind; und wobei Zeitprofile der vorgelagerten Trennung dann mit einer Zeitauflösung rekonstruiert werden, die mit dem genannten durchschnittlichen Intervall zwischen genannten häufigen Pulsen vergleichbar ist.

[0030] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Tandem-Analyse bereitgestellt, das die folgenden Schritte umfasst: (a) Einfangen von Ionen in einer koaxialen Falle; (b) gepulste oder masseabhängige Ionenfreisetzung aus der genannten Falle; (c) Trennen von Ionen in einem koaxialen Ionenmobilitätsraum mit axialem DC-Feld; (d) Bereitstellen von radialer Hochfrequenz-Feldabstoßung auf einer Seite des genannten zylindrischen Mobilitätstrennraums; und (e) Bereitstellen von radialer DC-Abstoßung von Ionen zu der genannten Hochfrequenzbarriere. Vorzugsweise umfasst das Verfahren für die Zwecke des Reduzierens von elektrischen Kapazitätseffekten ferner einen Schritt des Füllens des genannten Mobilitätsspektrometers mit Gas auf einem Gasdruck allgemein auf oder zwischen etwa 1 und 10 Torr, um eine wenigstens teilweise Hochfrequenzbewegungsdämpfung bereitzustellen; und einen Schritt des Benutzens von RF-Frequenz allgemein unter etwa 1 MHz und mit einer Amplitude allgemein unter oder um 200 V (null bis Peak).

[0031] Gemäß noch einer anderen Ausführungsform wird ein Verfahren zur Tandem-Analyse bereitgestellt, das die folgenden Schritte umfasst: (a) Ionisieren eines Gemischs von Analytmolekülen in einer Ionenquelle; (b) Filtern eines Ionenflusses entweder mit einem Mobilitäts- oder einem differentiellen Mobilitätsspektrometer, so dass jeweils nur eine getrennte ionische Fraktion passiert; (c) Entclustern oder Fragmentieren der genannten getrennten ionischen Fraktion; und (d) Analysieren des genannten entclusterten oder fragmentierten Ionenflusses in einem multi-reflektierenden Flugzeit-Massenspektrometer mit codierter häufiger Pulsierung. Der genannte Schritt der Mobilitäts- oder differentiellen Mobilitätsfilterung umfasst vorzugsweise einen Schritt aus der Gruppe: (i) differentielle Ionenmobilitätstrennung in einem engen Elektrodenspalt mit einem transversalen asymmetrischen Hochfrequenzfeld in Kombination mit einem transversalen justierbaren DC-Bias (FAIMS); (ii) Ionenmobilitätstrennung durch axiales DC-Feld im transversalen Gasfluss (DMA); (iii) Ionenmobilitätstrennung in einem transversalen modulierten elektrostatischen Feld in einem axialen DC-Feld und einem axialen Gasfluss (TM-IMS); (iv) Ionenmobilitätstrennung in einer atmosphärischen oder nahe atmosphärischen linearen Mobilitätzelle im axialen DC-Feld mit Bildung von kurzen Ionenpaketen durch Tyn-dall-Gatter (IMS); (v) eine Wanderwellen-Ionenmobilitätstrennung (T-Wave); (vi) Ionenmobilitätstrennung durch sich bewegende Segmente des gleichförmigen axialen Feldes (Overtone-IMS); und (vii) Mobilitätstrennung mit axialem Gasstrahl entgegengesetzt zum DC-Feld. Der Satz von Verfahren wird als kostengünstige Alternative für ein Hochdurchsatz-Tandem von Ionenmobilitäts- und Massenspektrometer vorgeschlagen und ist auf eine Reihe verschiedener Ionisierungsverfahren anwendbar, einschließlich herkömmlicher Verfahren und Verfahren von ambienter Ionisierung für eine schnelle Probenhandhabung mit minimaler Probenvorbereitung. Das Verfahren nutzt die folgenden Erkenntnisse: (a) Ionenverluste bei Ionenmobilitätsfilterung werden durch eine hohe Effizienz von häufiger codierter Pulsierung in MR-TOF kompensiert; (b) gleichzeitig verbessert die Kombination von Mobilitätsfilterung und von Ionenentclustern oder -fragmentierung das Verhältnis von Signal zu chemischem Hintergrund drastisch, das sonst den Wirkungsgrad der häufigen Pulsierung in MR-TOF begrenzen würde; (c) Ionenmobilitätsfilterung erlaubt die Reduzierung von Ionenverlusten innerhalb der Schnittstelle gewöhnlich mit Mitteln zum Schützen gegen Kontamination, die zusammen mit den assoziierten Ionenverlusten jetzt eliminiert werden können; und (d) in Fällen von mäßiger Probenkomplexität könnte die vorgelagerte chromatografische Trennung durch Mobilitätstrennung ersetzt werden, was die Gesamtanalyse beschleunigt, die Trennung reproduzierbarer macht und die Probeninjektionsströmungsrate reduziert, um Probe zu sparen. Zum Beispiel, LC kann durch einen DMA-Analysator ersetzt

und Probe, mit einer 10–100fach geringeren Strömungsrate injiziert werden, wodurch die Zeitdauer eines Signals mit derselben Intensität verlängert wird.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0032] Es werden nun verschiedene Ausgestaltungen der vorliegenden Erfindung zusammen mit einer Anordnung für illustrative Zwecke lediglich beispielhaft und mit Bezug auf die Begleitzeichnungen gegeben. Dabei zeigt:

[0033] Fig. 1 ein IMS des Standes der Technik mit einer Stundenglasionenfalle und einem Ionenrichter am IMS-Ausgang;

[0034] Fig. 2 eine Ausgestaltung eines Doppelgittergatters mit einem RF-Feld dazwischen und eine Ausgestaltung mit koaxialem IMS;

[0035] Fig. 3 Linien von gleicher Feldstärke (Äquipotentiallinien) in der Ionenfalle gemäß einer Ausführungsform;

[0036] Fig. 4A Profile für ein effektives RF-Potential im Ioneneinfanggatter gemäß einer Ausführungsform;

[0037] Fig. 4B DC-Potentialprofile in einer Ionenpassagestufe durch das Gatter gemäß einer Ausführungsform;

[0038] Fig. 5 eine Ausgestaltung von IMS mit einer Dualmoden-Ionenquelle und einer doppelten Driftzelle gemäß einer Ausführungsform;

[0039] Fig. 6 eine Ausgestaltung von GCxGC-IMS-MRTOF mit der schnelleren codierten Pulsierung eines orthogonalen Beschleunigers gemäß einer Ausführungsform;

[0040] Fig. 7 ein Blockscha und ein Zeitdiagramm für die Vorrichtung von Fig. 6 gemäß einer Ausführungsform;

[0041] Fig. 8 ein Blockscha und ein Zeitdiagramm für die IMS-MRTOF-Vorrichtung mit zeitlich gesteuerter Auswahl in MRTOF für die korrelierte Mobilität und m/z Ionenauswahl gemäß einer Ausführungsform;

[0042] Fig. 9 ein Beispiel für eine umfassende Trennung von Ölisomeren in GCxGC-TOF mit einer Fotoionisationsquelle gemäß einer Ausführungsform;

[0043] Fig. 10 ein Beispiel für eine hohe Auflösung, die mit einer kombinierten GC- und MS-Trennung erzielt wird, wobei Isobare zeitlich getrennt sind und die Masseauflösung durch Massegenauigkeit definiert wird, gemäß einer Ausführungsform;

[0044] Fig. 11 eine beispielhafte Mobilitätszelle, angeordnet zwischen coaxialen Zylindern mit einer RF-Retardierungswand und mit einem radialen DC-Gradienten, gemäß einer Ausführungsform;

[0045] Fig. 12 eine beispielhafte Ionenmobilitätszelle, angeordnet in einem Array von RF-Kanälen mit axialem DC-Gradienten gemäß einer Ausführungsform;

[0046] Fig. 13 praktische Beispiele für die Verlängerung der IMS-Zelle gemäß einer Ausführungsform; und

[0047] Fig. 14 ein Blockdiagramm für ein Verfahren für eine kostenarme spektrometrische Mobilität-Masse-Tandemanalyse gemäß einer Ausführungsform.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG

[0048] Mit Bezug auf Fig. 1, ein Tandem **11** aus Ionenmobilitätsspektrometer (IMS) und Flugzeit-Massenspektrometer (TOF MS) gemäß dem Stand der Technik (Anal. Chem. 2008, v. 80, S. 612–623, hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen) umfasst die folgenden sequentiell kombinierten Komponenten: eine Ionenquelle **12**, einen stundenglasförmigen Ionentrichter **13**, verbunden mit einem RF-Signal mit überlagertem axialem DC-Gradienten, zwischen Trichterplatten integriert drei Gitter **14**, **15** und **16**, die mit geschalteten DC-Signalen zur Ionengatterung verbunden sind; eine Ionendriftrohre **17**, gefüllt mit Gas auf einem Druck auf oder zwischen etwa 1 und 10 mBar, einen zweiten Ionentrichter **18** zum Konvergieren des Ionenflusses, einen differential gepumpten Quadrupol-Ionenleiter **19** mit einem Gasdruck auf oder zwischen etwa 10 und 100 mTorr, und ein differential gepumptes, einzeln reflektierendes Flugzeit-Massenspektrometer mit einer orthogonalen Beschleunigung **20**. Das Pumpen (pumping) ist durch weiße Pfeile angedeutet. Einige RF- und DC-Versorgungen sind durch Kästen dargestellt. Eine Elektrospray-Ionenquelle (ESI) ist schematisch durch eine ESI-Tröpfchenfahne und der Gasstrahl hinter der Quelle durch einen leicht gefärbten Kegel angedeutet.

[0049] Beim Betrieb trennt der Flüssigchromatograf (LC) Analytmoleküle in etwa 1 Stunde, während eine typische Breite von LC-Peaks auf oder zwischen etwa 5 und 20 s weit liegen kann. Die ESI-Ionenquelle **12** ionisiert Analytmoleküle und erzeugt dabei entweder M⁺ oder MH⁺ Ionen. Ionen werden durch einen Gasstrahl über eine Düse in die Region des ersten Ionentrichters **13** zugeführt und vom Ionentrichter **13** eingeschlossen. Das Gatter akkumuliert Ionen vor dem Gitter **15** aufgrund des schwachen (ein paar Volt) DC-Bias zwischen den Gittern **15** und **16**. Ein Extraktionspuls wird periodisch an die Gitter **14** und **16** angelegt, um Ionen durch das Gittergatter zu trei-

ben. Der Ionenfluss wird dann räumlich vor dem Ionisieren in die elektrostatische Driftröhre **17** konvergiert. Ionen werden dann nach Mobilität in der Driftröhre **17** getrennt, räumlich durch den zweiten Ionentrichter **17** eingeschlossen, über den Leiter **19** übertragen und dann durch TOF **20** analysiert.

[0050] Eine typische Driftröhrenlänge von 1 m und typische IMS-Driftzeiten (etwa 20–50 ms) werden zum Erreichen einer Auflösung von oder zwischen etwa 30 und 50 benötigt, da eine typische Breite von Ionenpaketen im Allgemeinen auf oder zwischen etwa 200 und 400 μ s liegt. Die Ionenpaketbreite kann durch mehrere Faktoren begrenzt werden, einschließlich: (a) Ionenpaketstreuung durch Raumladung in der IMS-Driftröhre; (b) Ionenpaketstreuung im zweiten Ionentrichter **18** und im Quadrupol-Ionenleiter **19**, und (c) eine langsame (100 μ s) TOF-Pulsungsperiode. Eine solche Trenngeschwindigkeit reicht für eine vorgelagerte Flüssigchromatografie (LC) aus, reicht aber für schnellere Trennverfahren wie GCxGC oder LCxCE nicht aus. Das DC-Gatter von IMS **11** kann bis zu 1E + 7 Ionen pro Puls speichern und ausstoßen und das Gittergatter wird in einer Füllzeit von 1 ms gesättigt. So beträgt der Duty Cycle von IMS nur 2–50%. Es wird erwartet, dass höhere Ionenlasten die Auflösung der IMS-Trennung aufgrund von Raumladungseffekten im Stundenglasgatter und in der Driftröhre beeinträchtigen.

Schnelles Gatter und schnelles IMS
gemäß der vorliegenden Erfindung

[0051] Nun mit Bezug auf Fig. 2, diese zeigt eine Ausgestaltung **21** eines IMS, die die folgenden sequentiell kombinierten Komponenten umfasst: eine Ionenquelle **22**; ein Ionengatter **23**, das aus einer vorderen DC-Kappenelektrode **24**, einem vorderen Gitter **25** mit einem RF-Potential und einem hinteren Gitter **26** mit einem DC-Bias gebildet ist; eine Driftröhre **27**, die aus DC-vorgespannten Schutzringen (guarding rings) gebildet ist, zum Erzeugen eines allgemein gleichförmigen elektrostatischen Feldes allgemein auf oder zwischen etwa 10 und 100 V/cm, gefüllt mit einem Gas mit einem Druck allgemein auf oder zwischen etwa 1 und 10 mBar; und einen Ionendetektor **28** – eine Kollektorelektrode, die mit einem Verstärker und Signalrecorder verbunden ist. Zum Reduzieren der Zeitkonstante RC und der Kapazität C des Kollektors kann die Elektrode aus einem feinmaschigen Gitter gebildet sein. Zum Gewährleisten einer vollen Ionenkollektion wird das Gitter durch eine Elektrode mit einem retardierenden DC-Potential unterstützt. Dasselbe Kollektorgitter hilft beim Bilden eines \sim 1 m/s gleichförmigen Gegenstromgasflusses **27F** entlang der Driftregion **27**. Einige kritische Energieversorgungen sind durch Kästen schematisch angedeutet.

[0052] Dem IMS kann vorzugsweise ein zweistufiger Gaschromatograf (GCxGC) zum schnellen Trennen von Analytmischen vorgeschaltet sein. Eine typische Breite von chromatografischen Peaks liegt allgemein auf oder um 50 ms. Nach dem Trennen in GCxGC ionisiert die Quelle **22** teilflüchtige Analytmoleküle allgemein auf oder zwischen 100 und 1000 mBar Gasdruck. In einer Ausführungsform können Ionen mit einem optionalen Ionentrichter **29** fokussiert werden, um einen allgemein optimalen Gasdruck in den Abschnitten von Gatter **25**, **26** und Mobilitätssektion **27** zu erzielen. Ein Gasfluss **22F** kann Ionen in die Region des Gatters **23** führen, die allgemein im Bereich von etwa 10–100 mBar arbeitet. In einer Implementation ist der Gasfluss **22F** allgemein parallel zu und über dem Gitter **25** orientiert, um dadurch Gitter in einer strömungsberuhigten Zone zu halten. Ein an die Kappenelektrode **24** angelegter DC-Bias kann Ionen allgemein vom Gasstrahl **22F** wie durch die Pfeile angedeutet in Richtung auf die Gitter treiben. Vorzugsweise wird ein RF-Kanal mit geringem DC-Gradienten (nicht gezeigt) zwischen die DC-Kappe **24** und das Gitter **25** eingefügt, um Gasrühren (gas stirring) durch den Strahlstrom **22F** zu vermeiden, während durch ein schwaches DC-Feld Ionenproben vom Strom genommen werden.

[0053] In einer Ausführungsform schirmt das Gitter **26** das Gitter **25** allgemein vor dem starken (allgemein auf oder zwischen etwa 20 und 100 V/cm) elektrostatischen Feld der Driftröhre **27** ab. In einer Ausführungsform kann das an das Gitter **25** angelegte RF-Signal ein allgemein starkes RF-Feld zwischen den dicht beabstandeten Gittern **25** und **26** bilden und so Ionen in unmittelbarer Nähe von Gittern retardieren. Ein Ausgleich zwischen dem lang wirkenden und anziehenden DC-Feld und einer kurz wirkenden und abstoßenden RF-Barriere bildet die Ioneneinfangregion in unmittelbarer Nähe des vorderen Gitters **25**. Für einen gepulsten Ionenausstoß wird ein pulsierter DC-Bias an die Kappe **24** (oder das vordere Gitter des RF-Kanals **25**) und/oder das Gitter **26** angelegt. Alternativ wird für eine masseabhängige Ionenfreisetzung der DC-Bias rampenförmig geglättet.

[0054] Fig. 3 zeigt die Linien von allgemein gleicher Feldstärke in dem Ioneneinfanggatter **23** für ein gewähltes beispielhaftes Gatter mit einem Abstand auf oder um 1 mm zwischen Gittern mit einer Drahtdicke auf oder um 0,1 mm und einem Abstand zwischen Drähten in jedem Gitter auf oder um 0,5 mm und bei einer Amplitude des RF-Signals auf oder um 100 V. Linien von allgemein gleicher Feldstärke E sind mit Zahlen beschriftet. Das effektive Potential des RF-Feldes ist bekanntlich proportional zu $E^2q/m\omega^2$, wo q und m die Ionenladung und Masse sind und ω die RF-Frequenz ist. So entspricht eine höhere Feldstärke einem höheren Potential und Ionen werden von Regionen mit höherer Feldstärke retardiert. Man beachte auch, dass das RF-Potential masseabhängig ist. Wie

zu sehen ist, wird eine retardierende RF-Wand **32** um Drähte gebildet und es wird auch eine Sattelbarriere **33** in der Mitte zwischen Drähten gebildet, die Ionenpenetration durch die RF-Barriere mit einem ausreichend kleinen DC-Feld verhindert. Es wird auch eine RF-Einfangregion **34** gebildet, in der das RF-Signal eliminiert wird (Quadrupol-Ursprung des RF-Feldes) und DC-Felder der Kappe **24** und des hinteren Gitters **26** ausgeglichen werden können. Die Kurven zeigen vertikale $E^2(Y)$ Profile in verschiedenen X-Distanzen von der Drahtmitte. Die oben beschriebenen Regionen **32–34** des Einfanggatters sind auf der Kurve angezeigt.

[0055] Fig. 4A zeigt simulierte Zeitprofile für einen Ionenstrom hinter (nach) dem Gatter bei einem gestuften Ausstoß mit einem an das Gitter **26** angelegten Puls von etwa 50 V bei einem Gasdruck von etwa 10 mBar und einem DC-Feld der Driftröhre **27** von etwa 100 V/cm. Man beachte, dass Ionenpakete eine Länge von nur etwa 10 μ s haben können, was sich durch die präzise Lokalisierung von Ionen in der Einfangregion **34** vor dem Ausstoßschritt erklärt. Fig. 4B zeigt Zeitprofile von Ionen mit unterschiedlichen m/z -Werten mit simuliertem Querschnitt proportional zu $(m/z)^{2/3}$ und mit einem Ausstoß mit rampenförmigem DC, wobei das DC-Potential auf dem Gitter **26** mit 0,2 V/ μ s variiert. Da das effektive Potential der RF-Barriere masseabhängig ist, würden die Ionen mit kleinem m/z zuerst passieren, so dass eine Masseumkehr erzeugt wird (in allen anderen Regionen passieren kleine Ionen schneller). In einem besonderen Verfahren ist die Umkehr so ausgelegt, dass Ionen mit einem bestimmten Masse- und Mobilitätsverhältnis gleichzeitig am Detektor ankommen, um nur Ionen der jeweiligen chemischen Klasse zu analysieren (z. B. aromatische Verbindungen unter Ausschluss von linearen Molekülen).

[0056] Es sind mehrere andere Gitteranordnungen möglich. Sätze von parallelen gitterbildenden Drähten können in transversaler Richtung ausgerichtet oder um einen halben Schritt verschoben werden. Um eine parallele Ausrichtung von zwei Drahtsätzen zu vermeiden, kann das zweite Gitter ein Quadratzellgitter mit weitaus kleineren Zellen sein. Das erste Gitter kann ein Gitter mit groben Zellen mit quadratischen, rechteckigen oder hexagonalen Formen sein. Das RF-Signal kann auch an das zweite Gitter angelegt werden, was einen vernachlässigbaren Effekt auf die Ionenbewegung in der Driftregion hätte. Die Ioneneinfangstufe kann durch einen kleinen retardierenden DC-Bias zwischen Gittern unterstützt werden. Das ausstoßende DC-Feld kann entweder an eine Kappe oder an irgendeines der Gitter angelegt werden.

[0057] Nun mit Bezug auf Fig. 2, eine andere Ausführungsform **21C** für IMS mit hohem Ladungsdurchsatz umfasst eine Mobilitätszelle **27C**, die zwischen

koaxialen Zylindern angeordnet ist, während konische RF-Trichter oder konische Ionenleiter **29C** und **29E** sowohl auf der Ein- als auch der Ausgangsseite der Mobilitätszelle **27C** benutzt werden. In der koaxialen Mobilitätszelle **27C** agiert wenigstens eine zylindrische Wand als RF-abstoßende Fläche und eine andere bietet elektrostatische radiale Abstoßung, so dass Ionen weich auf die Barriere getrieben werden. Das radiale Feld sollte so gewählt sein, dass es gerade ausreicht, um Ionendiffusion entgegenzuwirken. Ein stärkeres Feld kann eine stärkere RF-Erregung und größere zeitliche Streuung induzieren. In einer in **Fig. 2** illustrierten Ausgestaltung wird die Mobilitätszelle durch Ringe gebildet. Solche Ringe können zum Beispiel durch tangentielle Schienen zusammengehalten und durch Pins oder mit Klebstoff befestigt sein. Das axiale Gradientenfeld wird durch Anlegen eines Spannungsgradienten zwischen Ränder der Mobilitätszelle **27C** angeordnet. In jedem Satz von Elektroden (ein Satz entspricht einem externen Zylinder und ein anderer dem internen) werden die genannten Ringelektroden über eine Widerstandskette miteinander verbunden, um einen gleichförmigen Feldgradienten zu bilden. Ein RF-Signal mit wechselnder (alternated) Phase wird an einen Satz von Elektroden angelegt, z. B. an externe Ringe, um so eine RF-Barriere zu bilden, die Ionen von der äußeren Wand abstößt. Um Ionen nahe an der RF-Barriere zu halten, wird das DC-Potential am inneren Elektroden-satz positiv vorgespannt. Alternativ wird der innere Zylinder auch mit wechselnder RF gespeist, so dass ein RF-Ionenkanal entsteht. Im letzteren Fall sollte der Gasdruck unter 0,1–1 mBar gesenkt werden, um eine wirksame Ionenmischung zwischen dem mittleren und dem radialen Teil des Ionenflusses bereitzustellen. Alternativ kann die RF-Barriere mit kurzen Segmenten zum Anordnen eines multipolaren RF-Feldes und eines axialen DC-Feldes gebildet werden. Solche Elektrodensegmente könnten als gedruckte leitende Streifen auf flexiblem antistatischem Kunststoff oder als gestanzte Halterungen ausgebildet werden, die durch Löcher im Kunststoff angebracht und gelötet oder geklebt werden.

[0058] Beim Betrieb werden Ionen durch den DC-Gradienten in Richtung auf den Eingangs-RF-Ionen-trichter **29C** getrieben und dann am Ausgang des Trichters **29C** zu einer ringförmigen Wolke konvergiert. Der Ausgleich zwischen axialem DC-Gradienten und RF-Barriere des Gatters **25/26** wird periodisch gepulst oder der DC-Gradient wird so justiert, dass er entweder einen kurzen Puls oder einen masseabhängigen Ionenstring zulässt. Ringförmige Ionenpakete werden durch das radiale DC-Feld in Richtung auf die radiale RF-Barriere getrieben und wandern entlang der radialen RF-Barriere, während sie durch das axiale DC-Feld in der Zelle **27C** getrieben werden. Optional werden am Ausgang der IMS-Zelle **27C** Ionen in einem konischen und koaxialen Aus-

gangsionentrichter **29E** in Richtung auf einen kleinen Kollektor mit geringer Kapazität begrenzt.

[0059] Die Ausgestaltung **27C** nutzt eine neue Erkenntnis. Man glaubte, dass das RF-Feld die Auflösung in IMS aufgrund von Ionenerhitzung beeinflusst. Stattdessen wurde auf der Basis von optischen Ionensimulationen klar, dass das RF-Feld die Auflösung im Allgemeinen nicht beeinflusst, sondern stattdessen eine Zeitverzögerung zwischen einem axialen Teil von Ionen, die nicht durch das RF-Feld erregt werden, und dem radialen Teil von Ionen einführt, die RF-erregt werden. So kann die IMS-Auflösung entweder durch effektives numerisches Mischen dieser beiden Teile oder durch Aussetzen aller Ionen der Wirkung von etwa derselben RF-Erregung gewonnen werden. Die Erkenntnis erlaubt den Einsatz eines radialen Ioneneinschlusses durch RF-Felder, ohne die IMS-Auflösung in zylindrischen und konischen Ionenleitern zu beeinflussen.

[0060] Da Ionen durch eine radiale RF-Barriere und radiale DC-Abstoßung eingeschlossen werden, kann die zylindrische Mobilitätszelle ohne Ionenverluste und ohne zusätzliche Zeitstreuung betrieben werden, wie sie gewöhnlich in RF-Ionenleitern auftritt. Wenn ein RF-Einschluss auf beide Zylinder angewandt wird, dann kann das IMS mit radialem Einschluss weiterhin mit einer moderaten Ringdicke arbeiten. Da der konische Trichter keine zusätzliche Zeitstreuung im Vergleich zu herkömmlichen Ionentrichtern einführt, kann die IMS-Zelle schneller betrieben werden und dabei dasselbe IMS-Auflösungsniveau beibehalten. So wird zwar die Gesamtladungskapazität der koaxialen IMS-Zelle im Vergleich zur breiten offenen tubulären Zelle niedriger, aber der Raumladungsdurchsatz wird in der koaxialen IMS-Zelle aufgrund des schnelleren Zellenbetriebs wieder aufgeholt.

[0061] Wieder mit Bezug auf **Fig. 2**, die Ausgestaltung **21C** arbeitet vorzugsweise mit einem relativ hohen Gasdruck allgemein auf oder zwischen etwa 1 und 20 mBar, um die RF-Ionenbewegung teilweise zu dämpfen. Dies ermöglicht die Nutzung weit aus niedrigerer RF-Frequenzen im Bereich allgemein auf oder zwischen etwa 0,5 und 1 MHz und weit aus kleineren RF-Amplituden allgemein auf oder zwischen 50 und 200 V o-p. Die Kombination löst allgemein das Problem der großen elektrischen Kapazität von RF-getriebenen Elektroden. In einer Ausführungsform wird, wenn regelmäßige RF-Parameter allgemein zwischen etwa 3 und 5 MHz und allgemein auf oder zwischen etwa 1000 und 2000 V o-p benutzt werden, wie sie für Ionenleiterbereiche auf niedrigen Gasdrücken typisch sind, die elektrische Kapazität in der Größenordnung von etwa 1 nF zu einem starken Hindernis auf dem Weg zu einer praktikablen IMS-Implementation.

[0062] Man beachte auch, dass ein weites IMS **21** zwar das neue RF-Gittergatter mit breiter Emissionsfläche benötigt, aber die koaxiale IMS-Zelle **21C** kann effektiv auch mit anderen Typen von Hochfrequenzfallen arbeiten, wie z. B. mit einer ringförmigen Ionenfalle mit radialem Ausstoß, einem Ionentunnel oder einem Ionentrichter.

Numerisches Beispiel und IMS-Parameter

[0063] Es versteht sich, dass die in diesem Beispiel genannten Zahlen Näherungswerte sind und dass der Schutzbereich des geschützten Gegenstands nicht auf die hierin beschriebenen spezifischen Beispiele zu begrenzen ist. Wieder mit Bezug auf **Fig. 2**, in einem numerischen Beispiel ist der Abstand zwischen Gittern **25** und **26** 0,5 mm und das Gitter **25** wird von um 1 mm beabstandeten 50 µm Drähten gebildet. Der offene Bereich des Gatters hat einen Durchmesser von 50 mm. Das RF-Signal am Gitter **25** hat eine Frequenz von 8 MHz und eine Amplitude von 100 V. Der Spalt **23** hat einen Abstand von 10 mm von dem Gitter **25** und hat ein Potential von 2–10 V. Die Feldstärke in der Driftregion beträgt 100 V/cm bei einer Driftlänge von $L = 30$ cm und 3 kV über die Driftzelle. Gasdruck von etwa 10 mBar wird durch mechanisches Pumpen in beiden Regionen, Drift und Gatter, aufrechterhalten, wobei nicht erwartet wird, dass 3000 V über 30 cm einen elektrischen Durchbruch verursachen. Bei solchen Gasdrücken liegt die durchschnittliche Ionenmobilität von relativ kleinen Ionen (Analyt wird in GC getrennt) im Bereich von 100 cm²/V·s. Die durchschnittliche Ionendriftgeschwindigkeit beträgt 100 m/s, d. h. liegt merklich unter der thermischen Gasgeschwindigkeit. Die durchschnittliche Driftzeit ist 3 ms. Der Detektor ist eine Scheibe von 30–50 mm (unter der Annahme einer Ionenfokussierung durch ein zunehmendes elektrostatisches Feld am IMS-Ausgang), die mit einem Elektrometer mit 1 MOhm Impedanz verbunden ist. Eine erwartete Detektorkapazität ist 10 pF, die Zeitkonstante des Elektrometers ist 10 µs.

[0064] Schätzen wir einmal, ob ein solches IMS eine Zielauflösung $R = T/dt$ von 50 bis 100 erreichen und dabei eingehende Ionenströme von 1 nA voll nutzen kann. Zunächst begrenzt die anfängliche Paketbreite $dT_0 < 10$ µs R bis zu 300 bei $T = 3$ ms nicht. Zweitens, gemäß der Einstein-Gleichung lässt die Diffusionsgrenze $R \sim C \cdot \text{sgrt}(U/kT) = 60 \cdot \text{sgrt}[U(kV)]R \sim 100$ bei $U = 3$ kV zu. Um dieselbe Auflösungsgrenze durch die Ionenpaketaufladung beizubehalten, muss das Raumladungsfeld kleiner als 0,5 V/cm sein, d. h. wenigstens 200 Mal kleiner als das externe Feld (unter Berücksichtigung einer Expansion von vorderen und hinteren Enden). Ein solches Feld wird bei einer maximalen Ladungsdichte von 2E + 5 Ladungen/cm² erreicht und das gesamte 5 cm große Paket wird auf 6E + 6 Ladungen pro Ionenpaket individueller Mobilität begrenzt. Bei

einer Periode von 3 ms entspricht dies 2E + 9 Ionen/sec pro individueller Mobilitätskomponente und wird wahrscheinlich den derzeitigen 1 nA Stromdurchsatz erreichen, der Ionenströmen entspricht, die in den meisten weichen Ionisierungsquellen, wie fotochemischer Ionisierung, Coronaentladung und Glühentladungsladungsquellen erzeugt werden. Es wird dabei bevorzugt, leichte Lösungsmittel- oder Matrixionen mit einem zusätzlichen Massefilter zu beseitigen. Ein solches Filter kann mit demselben dualen RF-Gitterstromaufwärts vom IMS-Gatter angeordnet werden. Retardierte Ionen können mit einem von der Quelle kommenden Gasstrahl abgeblasen werden. Dasselbe Filter kann zum Regeln der Menge an injiziertem Strom entweder durch Ausgleichen von DC- und RF-Feldern mit Gasstrom oder durch eine gepulste und Ionenadmission bei einer Rate von 10–100 kHz eingesetzt werden.

[0065] Die zylindrische IMS-Zelle **21C** kann aufgrund der geringeren Zeitstreuung bei Ionenkollektion schneller betrieben werden (z. B. einmal pro 1 ms), so dass eine häufigere Gatterpulsung und die Verwendung einer höheren Feldstärke in der IMS-Zelle möglich wird, um den Widerstand gegenüber Raumladungseffekten zu verbessern.

[0066] Der dynamische Bereich von IMS wird durch ein maximales Signal am oberen Ende (definiert durch die Raumladungsgrenze von 6E + 6 Ionen pro Puls pro Komponente) und durch Detektorverstärkerrauschen am unteren Ende begrenzt. Das Johnson-Rauschen eines Verstärkers beträgt etwa 30 µV bei 100 kHz Bandbreite (entsprechend einer IMS-Peak-Breite und unter Ausfilterung des RF-Signals des Gatters). Das maximale Signal von 6E + 6 Ladungen (1 pC) bei 10 µs Peak-Zeit entspricht 1 µA Strom und 1 V Signal bei 1 MOhm Impedanz. So ist der dynamische Bereich pro einzelner IMS-Schuss (shot) auf etwa 10.000 begrenzt, unter Annahme von S/N = 3 als Detektionsschwelle.

[0067] Gemäß den obigen Schätzungen wird erwartet, dass IMS **21** bei einer 3 ms Periode arbeitet und eine ausreichende Zeitauflösung in GCxGC-IMS-Versuchen bietet, wobei erwartet wird, dass die Peak-Breite hinter GCxGC **29** etwa 50 ms beträgt.

[0068] Mit Bezug auf **Fig. 5**, eine Ausgestaltung **51** des Ionenmobilitätsspektrometers umfasst einen GC oder GCxGC Separator **52**, eine kombinierte Ionenquelle **53** mit mehreren Ionisierungsmoden und Ionisierungspolaritätsumschaltung. Eine solche Umschaltung erfolgt vorzugsweise zwischen IMS-Scans. Die Quelle **53** arbeitet mit Gasdrücken von 100 mBar bis 1 Bar. Für die Ionisierung wird wahrscheinlich eine Trägergasversorgung **58** verwendet, die die Zuführung von Probe und Dotierungsmitteldämpfen unterstützt und den Druck in der Ionisierungsregion justiert. Auf die Quelle **53** folgt vorzugsweise eine lo-

nentrichterschnittstelle **54**, die auf etwa 10 mBar Gasdruck mit einer mechanischen Pumpe **55** gepumpt wird. Das IMS-Instrument umfasst ferner zwei Driftzellen **56** und **57**, die auf beiden Seiten des Ionen-gatters arbeiten, wobei jede Driftzelle einen eigenen Kollektor **56C** und **57C** hat, der vorzugsweise mit einem einzigen Erfassungssystem **58** verbunden ist (0, 5–1 MHz ADC mit einer vertikalen Auflösung von wenigstens 16 Bit).

[0069] Da GC mit sauberen Gasen (clean gases) arbeitet und ein Analyt mit geringer Flüchtigkeit liefert, sollte das mechanische Design des GCxGC-IMS mehrere wichtige Erwägungen erfüllen. Die Ionenquelle und die IMS-Komponenten müssen vorzugsweise bis auf 250–300°C erhitzt werden, um eine Absorption von Analytmolekülen an Wänden zu vermeiden. Das IMS sollte saubere (clean) Materialien verwenden, wie nichtporöse Metalle, Keramiken und Glas, um Dämpfe zu vermeiden. In einigen kälteren Regionen können Vespel und Kapton zum Isolieren und Vespel oder Grafit für Dichtungen verwendet werden. Vakuumdichtungen sollten vom Metall-Metall-Typ wie Conflat und Swagelock sein, um das Ausgasen von Materialien zu vermeiden. Driftzellen können eine Keramikröhre sein, die innen mit einem antistatischen Material hoher Impedanz, wie Zinnoxid oder leitendem Glas beschichtet ist, wie von Photonics erhältlich. Alternativ kann ein Satz von Metallplatten-(z. B. Ring-)Elektroden durch Keramikku-geln getrennt und mit Metallstäben verspannt werden. Vorzugsweise sollte das Elektrodenfenster die Größe der Gatteröffnung um wenigstens eine Plattendicke übersteigen. In einem numerischen Beispiel hat die Gatteröffnung einen Durchmesser von 25 mm, 4 Driftelektroden sind Ringe mit 75 mm Fenster und die Driftregion hat eine Länge von 100 mm. Vorzugsweise befindet sich eine Widerstandskette außerhalb der Vakuumregion, um Ausgasen zu vermeiden. Vorzugsweise befindet sich die Ionenquellregion nahe Massepotential, während die Rückseite der Driftröhre potentialfrei (floated) ist, und das Kollektorsignal kommt über einen Kondensator. Vorzugsweise ist die Driftzelle von einer Hülle umgeben, um (a) zu verhindern, dass Gas durch den Gasstrom in der Ionenquellregion gerührt wird, und um (b) einen langsamen (1 m/s) laminaren Fluss in der Driftzelle zu erzeugen, um Quelldämpfe in die Driftregion zu verhindern. Um Piezoeffekte am Kollektor zu vermeiden, sollte die mechanische Pumpe vibrationsisoliert werden, z. B. durch einen Balg, und sollte durch ein Ölfilter isoliert werden, um Öldämpfe zu vermeiden. Aus wirtschaftlichen Gründen kann eine mechanische Pumpe geringer Größe verwendet werden, um Bench-Top-Verpackung des IMS-Detektors für GCxGC zuzulassen.

Multimoden-Quelle für GCxGC-IMS

[0070] Nun mit Bezug auf **Fig. 5**, die Ionenquelle **53** kann ausgewählt werden aus der Gruppe umfas-

send: (i) eine Fotoionisierungs-(PI)-Quelle; (ii) eine fotochemische Ionisierungsquelle (PCI) **53PI** mit Dotierungsmitteldämpfen; (iii) eine chemische Ionisierungsquelle (CI) mit Protonentransferreaktionen; (iv) eine negative chemische Ionisierungsquelle (NCI) mit Elektronenanlagerungsionisierung; (v) eine Glühentladungsquelle (GD) **53GD** mit Analytationisierung durch konditionierte Glühentladungsprodukte. Eine chemische Ionisierung (CI) wird durch Induzieren einer Coronaentladung oder Glühentladung von wenigen μA (durch einen Widerstand begrenzt) bereitgestellt. Dotierungsmittel, wie Ammoniak, Aceton oder Aminobenzol, würden quasimolekulare MH^+ Ionen erzeugen, die Analytmoleküle durch Protonentransferreaktionen ionisieren. In einer NCI-Quelle können M^- H- oder M^- Ionen bei negativem Corona-Bias gebildet werden. Eine fotochemische Ionisierung (PI) **53PI** wird durch primäre Ionisierung von Benzol oder Cyclohexan mit einer Xenon- oder Argon-UV-Lampe erzielt. Analytdämpfe werden dann in Ladungstransfer-(Elektronentunnelungs-)Reaktionen ionisiert, die vornehmlich molekulare M^+ Ionen bilden. Wie in einer mitanhängigen Anmeldung mit der Nummer 61/375, 095 beschrieben, werden in einer Glühentladungs-(GD)-Quelle **53GD** die Glühentladungsprodukte konditioniert, um es zuzulassen, dass Elektronen und die meisten Ionen zu Wänden der Zuführungsröhre driften, während langlebige metastabile Helium- oder Argonatome mit etwa 20 eV Erregung Analytdämpfe in einem separaten „Reaktor“-Volumen ionisieren, um so molekulare M^+ Ionen mit einer moderaten Fragmentmenge zu bilden. Die Zusammensetzung dieser Fragmentionen ist ähnlich der, die durch Elektronenstoß gebildet wird, d. h. könnte für eine NIST-Bestätigung benutzt werden, obwohl die GD-Ionisierung weicher ist und molekulare Ionen für die meisten Analytmoleküle mit einer vernachlässigbaren Molekularionenintensität in EI-Spektren bereitstellt. Die Ionisierungspolarität von Ionenquellen wie CI kann durch Umkehren des Potentials bei der ionisierenden Coronaentladung umgeschaltet werden. Ionenquellen wie PCI und GD können gleichzeitig Ionen beider Polaritäten erzeugen und können in einer Quelle über eine gemeinsame Reaktorkammer **53R** kombiniert werden. Die Ionisierungsmodus kann durch Regulieren von Gasflüssen (durch weiße Pfeile gezeigt) oder durch Umschalten der Glühentladung oder Ein- und Ausschalten der UV-Lampe umgeschaltet werden. Auf der Basis der beschriebenen Eigenschaften von CI-, NCI-, PI- und GD-Quellen wird erwartet, dass GCxGC-IMS **51** mit schneller Umschaltung von mehreren Ionisierungsmoden mehrere wichtige analytische Eigenschaften bietet, wie z. B.: (i) Charakterisierung der Analytmasse, die grob mit der Ionenmobilität korreliert ist; (ii) eine zusätzliche Ionisierungsselektivität, die Informationen wie Ionisierungspotential, Protonen- oder Elektronenaffinität und Anwesenheit polarer Gruppen trägt; (iii) Fähigkeit, einen großen Bereich von Analytklassen zu ionisieren; und (iv) Hinzufügen von Spezifität durch selektive Ionisie-

rung. Eine solche Fähigkeit kann als zusätzliche analytische Dimension angesehen werden.

[0071] Es wird erwartet, dass das GCxGC-IMS Instrument ein nützliches Werkzeug zum Charakterisieren von komplexen Gemischen und zum Erkennen von Ultraspuren ist. GCxGC trennt bekanntlich Verbindungen nach Klassen (siehe Anwendungshinweise auf der Website www.leco.com). In einigen Proben, wie Diesel oder Rohöl, bilden mehrere Isomere charakteristische Muster im zweidimensionalen (2D) Raum von Retentionszeiten RT1 und RT2. Häufig werden Zielverbindungen wie halogenierte toxische Verbindungen, im 2D-Raum von den meisten Matrixverbindungen getrennt. Es wird erwartet, dass momentane IMS-Spektren im Vergleich zu herkömmlicher direkter IMS-Analyse weitaus weniger kompliziert wären. Dann können die Informationen über die Mobilität von molekularen Ionen erhalten werden. Es wird erwartet, dass die Ionenmobilität zu einer dritten analytischen Dimension der 3D GCxGC-IMS-Analyse wird. Übrigens, ein Abwechseln von Ionisierungsmoden mit zusätzlicher Ionisierungsselektivität kann als eine vierte analytische Dimension angesehen werden. Man beachte, dass die Fähigkeit zur 3D und 4D GCxGC-IMS-Analyse nur mit der Einführung von ausreichend schnellem IMS gemäß der Erfindung und seiner Kombination mit schnellen und weichen Ionisierungslösungen auftritt.

Schnelles IMS mit häufig gepulster MR-TOF

[0072] In einer Gruppe von Ausgestaltungen und Verfahren ist gemäß einer Implementation ein beschleunigtes IMS mit einem Instrument mit hochauflösender, multireflektierender Flugzeit (MR-TOF) gekoppelt, das mit häufiger und codierter gepulster Injektion arbeitet. Häufige codierte Pulsung unterstützt eine hohe Geschwindigkeit der IMS-Trennung (löst schnelle IMS-Profile auf), eliminiert Raumladungssättigung in IMS und IMS-Gatter und verbessert den Duty Cycle von MR-TOF oder einer offenen multireflektierenden elektrostatischen Falle (EMS), wie in den mitanhängigen Anmeldungen WO 2011135477 A und WO 2011107836, hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen, beschrieben ist. Um den Decodierungsschritt zu erweitern und Sensitivität und dynamischen Bereich von Analysen zu verbessern, kann auch eine häufige codierte Ansteuerung (triggering) auf das IMS-Gatter angewandt werden. Man beachte, dass eine Codierung des IMS-Gatters nicht unbedingt notwendig ist. MR-TOF kann eine genaue Masse mit einer Massengenauigkeit im Sub-ppm-Bereich erkennen und individuelle Massekomponenten verfolgen. So könnte das IMS-Gatter so häufig gepulst werden, so lange Massekomponenten einander zeitlich nicht überlappen oder häufig codierte Massenspektren nicht zu sehr populiert werden. Mehrere Schätzungen legen den Schluss nahe,

dass eine Periode zwischen etwa 0,5 und 1 ms für die IMS-Gatterpulsung etwa optimal ist.

[0073] Mit Bezug auf **Fig. 6**, die beispielhafte Ausgestaltung **61** von IMS-MR-TOF der Erfindung umfasst die folgenden sequentiell kombinierten Komponenten: eine oben beschriebene Multimoden-Ionenquelle **62 (53)**, ein oben beschriebenes Ionengatter **63 (23)**, eine Ionendrifthöhle **64**, die mit Gas mit einem Druck allgemein auf oder zwischen etwa 1 und 100 mBar gefüllt ist, einen sich verjüngenden IMS-Teil **65** zum Konvergieren eines Ionenflusses, einen differential gepumpten Ionenleiter **66**, einen orthogonalen Beschleuniger **67** mit schnell codierter Pulsung bei einer mittleren Frequenz allgemein auf oder zwischen etwa 100 und 200 kHz; einen MR-TOF-Analysator **68**; und ein Datensystem **69**, das codierte Startsignale zum Ansteuern des Ionengatters **63** und OA **67** mit der String-Dauer bereitstellt, die mit IMS-Trennzeit vergleichbar ist und auch IMS-MS-Spektralcodierung unter Berücksichtigung der codierten Pulsintervalle und auf der Basis von Zeitprofilen für codierte Signalfamilien entsprechend individuellen Massekomponenten bereitstellt. Für die Zwecke eines schnellen Ionenübergangs kann der genannte sich verjüngende IMS-Teil **65** entweder einen Ionentrichter mit einem zentralen expandierenden und kontrahierenden Teil **65T** (da eine bedeutende Verzögerung und somit Zeitstreuung aufgrund von Ionen auftritt, die entlang der Ionentrichterfläche wandern) oder einen mehrpoligen Satz **65M** mit einem axialen DC-Gradienten gebildet aus mehrpoligen Sektionen umfassen, vorzugsweise gefertigt aus einem PCB-Stapel. Vorzugsweise ist der Ionenleiter **66** auch als Multipol mit einem axialen DC-Gradienten gefertigt, umfassend einen PCB-Stapel oder Stäbe aus einem Widerstandsmaterial, wie Siliciumcarbid, oder mit Kohlenstoff gefüllten Widerständen **66M**. Alternativ wird ein segmentierter mehrpoliger Ionenleiter mit in einen isolierenden Zylinder eingefügten Metallblechhalterungen gebildet. Trotz des axialen DC-Feldes im sich verjüngenden Teil **65** scheint es eine Zeitdifferenz zwischen axialen und radialen distanten Teilen des Ionenflusses mit zusätzlicher Zeitstreuung zu geben, schätzungsweise in der Größenordnung von allgemein auf oder zwischen etwa 30 und 50 μ s. Um eine IMS-Auflösung über **50** beizubehalten, sollte die IMS-Driftzeit dann allgemein auf oder zwischen etwa 2 und 5 ms erhöht werden. In einer Ausgestaltung können eine doppelte IMS-Länge und Spannung gegenüber einem alleinstehenden IMS von **Fig. 5** bevorzugt werden. Vorzugsweise wird die koaxiale zylindrische IMS-Zelle **21C** wie in **Fig. 2** gezeigt eingesetzt. Der konische Ionentrichter oder sich verjüngende Ionenleiter **29E** führt keine zusätzliche Zeitstreuung ein, da alle Ionen der RF-Barriere ausgesetzt sind und es keinen mittleren Teil des Ionenflusses gibt, der schneller wandern würde. Vorzugsweise ist der MR-TOF-Analysator **68** entweder ein planarer MR-TOF oder ein zylindrischer MR-TOF, wie in der

mitanhängigen Anmeldung mit der Nummer 61/552, 934 beschrieben ist. Die erwartete Flugzeit in MR-TOF liegt in der Größenordnung allgemein auf oder zwischen etwa 1 und 2 ms. Vorzugsweise ist IMS-TOF **61** ein schneller Chromatograf **70**, LCxCE, GC oder GCxGC, vorgeschaltet. Alternativ ersetzt die IMS-Zelle die Chromatografie für Analysen mit höherem Durchsatz.

[0074] Beim Betrieb trennt GCxGC **70** Analytmoleküle und eluiert sie sequentiell, wobei die GC2-Peak-Dauer etwa 50 ms beträgt. Das Beispiel wurde als das am meisten belastende für das Timing der Vorrichtung gewählt. Man beachte, dass chromatografische Peaks bei Anwendung von GC oder CE eine Breite von 0,5–1 Sekunde und bei LC von etwa 3–10 Sekunden haben. Die Ionenquelle **62**, entweder CI oder PI oder weiches GD (oder ESI, APCI, APPI bei LC und CE) ionisiert Moleküle und bildet vornehmlich M⁺ oder MH⁺ Ionen. Die Ionenquelle **62** arbeitet mit Gasdrücken allgemein auf oder zwischen etwa 100 und 1000 mBar und IMS allgemein auf oder zwischen etwa 10 und 100 mBar. In einer Ausführungsform kann das differentiale Pumpen durch mit Rauchgasfiltern ausgestatteten mechanischen Pumpen bereitgestellt werden. Differentiales Pumpen kann einen Gasstrom zwischen Stufen bilden. Vorzugsweise wird der Gasstrahl parallel zum Gatter **63** und mit einem Versatz vom Gatter orientiert, um Gasrühren zu vermeiden. Eine DC-Vorspannung (Bias) der Kappe **23** treibt Ionen zum Gitter **24**. Ein RF-Signal zwischen Gittern **24** und **25** retardierte Ionen in unmittelbarer Nähe der Gitter. Ionen werden in lokalen Fallen vor dem Gitter **24** gespeichert. Periodisch wird ein DC-Puls oder eine DC-Rampe entweder an die Kappe **23** oder an das hintere Gitter **25** angelegt, um kurze (etwa 5–10 µs) Ionenpakete zu extrahieren. Ionenpakete werden nach Mobilität in der Driftregion **64** (allgemein auf oder zwischen etwa 2 und 5 ms Mobilitätsdriftzeit) getrennt und werden im sich verjüngenden Teil **65** konvergiert, passieren schnell den Ionenleiter **66** (getrieben durch das axiale Feld), gelangen in die pulsierte Extraktionsregion **67**, impulsbeschleunigt in den zylindrischen MR-TOF **68** zur Massentrennung. Die IMS-Trennung kann durch Dämpfe von organischen Lösungsmitteln erweitert werden, um nach Differenz der Ionenclusterreaktionen zu trennen.

[0075] Fig. 7 zeigt das Tandem **61** (**71**) in Blockdiagrammform, begleitet von einem Zeitdiagramm. Das Tandem-Spektrometer **71** umfasst: eine Ionenquelle **72**; eine Ionenfalle **73** (hier ein duales RF-Gitter oder eine ringförmige RF-Falle), die durch einen ersten Codierpulsgenerator **78** angesteuert wird, der einen IMS-Puls-String bildet (d. h. eine Ioneninjektion von der Ionenfalle **73** in die IMS-Driftregion **74** bewirkt); eine Ionenmobilitäts-Spektrometerdriftrohre (IMS) **74**, gefolgt von einem sich verjüngenden Teil und von einem Ionenleiter mit axialem Gradienten (nicht gezeigt); einen orthogonalen Beschleuniger

(OA) **75**, der von einem zweiten Codierpulsgenerator **79** angesteuert wird, der einen OA-Puls-String bildet; einen MR-TOF-Analysator **76**; und ein Datensystem mit Spektraldecoder **77**. Optional wird, wie im nächsten Absatz beschrieben, eine CID-Fragmentierungszelle **80** zwischen das IMS **74** und den OA **75** geschaltet.

[0076] Schnelle 2D-Codierung: Mit Bezug auf das Timing-Diagramm von Fig. 7, ist das vornehmliche Anliegen ein schneller Betrieb des IMS-TOF-Instruments **61**, da GCxGC sehr schmale (~50 ms) GC2-Peaks bildet. Man beachte auch, dass die erwartete IMS-Trennzeite allgemein auf oder zwischen etwa 2 und 5 ms liegt und die erwartete MR-TOF-Flugzeit allgemein auf oder zwischen etwa 1 und 2 ms liegt (d. h. nur bei oder zwischen etwa 10 bis 25 Mal kürzer als GC2-Peaks). So liegen die Zeitskalen zwischen Tandem-Stufen nahe genug, um einen herkömmlichen Tandem-Betrieb mit einem sequentiellen Scanning von IMS und HRT zu verhindern.

[0077] Zur Bewältigung von belastenden zeitlichen Gesamtanforderungen, bei denen Zeitskalen von sequentiellen Trennstufen nahe liegen, wird das neue Verfahren vorgeschlagen, bei dem Tandem-Stufen mit überlappten codierten Puls-Strings mit ungleichmäßigen (!) Intervallen angesteuert werden, wobei die String-Dauer mit der Datenerfassungsperiode übereinstimmt und wobei durchschnittliche Zeitintervalle zwischen Pulsen kurz genug gewählt werden, um Zeitprofile einer stromaufwärtigen analytischen Stufe wiederherzustellen. Hier wird das IMS-Gatter **73** mit einem ersten Puls-String **78** (optional codiert) mit einem durchschnittlichen Intervall bei oder um 500 µs angesteuert – das ausreicht, um etwa 50 µs GC2-Profile zu gewinnen, und der OA **75** mit dem zeitcodierten zweiten Puls-String **79** mit einem durchschnittlichen Intervall allgemein auf oder zwischen etwa 5 und 10 µs, das ausreicht, um IMS-Profile mit einer erwarteten Peak-Breite allgemein auf oder um 30–40 µs zu gewinnen. Beide Puls-String-Generatoren **78** und **79** erzeugen Pulse mit ungleichmäßigen Intervallen und beide Generatoren sind synchronisiert, um in eine Länge von erfassten Spektren von allgemein auf oder um 2–4 ms zu passen.

[0078] Der Deutlichkeit halber folgen wir einmal einem bestimmten numerischen Beispiel (wobei wieder zu verstehen ist, dass die in diesem Beispiel verwendeten Zahlen Näherungswerte sind): die Pulszeit des ersten Generators **78** (der das IMS-Gatter ansteuert) wird als $T(n) = n \cdot T_1 + T_2 \cdot n \cdot (n - 1)$ definiert; wobei $T_1 = 360 \mu\text{s}$ und der Zeitinkrement $T_2 = 40 \mu\text{s}$ ist, was die IMS-Peak-Breite übersteigt; Index n ist eine ganze Zahl von 0 bis 8; $T(8) =$ genau 4 ms, d. h. fällt mit $T(0)$ des nächsten Strings zusammen; der Abstand zwischen benachbarten Pulsen variiert mit einem 40 µs Inkrement von 360 bis 640 ms. Der Zeit-String des zweiten Generators **79** (der OA ansteuert) ist $t(i) = i \cdot t_1$

+ $t_2 \cdot i \cdot (j - 1)$; wobei $t_1 = 10 \mu\text{s}$ ist; das Zeitinkrement $t_2 = 10 \text{ ns}$ übersteigt die Peak-Breite in MR-TOF; die Indexe i und j sind ganze Zahlen von 0 bis 341; $t(341) = 3.989,7 \mu\text{s}$ und $t(342)$ ist genau 4 ms, d. h. fällt mit $t(0)$ des nächsten Zyklus zusammen; und der Abstand zwischen benachbarten Pulsen variiert bei einem 10 ns Inkrement von $10 \mu\text{s}$ bis $13.42 \mu\text{s}$, mit dem einzigen Ausschluss für das letzte Pulspar.

[0079] Eine gegenseitige Ausrichtung von Puls-Strings kann auf verschiedene Weisen optimiert werden. In einem Verfahren kann der erste Generator **78** bei jedem m -ten Start des zweiten Generators **79** ausgelöst (getriggert) werden. In einem anderen Verfahren können die Strings absichtlich so verschoben werden, dass die Auflösung von IMS-Profilen verbessert wird. In noch einer anderen Ausgestaltung wird im zweiten Zeit-String der Index j relativ zum Index i variiert (obwohl er für die gesamte Analyse festgelegt ist), um zwischen kürzeren und längeren Pulsintervallen abzuwechseln und so langsame und kleine Variationen der Pulsgeneratorlast zu minimieren. Das Signal am MR-TOF-Detektor kann für mehrere String-Zyklen z. B. von 8 oder 12 ms summiert werden, um 50 ms Peak-Profilen nach GC2 zu folgen. Alternativ wird das Signal in einem so genannten Daten-Logging-Format aufgezeichnet, das Zeitinformationen konserviert und dabei Signale in den Decodier- und Datenanalysestufen integriert. Bei der Bildung des Strings wird von einem Überholen von Signalen zwischen benachbarten Strings ausgegangen (d. h. einige Signale kommen weiter vom vorherigen Puls-String). Unter der Annahme einer Überholung und einer Berücksichtigung einer starken Korrelation zwischen der IMS-Driftzeit und der MR-TOF-Flugzeit können kürzere Puls-Strings (z. B. 2 ms) verwendet werden. Intervalle zwischen Pulsen und String-Dauer sollten je nach der benötigten chromatografischen Geschwindigkeit und Spektrenkomplexität gewählt werden. Man beachte auch, dass eine Codierung des IMS-Gatters nicht unbedingt nötig ist. MR-TOF kann Masse mit einer Massegenauigkeit im Subppm-Bereich genau erkennen und individuelle Massekomponenten verfolgen. So könnte das IMS-Gatter häufig gepulst werden, solange Massekomponenten einander zeitlich nicht überlappen oder solange häufige codierte Massenspektren nicht zu sehr populiert werden. Einige Schätzungen legen den Schluss nahe, dass eine Periode von 0,5 bis 1 ms der IMS-Gatterpulsung etwa optimal ist.

[0080] Decodierprinzip: Wie in der mitanhängigen Anmeldung WO 2011135477 beschrieben, wird erwartet, dass jede m/z -Komponente eine Gruppe von wenigstens einigen MR-TOF-Peaks entsprechend sequentiellen OA-Triggern bildet. Aufgrund von zahlreichen IMS-Starts würden die Gruppen dann zwischen mehreren IMS-Starts verteilt, was beim Bilden repräsentativer Peak-Gruppen (im obigen numerischen Beispiel werden 30–40 Peaks erwartet) hilf-

reich ist. Dann würden, aufgrund von eindeutigen Intervallen im OA-String, Zeitintervalle zwischen Peaks eine Entschlüsselung sowohl der eigentlichen OA-Firing-Zeit als auch der Flugzeit in MR-TOF zulassen. Die Aktivierungszeit (Firing-Zeit) des OA ist auf die IMS-Trennzeit bezogen. Der Abstand zwischen Untergruppen in Peak-Gruppen (entsprechend verschiedener IMS-Starts) wird dann an IMS-Zeitintervalle angepasst, um die Pulszahl des ersten Generators zuzuordnen und so die IMS-Zeit zu berechnen. Die Mobilitätsdriftzeit wird dann anhand der Flugzeit (unter Berücksichtigung ihrer schwachen Korrelation) bestimmt. Das Gesamtspektrum wird zum Gewinnen mehrerer Gruppen und deren Überlappungen decodiert. Im einfachsten Decodieralgorithmus werden die Überlappungen verworfen. In einem fortschrittlicheren und schnelleren Entschlüsselungsverfahren werden die Gruppen auf Einheitlichkeit in Zentroid und Intensität der Peaks analysiert, wodurch ein zeitaufwändiges Verfahren des Ermitteln von Überlappungen zwischen Gruppen vermieden wird. Die Verarbeitungsgeschwindigkeit wird vorzugsweise durch Multicore-PC-Boards oder eingebettete Multicore-Prozessoren verbessert. Die Intensitätsverteilung in und zwischen Signalgruppen würde dazu dienen, GC2- und IMS-Profile zu gewinnen.

[0081] Erwartetes Ergebnis: Es wird erwartet, dass das vorgeschlagene Verfahren von überlappten schnell codierten Puls-Strings mit ungleichmäßigen Zeitintervallen sowohl die Zeitauflösung als auch die Sensitivität der Tandem-Analyse mit vergleichbaren Zeitskalen von Tandem-Stufen drastisch verbessern würde. Eine schnell codierte Pulsung verbessert den Duty Cycle der IMS-Stufe durch Eliminieren von Raumladungssättigung von IMS und IMS-Gatter und verbessert den MR-TOF-Duty Cycle durch häufiges Pulsen des OA. Gleichzeitig würden durch Spektraldecodierung (a) Zeitprofile von GC2, (b) Mobilitätsprofile und (c) die Flugzeit in MR-TOF und somit m/z nach der MR-TOF-Kalibrierung gewonnen. Wenn ein Daten-Logging-Datensystem verwendet wird, dann werden die GC2-Profile von 50 ms Breite bei etwa $500 \mu\text{s}$ Auflösung von IMS-Gatter-Pulsung aufgezeichnet und IMS-Profile von 30–40 μs Breite werden bei etwa 5–10 μs Verfolgungsauflösung von OA-Pulsen aufgezeichnet.

[0082] Mehrdimensionale Cluster: Da erwartet wird, dass sowohl IMS- als auch m/z -Informationen mehrere Male während eines einzigen GC- oder GCxGC-Peak erhalten wird, sollte die Spektraldecodierung den Vorteil von repetitiven Spektren nutzen: Verbessern von Statistiken und Genauigkeit von m/z - und Mobilitätsmessungen und Verifizieren schwacher Signale. Ausführlicher, der Decodieralgorithmus kann falschpositive m/z -Peaks durch Berücksichtigen zufällig überlappender Rauschsignale aufnehmen. Solche falschpositiven Peaks würden jedoch beim selben m/z in mehreren Spektren in einer Reihe nicht

auftreten. So dient das Wiederholen schwacher Signale zu deren Verifizierung. Mathematisch sollte die Decodierung einen Algorithmus zum Detektieren von Clustern im mehrdimensionalen Raum nutzen, gebildet durch die Retentionszeit der Gaschromatografie, die Mobilitätszeit und codierte Zeitintervalle zwischen Peak-Serien.

[0083] Verbesserte Massegenauigkeit: Die IMS-Trennung macht Massenspektren kurzzeitig weitaus spärlicher (sparser) durch: (a) Zulassen eines relativ schmalen m/z -Bereichs zu einer bestimmten IMS-Zeit (Mobilität ist teilweise mit m/z korreliert); und (b) teilweise Trennung von feinen Isobaren zu einer bestimmten IMS-Zeit. Somit verbessert eine teilweise zeitliche Trennung von Massenspektralpeaks durch Ionenmobilität sowohl die Nachweisschwelle als auch die Massegenauigkeit von Massenspektrometrie.

[0084] Stick-Spektren: Da die Streuung bei der Zentroid-Ermittlung weitaus geringer ist als die Peak-Breite, wird bevorzugt, decodierte Massenspektren in ein so genanntes Stick-Format umzuwandeln, bei dem Massenspektralpeaks nach ihrer Laborzeit (zum Gewinnen von GC- und IMS-Zeitinformationen) dem TOF-Zentroid und dem Peak-Bereich präsentiert werden. Dann würden summierte Spektren immer noch eine Trennung von feinen Isobaren bei einer Massenauflösung vom 10fachen der Auflösung in den Profilspektren zulassen.

[0085] Daten-Logging-System: Das Datenaufzeichnungssystem benutzt vorzugsweise das Daten-Log-Format (data logging format), anstatt lange Spektren zu summieren. Zum Beispiel, Non-Zero-Segmente der Signalwellenform können als [Laborzeitstempel, Flugzeit von erstem Non-Zero-Bin, Sequenz von Non-Zero-Intensitäten] für eine erhebliche Datenkompression aufgezeichnet werden, so dass der nicht summierte Datenfluss über moderne schnelle Busse wie PXI oder Multi-Lane PCIe laufen kann. Der Datenfluss wird dann vorzugsweise mit einer Multicores-Video-Board analysiert. Das Daten-Logging-Format reduziert die Datengröße, beschleunigt die Signalanalyse, hilft beim Konservieren von Zeitinformationen von GC2- und IMS-Profilen und verbessert dabei die Ionenstatistik in Massenspektren, wenn das Signal in der Datenanalysestufe gemittelt wird (z. B. mit gleitender Mittelwertbildung).

[0086] Das Tandem von IMS und schnell gepulsten MR-TOP ist wahrhaft symbiotisch. Die vorgelagerte IMS-Trennung vereinfacht den momentanen Massenspektralgehalt und macht Massenspektren trotz starker Spektralmultiplexierung sehr spärlich und gering populiert. Folglich wird die Spektralcodierung hoch zuverlässig und die Pulsfrequenz von MR-TOF kann bis zu den Grenzen der Zeitpropagierung durch den OA vorangetrieben werden, z. B. 3 μ s. Eine

solche häufige Pulsung kann mit modernen Pulsgeneratoren, wie Behlke-Schaltern, unterstützt werden, die mit einer Frequenz bis zu etwa 3 MHz arbeiten. Dies verbessert wiederum die MR-TOF-Sensitivität und verbessert die zeitliche Profilierungsauflösung, d. h. zeitliche Änderungen des eingehenden Ionenflusses werden aufgezeichnet (tracking). Ein weiterer Vorteil ergibt sich dank der Isobarentrennung im IMS. Von ihrer Natur her haben schmale Isobaren unterschiedliche Elementarzusammensetzungen und werden wahrscheinlich in IMS getrennt, was in mehreren IMS-Publikationen demonstriert wurde, wobei unterschiedliche Verbindungsklassen isolierte Trendlinien im IMS-MS-Raum bilden. Folglich werden Masse-Peaks von sehr schmalen Isobaren beseitigt und ihre Masse könnte mit weitaus höherer Genauigkeit definiert werden. Eine Massegenauigkeit typischerweise im Sub-ppm-Bereich beim Ermitteln von Masse-Peak-Zentroiden in MR-TOF entspricht einer effektiven Auflösung von mehreren Millionen in Massenspektren bestehend aus Zentroid-Sticks. So kann die effektive Gesamtauflösung einer dualen Trennung in der Größenordnung von Millionen liegen, während MR-TOF mit einer typischen Auflösung von etwa 100.000 benutzt wird.

[0087] Ein schneller MR-TOF-Betrieb löst mehrere Probleme von IMS-Analysen des Standes der Technik. Zunächst erlaubt eine schnelle (Durchschnitt 10 μ s) Pulsung des OA das Aufzeichnen von scharfen Zeitprofilen des vorgelagerten IMS, was wiederum den IMS-Ladungsdurchsatz stark verbessert. Die genauen und zeitgelösten Profile erlauben weitaus genauere Messungen der Ionenmobilität im Vergleich zur IMS-Auflösung, so dass eine Verbesserung der Charakterisierung komplexer Proben auf der Basis von multidimensionalen Tags erwartet wird, wie nachfolgend beschrieben wird. Zweitens, eine schnelle OA-Pulsung erlaubt eine Verteilung von momentan großen Ionenflüssen in mehrere Ionenpakete. Im Gegensatz dazu verursachte im Stand der Technik eine zeitliche Konzentration von Ionenfluss im IMS Probleme mit der Sättigung der Analysatorraumladung und belastete den dynamischen Bereich des Detektors. Drittens macht eine schnelle Zyklisierung des IMS-MR-TOF-Tandems das IMS-MS mit wahrhaft schnellen Trennmethode wie GCxGC und CE kompatibel und erlaubt eine schnelle Profilierung bei Oberflächenabbildungsversuchen. Viertens, schnelle IMS-MR-TOF-Zyklen lassen es zu, Versuchseinstellungen zu variieren, der Vorteil wird wie in **Fig. 11** beschrieben am Beispiel des Anordnens von ionenverlustlosen differentialen Mobilitätsmessungen ausgearbeitet. Fünftens, ein schneller MR-TOF-Betrieb erlaubt wahrhaft parallele Tandems, wie nachfolgend erörtert wird.

All-mass-Pseudo-MS-MS

[0088] Wieder mit Bezug auf Fig. 7, die Ausgestaltung 71 umfasst ferner eine Fragmentierungszelle 80 zwischen IMS 74 und OA 75. Die Fragmentierung kann mit Verfahren erfolgen wie kollisionsinduzierte Dissoziation (CID), oberflächeninduzierte Dissoziation (SID), fotoinduzierte Dissoziation (PID), Elektronentransferdissoziation (ETD), Elektronenerfassungsdissoziation (ECD) und Fragmentierung durch erregte Rydberg-Atome oder Ozon. Das Zeitdiagramm bleibt dasselbe und der OA arbeitet mit codierter frequenter Pulsung (etwa 200 kHz), um schnelle Änderungen des Ionenflusses hinter der Zelle 80 zu verfolgen. Es wird erwartet, dass das Tandem 71 dann All-Mass-Pseudo-MS-MS mit einer Zeitskala von schneller chromatografischer Trennung ermöglicht. Mit anderen Worten, das Tandem bietet eine massive parallele MS-MS-Analyse für alle Stammionen ohne Intensitäts- und Zeitverlust, und dies mit GCxGC-Trenngeschwindigkeit. Man erwartet, dass ein solches MS-MS auch mit einer Massegenauigkeit im Sub-ppm-Bereich und 100 K Auflösung von MR-TOF für Fragmentionen erzielt wird.

[0089] Bei einer solchen Kombination wird das IMS für eine grobe (Auflösung ~50–100), aber schnelle Auflösung von Stammionen benutzt und MR-TOF wird für eine noch schnellere Erfassung von Fragmentenspektren benutzt. Optional kann bei mäßigen Ionenflüssen die Codierung des 1. Generators abgeschaltet werden. Vorzugsweise ist die Fragmentierungszelle (gewöhnlich ein RF-Gerät) mit Mitteln für Ionenakkumulation und gepulster Extraktion ausgestattet und der OA-Puls-String ist für die Dauer des extrahierten Ionenbündels synchronisiert. Die mitanhängige Patentanmeldung WO 2011135477 beschreibt Algorithmen zum Decodieren solcher Spektren. Kurz, der Algorithmus sucht nach MR-TOF-Peak-Serien, die gemäß den Codierungszeitintervallen beabstandet sein können, weist dann Überlappungen zwischen Serien zu und kann solche Überlappungen dann entweder verwerfen oder berücksichtigen. Alternativ können Serien auf Einheitlichkeit von Intensität und Zentroiden von Peaks analysiert werden, so dass eine noch schnellere Decodierung ermöglicht wird, die auf Multicore-PC oder Multicore-Boards hoch parallel sein kann. Dann erlaubt jede Peak-Serie eine Zuordnung von entsprechender/m OA-Startzeit und m/z der Komponente. Die summierten Spektren werden mit einer Rate um 100 Hz aufgezeichnet, mit der allgemein auf oder zwischen 30 und 50 ms GCxGC-Trennprofile gewonnen werden können. Insgesamt erlaubt die Codierung eine Kompression der Zeitskala und das Erzielen einer 10 ms Zeitauflösung der GCxGC-Analyse und etwa 10 μ s IMS-Analyseauflösung trotz einer verschachtelten Analyse in recht langsamen IMS- und MR-TOF-Geräten mit Flugzeiten allgemein auf oder zwischen etwa 0,5 und 2 ms.

[0090] Stammtrennung (Parent Separation): Ein paar Überlegungen müssen zum Schätzen einer wahren Stammionentrennungsauflösung berücksichtigt werden: (a) es wird zwar erwartet, dass die Auflösung von IMS allgemein auf oder um 50–100 liegt, aber die Gewinnung von detaillierten IMS-Profilen mit einer zeitlichen Auflösung der schnellen codierten Pulsung (allgemein auf oder um 5–10 μ s) würde eine genauere Gewinnung des IMS-Peak-Zentroids zulassen. Dann wird erwartet, dass die Trennkapazität von Stammionen über etwa 200-(1–2 ms pro 5–10 μ s Schritte) liegt und die Stammselektionsauflösung in herkömmlichem MS-MS mit sequentieller Auswahl von Stammionen erreicht; (b) die Familien von Fragmentionen könnten durch ein so genanntes Entfaltungungsverfahren durch IMS-Zeitkoinzidenz gesammelt werden. Das Verfahren muss eine massenkorrelierte Verzögerung in der Fragmentierungszelle berücksichtigen, die in separaten vorherigen Versuchen kalibriert werden kann; (c) IMS trennt Stammionen zwar nach ihrer Mobilität, aber die Fragmentenspektren haben weiterhin den molekularen Peak, d. h. es werden die Informationen über tatsächliche Stammmasse gewonnen. Also wird es wichtig, unterschiedliche Stammionen zeitlich zu trennen, was mit IMS geschieht; und (d) es wird zwar hochauflösende MR-TOF benutzt, aber in vielen Fällen könnten die Fragmentionen von verschiedenen Stämmen nach ihren genauen Massen in Gruppen getrennt werden, wobei Überlappungen entweder nach Elementarzusammensetzung oder durch Vorhersage von Peptidfragmenten in Datenbanken ausgeschlossen werden. Ein äußerst schneller Betrieb des IMS-MR-TOF-Tandems erlaubt das Variieren von Fragmentierungsenergie zwischen IMS-Injektionen, wodurch Fragmentierungspfade rekonstruiert oder individuelle Verbindungen nach ihrer vorherigen dokumentierten Fragmentierungsabhängigkeit von der Fragmentierungsenergie erkannt werden.

Reduktion von chemischem Hintergrund

[0091] Zeitliche Trennung von Isobaren: Ionenquellen, wie ESI, APPI und APCI, erzeugen unweigerlich einen chemischen Hintergrund auf einem Niveau, das eine Erkennung bei einer Konzentration allgemein auf oder zwischen etwa 0,1 und 1 μ M verhindert, d. h. bei einem Niveau von $1E-4$ bis $1E-5$, im Vergleich zu Peaks von hoch konzentrierten Verbindungen. Gemäß den Studien des Autors wird der Hintergrund von Clustern von C, H, O und N enthaltenden Verbindungen gebildet. Solche Serien werden für den m/z-Bereich unter 200–300 gut identifiziert und wurden auf einen höheren m/z-Bereich extrapoliert. Gemäß einer solchen Extrapolation würde eine Massentrennung von kleinen Analytpeaks vom chemischen Hintergrund bei m/z ~500–600 eine Auflösung von etwa 1 Million und bei m/z ~100 eine Auflösung von etwa 10 Millionen erfordern. Die oben beschriebene zeitliche Trennung in IMS in Tandems wie

61 und **71** würde jedoch beim zeitlichen Trennen von engen Isobaren helfen, so dass die momentane Zusammensetzung des chemischen Hintergrunds viel spärlicher ist und MR-TOF mit $R \sim 100$ K kleine Analytpeaks von chemischem Hintergrund in einem Massenbereich von 500–600 amu auflösen könnte. Der Gewinn an Spektralspärlichkeit (spectral sparseness) kann bei Betrachtung typischer Musterlinien in IMS-Versuchen des Standes der Technik mit $R/10 \sim 10$ beurteilt werden.

[0092] Entclustering: Wieder zurück zu **Fig. 7**, die CID-Zelle **80** kann für eine weiche Fragmentierung eingesetzt werden, die ein weiches Erhitzen von Stammionen ergibt, um Cluster-Bindungen zu fragmentieren (im Allgemeinen auf oder zwischen etwa 0,1 und 0,5 eV), ohne kovalente Bindungen (allgemein auf oder zwischen etwa 5 und 10 eV) von chemisch stabilen Bindungen zu zerbrechen. Ionenquellen wie Elektrospray, APPI und APCI bilden einen chemischen Hintergrund von Clusterionen. Diese Cluster werden sehr groß und übersteigen die m/z -Skala eines herkömmlichen MS. Ein gleichzeitiges Entclustern aller Ionen innerhalb der Ionentransfer-schnittstelle würde nicht zum Reinigen des Hintergrunds beitragen, da Cluster zwar etwas kleiner würden, aber immer noch den vollen m/z -Bereich einnehmen würden. Wenn jedoch ein relativ schmaler m/z -Bereich in IMS gewählt wird und die gewählten Ionen dann entclustert werden, dann würde sich bei kovalent gebundenen stabilen Verbindungen der m/z -Wert nicht verschieben, bei Clustern von chemischem Hintergrund aber schon, so dass der Spektralboden zur Erkennung von Analytverbindungen geringer Intensität bei Spurenkonzentrationen gereinigt wird.

[0093] Korrelationsgatter: In einer Ausführungsform umfasst das Tandem-Spektrometer der Erfindung ein Zeitauswahlgatter (time selection gate) im multireflektierenden TOF für eine Massenmobilitäts-korrelierte Auswahl von Ionen. Gemäß **Fig. 8** umfasst eine andere besondere Ausgestaltung **81** eines Tandem-Massenspektrometers eine Ionenquelle **82**, eine Ionenfalle **83**, angesteuert durch den Hauptpuls-generator **88**, ein IMS **84**, einen OA **85**, der durch einen zweiten codierten String-Generator **89** angesteuert wird, einen M-TOF-Analysator **86**, einen Spektraldecoder **87** und einen Zeitgatter-Massenselektor **90** im M-TOF-Analysator **86**, der sich nach einer Ionenreflexion im Ionenpiegel befindet, wobei der genannte Zeitgatterselektor durch einen verzögerten String **89D** angesteuert wird. Beim Betrieb hat der Hauptpuls-generator **88** eine Periode von $T \sim 2$ ms, was der IMS-Trennzeit entspricht. Der OA-String-Generator **89** bildet einen String von N Pulsen mit ungleichmäßigen Intervallen und mit der Gesamtdauer des Hauptgenerators $T = t_N$. Der verzögerte String **89D** wird mit dem OA-String-Generator **88** synchronisiert, hat aber eine variable Verzögerung von j Im-

pulsen $\tau_j - t_j$, was proportional zur Zeit t_j ist. Das Zeitauswahlgatter **90** (z. B. ein gepulster Satz von bipolaren Drähten) befindet sich hinter einem Ionenzyklus im M-TOF **86** und kann Ionen in dem bestimmten Flugzeitbereich proportional zu Ionen $(m/z)^{1/2}$ durchlassen. Folglich wird der gewählte Ionen- m/z -Bereich mit der IMS-Trennzeit t_j korreliert, um eine bestimmte Klasse von Verbindungen zu trennen, oder einem bestimmten Ladungszustand, um auf diese Weise chemisches Rauschen im Falle von mehrfach geladenen Analytionen zu reduzieren (wie Peptide mit Elektrospray-Ionenquelle).

Multidimensionale Trennungen

[0094] Wie oben erwähnt, erlaubt das Tandem von IMS mit häufig gepulsten MR-TOF eine sehr sensitive und hoch parallele Analyse mit sehr schneller Zeitskala, die auch mit schnell trennender Chromatografie, wie GCxGC und CE, oder mit schneller Oberflächenbildgebung kompatibel ist. Dann wird das Tandem praktisch für Tandems höherer Ordnung geeignet, bei denen noch zusätzliche Trennstufen eingesetzt werden, die auch als Dimensionen analytischer Trennung bezeichnet werden können. Die oben beschriebenen Verfahren stellen mehrere Beispiele für eine umfassende Analyse in mehreren orthogonalen analytischen Dimensionen dar. „Umfassend“ (comprehensive) bedeutet, dass die Analyse in verschachtelten Zeitskalen auftritt (d. h. eine Trennung beeinflusst das Timing und die Auflösung einer anderen Trennung nicht); den Analyt zeitlich trennt und einen sequentiell getrennten Analyt oder einen Ionenfluss bildet, der keine Verluste von Analyt oder Analytionen verursacht; und mit maximaler chromatografischer Geschwindigkeit auftritt. „Orthogonal“ bedeutet, dass Trennungen nicht völlig korreliert sind und zueinander komplementäre Informationen geben. Es wird erwartet, dass eine mehrdimensionale Trennung Interferenzen zwischen Analytspezies reduziert (die anfänglich als komplexe Gemische injiziert wurden), um Erkennungsgrenzen zu senken und Spezifität und Zuverlässigkeit der Identifikation zu verbessern.

[0095] Zum Beispiel, **Fig. 5** beschreibt die umfassende Analyse in den folgenden vier orthogonalen analytischen Dimensionen: (i) GC1; (ii) GC2; (iii) Ionenmobilität; und (iv) Ionisierungsspezifität durch verschiedene Ionisierungsmethoden mit Polaritäts-umschaltung.

[0096] **Fig. 6** beschreibt die umfassende Analyse in den folgenden fünf orthogonalen analytischen Dimensionen: (i) GC1; (ii) GC2; (iii) IMS; (iv) M/z ; und (v) dM (siehe Beschreibung von **Fig. 6**). Die Zahl der Dimensionen kann weiter erhöht werden, indem mehrere und schnell schaltende Ionisierungsmoden (vi -te Dimension) und quelleninterne Fragmentierung (vii -te Dimension) benutzt werden.

[0097] Fig. 7 beschreibt ein Beispiel für die umfassende Analyse in den folgenden sieben orthogonalen analytischen Dimensionen: (i) GC1; (ii) GC2; (iii) IMS von Stammionen; (v) m/z von Stammionen (in CID-Spektren gewonnen); (vi) M/z von Fragmenten; und (vii) dM von Fragmentationen. Die Zahl der Dimensionen kann durch Anwendung von Mehrmoden-Ionisierung erhöht werden.

[0098] In einem bestimmten Verfahren umfasst, selbst wenn keine IMS-Trennung angewandt wird, die umfassende Analyse immer noch die folgenden fünf orthogonalen analytischen Dimensionen: (i) GC1; (ii) GC2; (iii) M/z ; und (iv) dM . Die fünfte analytische Dimension ist eine Mehrmoden-Ionisierung.

[0099] Es wird erwartet, dass das hier vorgeschlagene Verfahren von schnellem IMS (kompromisslose (not-compromising) Raumladungskapazität von Ionengatter und IMS) in Kombination mit schnellem und kompromisslosem MR-TOF (d. h. ohne Kompromisse in Bezug auf Sensitivität, Auflösung und Geschwindigkeit) die wahre Fähigkeit zum Implementieren dieser mehrdimensionalen Trennungen auf praktische Weise in Zeitskalen von herkömmlichen chromatografischen Trennungen bringen wird. Das vorgeschlagene Verfahren von überlappten schnell codierenden Pulsungs- und mehreren Tandem-Stufen (mit vergleichbaren Trennzeitskalen) erlaubt die genannte mehrdimensionale Analyse mit kompromissloser Leistung und hohem/r Durchsatz und Geschwindigkeit. Somit schlägt der Erfinder einen Satz von Lösungen vor, die mit den beschriebenen neuen Verfahren zur umfassenden Analyse in mehreren analytischen Dimensionen praktisch umgesetzt werden können, die wenigstens vier Dimensionen der Gruppen umfassen: (i) Gaschromatografie-GC1; (ii) zweite und zeitlich verschachtelte Gaschromatografie-GC2; (iii) weiche Mehrmoden-Ionisierung mit Polaritätsumschaltung wie PI, CI oder GD; (iv) schnell umschaltende quelleninterne Fragmentierung is-CID; (v) Ionenmobilitätstrennung-IMS; (vi) Ionenfragmentierung hinter IMS; (vii) massenspektroskopische Messungen von integrierter Masse- m/z ; (viii) genaue Massemessungen mit Extraktion von Massedefekt und von Elementarzusammensetzung- dM .

[0100] 3D und 4D AM-K-RT Tag: Kombinierte Informationen über Elementarzusammensetzung (oder wenigstens genaue Masse), über Ionenmobilität und über den Retentionszeitindex in Chromatografie (LC, CE, GC oder GCxGC) können als eindeutige mehrdimensionale Markierung (tag) zum Identifizieren bekannter Verbindungen dienen. Die Identifikation kann den Schritt des theoretischen Berechnens von Mobilität und Retentionszeit umfassen. Sie ist eventuell noch zuverlässiger als das Akkumulieren von Versuchsdatenbanken. Dasselbe Tandem kann für Pseudo-MS-MS-Versuche benutzt werden, von denen erwartet wird, dass sie die Verbindung durch MS-

MS-Spektren (oder EI-Spektren bei Verwendung einer EI-Ionenquelle) verifizieren und gleichzeitig Mobilität und Retentionsindex von Verbindungen messen und so die AM-K-RT-Datenbank füllen. In späteren Analysen wird die Datenbank für eine Hochdurchsatz-Identifikation von komplexen Mischungen benutzt.

[0101] Isomere: Isomereninformationen sind für eine Probencharakterisierung (besonders wenn Isomere strukturell sind) und zum Ermitteln der isomersensitiven chemischen Reaktivität wichtig. Die umfassenden Isomereninformation wurde in Massenspektrometrie hauptsächlich aufgrund der niedrigen Durchsatz- und Trennungskapazität der verwendeten Instrumente selten erfasst.

[0102] Fig. 9 präsentiert die Trennung von Isomeren für eine Dieselprobe anhand von GCxGC MR TOF mit fotochemischer Ionisierung. Die Zahl der Punkte entspricht der Anzahl von Isomeren in der NIST-Datenbank. Die Figur zeigt GCxGC-Punkte für verschiedene Elementarzusammensetzungen von Kohlenwasserstoffen einer bestimmten Homologieserie, die sich durch die CH_2 -Gruppe unterscheidet. Mehrere Punkte sind noch nicht völlig getrennt. Es wird erwartet, dass die zusätzliche IMS-Trennung die Trennungskapazität der Analyse erhöhen würde.

[0103] Fig. 10 gibt ein Beispiel für eine kombinierte Trennleistung. Dieselbe Rohölprobe wie in Fig. 9 wurde in einem einzigen GC getrennt und mit fotochemischer Ionisierung ionisiert. Massenspektren wurden mit MR-TOF mit einer Auflösung von etwa 60.000 erfasst. Zwei isomere Verbindungen mit 1 mDa Differenz wurden zeitlich mit GC getrennt, wie in der oberen Kurve zu sehen ist, die in Achsen von Retentionszeit (RT) und genauer Masse (m/z) geplottet ist. Masse-Peak-Zentroide wurden einmal pro Sekunde aufgezeichnet und mit einer zeitlichen Auflösung von 0,1 sec getrackt. Die Summe dieser Zentroid-Spektren bildet ein Histogramm, das unten dargestellt ist. Aufgrund der kombinierten Trennung wurden die isobarischen Ionen mit integrierter Masse $m/z = 213$ und 1 mDa Differenz Baseline-getrennt. Dies wäre unmöglich, wenn man summierte Profilspektren von MS allein (ohne GC-Trennung) wie in der unteren Kurve gezeigt betrachten würde, da Peak-Profile eine Breite von 3 mDa haben.

Verlustloses FAIMS

[0104] Mit Bezug auf Fig. 11, der Vorteil des schnellen und sensitiven Tandems von IMS mit häufig gepulstem MR-TOF erlaubt die Variation von IMS-TOF-Einstellungen und erlaubt eine praktische Implementation eines weiteren neuen Verfahrens der Ionenmobilitätsanalyse-, differentiale Ionenmobilität ohne Ionenverluste. In der differentiellen Ionenmobilität (FAIMS) des Standes der Technik wurden Ionen

im Raum getrennt, wobei eine Komponente durchgelassen wurde, während andere Komponenten zurückgewiesen wurden. Das Experiment erforderte Minuten zum Scannen des FAIMS-Spektrums, teilweise aufgrund der langsamen FAIMS-Trennung bei atmosphärischem Druck und teilweise aufgrund von signifikanten Ionenverlusten mit der Notwendigkeit, eine erwünschte Ionenstatistik zu sammeln. Die Erfindung schlägt das Kombinieren mehrerer IMS-Versuche mit unterschiedlichen elektrischen Feldstärken vor, um die Ionenmobilitätsdifferenz bei einem starken elektrischen Feld aufzuzeigen (das gewöhnlich Ionenbewegungen bei dynamischen Gasgeschwindigkeiten oder höher entspricht). Vorzugsweise wird die IMS-Zelle dann mit leichtem Gas, wie Helium oder Stickstoff, gefüllt, so dass eine schnelle Ionenbewegung (über der gasdynamischen Geschwindigkeit) keine Ionenfragmentierung verursacht. Insbesondere wird erwartet, dass Messungen gleichzeitig sowohl Mobilitäts- als auch differentiale Mobilitätsmesswerte bieten, wieder ohne Ionenverluste, d. h. auf hoch parallele Weise.

[0105] Wieder mit Bezug auf **Fig. 11**, die IMS-Zelle ist vorzugsweise auf etwa 1–3 m verlängert, um eine Ionenmobilitätszeit von wenigstens 1 ms bei hohen Ionengeschwindigkeiten (1000–3000 m/s) beizubehalten, die zum präzisen Verfolgen von IMS-Profilen mit häufig pulsierendem MR-TOF nötig ist. Um eine praktische Lösung zu bieten, wird eine neue verlängerte IMS-Zelle **112** vorgeschlagen. Die IMS-Zelle ist entlang der MR-TOF-Kammer **113** gefaltet und mehrere gerade IMS-Segmente **114** sind über gekrümmte Hochfrequenzleiter **115** gekoppelt. In **Graph 116** gezeigte Simulationen bestätigen, dass gekrümmte Abschnitte keine zusätzliche Zeitstreuung wegen RF-Kanalkrümmung einführen. Vorzugsweise könnten mehrere gekrümmte Kanäle als ein Array von RF-Ionenleitern angeordnet werden, um eine volle Raumladung über das gesamte IMS beizubehalten. Das neue IMS-Spektrometer unterscheidet sich merklich von früheren Anordnungen, wo eine gerade und lange IMS-Kammer (zuweilen 1–2 m lang) orthogonal zur Massenspektrometerkammer orientiert wurde und so einen großen Laborbereich einnahm.

[0106] Mit Bezug auf **Fig. 12**, die verlängerte IMS-Zelle kann in zwei- oder dreidimensional gefalteten Hochfrequenzleiter angeordnet werden. Die Anordnung nutzt die oben erwähnte Erkenntnis des RF-Verzögerungseffekts. Der Deutlichkeit halber, im Gegensatz zu der im Stand der Technik vorherrschenden Meinung streuen die RF-Felder die IMS-Peaks zeitlich nicht, sondern verzögern stattdessen die Ionenausbreitung im Vergleich zu anderen IMS-Bereichen mit einem kleineren oder Null-RF-Feld. So könnten RF-Ionenleiter kompromisslos in Bezug auf die IMS-Auflösung konstruiert werden. Die Ausgestaltungen **121** und **122** zeigen ein Beispiel für eine schlangenförmig gefaltete IMS-Zelle, die entwe-

der mit resistiven Filmen in der Ausgestaltung **121** oder mit leitenden Segmenten in der Ausgestaltung **122** ausgebildet ist. Der RF-Kanal ist mit zwei ausgerichteten Boards **123**, **124** und **125**, **126** für zwei Ausgestaltungen ausgebildet. Die Boards können PC-Boards oder Boards unter Verwendung von antistatischen Kunststoffen, wie Semitron, sein. Alternativ kann ein segmentierter Leiter mit gestanzten Elektroden mit Montagepins ausgebildet werden.

[0107] Nun mit Bezug auf **Fig. 13**, die Ausgestaltungen **131** und **132** zeigen Beispiele für 3D-gefaltete IMS, wobei unterschiedliche planare Schichten entweder zum Erweitern der Ladung insgesamt oder zum Verlängern des IMS wie in der Ausgestaltung **132** dienen können. Eine praktischere Anordnung **133** des verlängerten IMS kann in einem spiralförmigen RF-Kanal ausgebildet sein, der mit resistiven Streifen oder mit leitenden Segmenten ausgebildet ist, die über eine Widerstandskette gespeist werden. Das IMS mit axialem DC-Feld und mit radialem RF-Einschluss wird vorzugsweise mit RF-Generatoren mit mehreren Sekundärspulen und mit DC-Potentialen über zentrale Abgriffe gespeist, so dass jede RF-Phase in beide Enden der Widerstandskette über wenigstens zwei sekundäre Spulen gespeist wird und das DC-Signal über sekundäre Spulen übertragen wird. Die elektrische Gesamtkapazität des IMS bei großer IMS-Länge wird zu einem praktischen Anliegen. Für IMS allein wird der Gasdruck vorzugsweise zwischen 1 und 10 mBar eingestellt, was für eine teilweise Dämpfung der RF-Bewegung ausreicht, so dass sowohl RF-Frequenz als auch die Amplitude für den Einsatz praktischer RF-Generatoren mit begrenzter Leistung niedrig gehalten werden kann (allgemein auf oder um 1 MHz und 200 V o-p). Bei FAIMS oder kombiniertem IMS-FAIMS muss der Gasdruck unter 1 mBar und vorzugsweise unter 0,1 mBar liegen. Dann sollten die RF-Generatoren für eine höhere Leistung konzipiert werden und können einen ICP-Generator mit hochleistenden RF-Verstärkern oder Vakuumröhren verwenden.

Kostenarme IMS-MS-Tandems

[0108] Die oben beschriebenen Tandems mit Mobilitätsseparator belasten Multiinstrumentensysteme: sie erfordern die Konstruktion von Fallenarrays, weite (wide bore) IMS-Zellen mit großer elektrischer Kapazität und einen stressdynamischen Bereich und Lebensdauer des TOF-Detektors. Es gibt zwar erkennbare Lösungen für solche technischen Probleme, aber die Erfindung stellt doch eine kostenarme Alternative bereit, die für den derzeitigen Instrumentierungsstand durchführbar ist.

[0109] Mit Bezug auf **Fig. 14**, umfasst das Verfahren der kostenarmen Tandem-Analyse die folgenden Schritte: (a) Ionisieren eines Gemischs von Analytmolekülen in einer Ionenquelle – mit oder ohne

Online-Chromatografietrennung; (b) Filtern eines Ionenflusses entweder mit Mobilitäts- oder differentialen Mobilitätsspektrometer, um jeweils eine getrennte ionische Fraktion durchzulassen; (c) Entclustern oder Fragmentieren der genannten getrennten ionischen Fraktion; und (d) Analysieren der genannten entclusterten oder fragmentierten Ionenfraktion in einem multireflektierenden Flugzeit-Massenspektrometer (MR-TOF) mit codierter häufiger Pulsung, um ionische Verluste im Mobilitätsfilterschritt zu kompensieren.

[0110] Es folgt eine beispielhafte Implementation mit typischen Zahlen. Eine Probe, z. B. eine Probe zur klinischen Analyse, z. B. zum Erkennen eines Hormonspiegels, wird offline entsalzt und elektroggesprüht, z. B. mit einer Strömungsrate von etwa 10 $\mu\text{l}/\text{min}$. Der Ionenfluss enthält Targetanalytionen in Spurenmenegen (typischerweise allgemein auf oder zwischen etwa 1 und 10 nM), zahlreiche Matrixionen und Ionen von chemischem Rauschen, die in ESI unvermeidlich sind und bekanntlich von nicht kovalenten Komplexen gebildet werden. Eine direkte Analyse durch MR-TOF mit häufiger codierter Pulsung kann aus mehreren Gründen problematisch sein, wobei der Hauptgrund in einer starken Interferenz zwischen Spurenanalytsignal, Matrix und chemischem Rauschen besteht. Das chemische Rauschen würde den dynamischen Analysebereich auf vier Größenordnungen begrenzen, selbst bei häufiger MR-TOF Pulsung und einer Auflösung von $R = 100.000$ von MR-TOF. Entclustern oder Fragmentieren des chemischen Rauschens würde nicht helfen, da nicht alle kovalenten Komplexe von chemischem Rauschen größtmäßig verschoben würden, sondern weiter den gesamten nützlichen Massebereich in MR-TOF einnehmen würden.

[0111] Das neue Verfahren schlägt die Filterung des Ionenflusses mit einem beliebigen bekannten Ionenmobilitäts- oder differentialen Mobilitätsfilter, so dass jeweils eine Fraktion durchgelassen wird, und entweder Entclustern oder Fragmentieren der gewählten Fraktion vor. Zum Beispiel, der DMA-Analysator (der ein gekreuztes DC-Feld und einen Gasstrahl zur Mobilitätsfilterung benutzt), der bekanntlich Mobilitätsfilterung allgemein auf oder zwischen etwa 50 und 100 Auflösung mit allgemein auf oder zwischen 50–100fachen Duty Cycle, Ionenverluste aufgrund der Filtrierung und etwa 2fache räumliche Ionenverluste bietet. Eine nachfolgende Fragmentierung kann entweder in der stromabwärtigen Schnittstelle (isCID) oder in einer CID-Zelle angeordnet werden. Da bereits ein schmaler Massenbereich gewählt wurde, wird erwartet, dass sich das chemische Rauschen fragmentiert und im m/z -Bereich im Vergleich zu Analytionen verschiebt. Auch wird erwartet, dass die Spektralpopulation weitaus niedriger ist (im Vergleich zum unfiltrierten anfänglichen Ionenfluss), was schließlich eine effektive Anwendung der häufigen codierten Pul-

sierung des MR-TOF auf der Endfrequenz zulässt, aber drastisch an Sensitivität einspart und Ionenverluste im Mobilitätsfilterschritt kompensiert. Bei einer typischen Frequenz des OA-Betriebs (allgemein auf oder um 100–300 kHz) wird das Signal allgemein um etwa das 100–300fache verbessert, d. h. es erfolgt eine volle Kompensation von Ionenverlusten im Mobilitätsfilterschritt, während gleichzeitig genaue Massmessungen (die durch schmale Isobare weniger beeinflusst werden), eine durch Mobilitätsmessung unterstützte zuverlässige Identifikation bereitgestellt wird; die Fähigkeit von MS-MS-Messungen wurde im Abschnitt „All-Mass-MS-MS“ beschrieben. Gleichzeitig scheint es andere analytische Vorteile und Sensitivitätseinsparungen zu geben. Erstens, die Mobilitätstrennung erlaubt es, Standardmittel für den Schnittstellenschutz mit assoziierten Ionenverlusten wegzulassen. Zweitens, die Probe wird mit einer weitaus geringeren Strömungsrate injiziert, was Sensitivität pro injizierte Menge einspart, da ESI die konzentrationssensitive Ionenquelle ist. Bei niedrigeren Strömungsraten bietet dieselbe Probenmenge ein Signal derselben Intensität für eine weitaus längere Zeit als bei einer Injektion über LC mit weitaus höheren Strömungen. So beeinflussen Duty Cycle-Verluste der Mobilitätsfilterung die Sensitivität im Vergleich zur LC-MS-Analyse nicht wirklich.

[0112] Das vorgeschlagene Verfahren nutzt die folgenden Erkenntnisse: (a) Ionenverluste bei Ionenmobilitätsfilterung werden durch einen hohen Wirkungsgrad von häufiger codierter Pulsung in MR-TOF kompensiert; (b) gleichzeitig verbessert die Kombination von Mobilitätsfilterung und Ionenentclustern oder -fragmentierung das Verhältnis von Signal zu chemischem Hintergrund drastisch, das sonst den Wirkungsgrad der häufigen Pulsung in MR-TOF begrenzen würde; (c) Ionenmobilitätsfilterung erlaubt die Reduzierung von Ionenverlusten in der Schnittstelle gewöhnlich mit Mitteln zum Schützen gegen Kontamination, die nun zusammen mit den assoziierten Ionenverlusten eliminiert werden könnten; und (d) in Fällen von moderater Probenkomplexität könnte die vorgelagerte chromatografische Trennung durch die Mobilitätstrennung ersetzt werden, wodurch die Gesamtanalyse beschleunigt, die Trennung reproduzierbarer und die Probeninjektionsströmungsrate reduziert wird, um Probenmenge zu sparen. Zum Beispiel, LC kann durch ein Mobilitätsfilter ersetzt und die Probe mit einer 10–100 Mal geringeren Strömungsrate injiziert werden, wodurch die Zeitdauer des Signals derselben Intensität verlängert wird.

[0113] Das Verfahren ist auf eine Reihe verschiedener bekannter Mobilitäts- und differentialer Mobilitätsseparatoren anwendbar, z. B.: (i) differentiale Ionenmobilitätstrennung in einem schmalen Elektrodenspalt mit transversalem asymmetrischem Hochfrequenzfeld in Kombination mit einer transversalem justierbarem DC-Vorspannung (FAIMS); (ii) Ionen-

mobilitätstrennung durch axiales DC-Feld im transversalen Gasfluss (DMA); (iii) Ionenmobilitätstrennung in einem transversalen modulierten elektrostatischen Feld in einem axialen DC-Feld und schwachem axialem Gasfluss (TM-IMS); (iv) Ionenmobilitätstrennung in einer atmosphärischen oder nahezu atmosphärischen linearen Mobilitätszelle mit axialem DC-Feld und Bildung von kurzen Ionenpaketen durch Tyndall-Gatter (IMS); (v) eine Wanderwellen-Ionenmobilitätstrennung (T-Wave); (vi) Ionenmobilitätstrennung durch sich bewegende Segmente von gleichförmigem axialem Feld (Overtone IMS); und (vii) Mobilitätstrennung mit axialem Gasstrahl entgegengesetzt zum DC-Feld.

[0114] Das kostenarme Hochdurchsatz-Tandem von Ionenmobilitäts- und Massenspektrometer wird für mehrere ambiente Ionisierungsverfahren wie DART, DESI, ASAP, Papierspray (paper spray), Wassermelonenspray (watermelon spray) usw. durchführbar. Diese Methoden sind durch eine kurze und praktische Probenvorbereitung und durch ein schnelles Screening gekennzeichnet. Diese Methoden erzeugen jedoch zahlreiche Matrixsignale und viel chemisches Rauschen. Eine verbesserte Gesamttrennung im kostenarmen IMS-MR-TOF-Tandem wird wahrscheinlich ausreichen, um die Komponenten mit hoher Spezifität und dynamischem Bereich zu trennen und zu analysieren. Mehrere herkömmliche Ionisierungsverfahren würden profitieren, z. B. ESI, APCI, APPI, EI, PI/GD (oben beschrieben), gasförmiges MALDI usw.

[0115] Schließlich, in Kombination mit Flüssigchromatografie kann das vorgeschlagene kostenarme IMS-MR-TOF die IMS-Stufe mit einer der LC-Zeitskala entsprechenden Geschwindigkeit scannen. Dann sind zwei Methoden erkennbar. Eine ist Hochdurchsatz-IMS-MS-Analyse mit Ionenentclustering hinter IMS. Die andere ist Hochdurchsatz-Pseudo-MS-MS, wobei mobilitätsgetrennte Fraktionen fragmentiert werden (entweder durch isCID oder in der CID-Zelle), Spektren werden mit häufig codiertem MR-TOF aufgezeichnet, Fragmentspektren werden nach ihrer Korrelation mit derselben Mobilitätsfraktion und derselben Retentionszeit (RT) in LC gewonnen, und schließlich werden Verbindungen nach (a) Retentionszeit; (b) Mobilität; (c) genauer Molekülmasse; und (d) Fragmentspektren entsprechend einer Bibliothek identifiziert.

[0116] Die vorliegende Erfindung wurde zwar mit Bezug auf bevorzugte Ausgestaltungen beschrieben, aber es wird für den Fachmann offensichtlich sein, dass verschiedene Modifikationen an Form und Detail vorgenommen werden können, ohne vom Umfang der vorliegenden Erfindung wie in den beiliegenden Ansprüchen dargelegt abzuweichen.

Patentansprüche

1. Ionenmobilitätsspektrometer, das sequentiell Folgendes umfasst:

eine Ionenquelle, wobei die genannte Quelle mit Gas auf einem Gasdruck allgemein auf oder zwischen etwa 1 mBar und 1 Bar gefüllt ist;
 ein Ionengatter, das von einer Frontkappenelektrode gebildet ist, gefolgt von einem vorderen Gitter und dann von einem hinteren Gitter; wobei die genannten Gitter parallel und in einer mit der Gitterzellengröße vergleichbaren Distanz beabstandet sind;
 einen zwischen die genannten Gittern geschalteten Hochfrequenz-(RF)-Generator;
 ein mit der genannten Kappenelektrode und den Gittern verbundenes umschaltendes oder justierbares DC-Signal;
 einen Ionendrifttraum, der mit Gas auf einem Druck allgemein auf oder zwischen etwa 1 und 30 mBar gefüllt ist; und
 einen Ionendetektor.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Achse der genannten Ionenquelle im Wesentlichen parallel zu den genannten Gittern orientiert ist.

3. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 2, die ferner wenigstens einen RF-Ionenleiter zwischen der genannten Ionenquelle und dem genannten Ionengatter umfasst, wobei der genannte RF-Ionenleiter ein Mitglied der Gruppe aus (i) einem Ionentrichter; (ii) einem RF-Kanal und (iii) einem Multipol-Ionenleiter mit axialem Feld umfasst.

4. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 3, wobei die genannte Quelle Fragmentierungsmittel und Mittel zum Umschalten der genannten Fragmentierung bei in einem zeitlichen Rahmen von chromatografischer Trennung aufweist.

5. Ionenmobilitätsspektrometer, das Folgendes umfasst:
 zwei koaxiale Sätze von Elektroden, äußere und innere, wobei in jedem der genannten Sätze die genannten Elektroden über eine Widerstandskette zum Erzielen eines axialen DC-Gradienten verbunden sind,
 wobei innerhalb von wenigstens einem Satz von Elektroden die genannten Elektroden mit einer wechselnden Hochfrequenzversorgung für radiale Ionenabstoßung verbunden ist; und
 wobei DC-Potentialverteilung zwischen zwei Sätzen derart vorgespannt ist, dass ein radiales DC-Feld bereitgestellt wird, das Ionen gegen die genannte RF-Barriere drückt.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, die ferner wenigstens eine Ionenentransfervorrichtung umfasst von wenigstens aus: (i) einen koaxialen Hochfrequenzionenleiter; (ii) eine koaxiale Hochfrequenzionenfalle vor

dem genannten Mobilitätsspektrometer; (iii) einen konischen Ionenleiter oder einen Ionentrichter mit axialem DC-Feld; und (iv) einen konischen koaxialen Ionenleiter mit axialem DC-Feld mit einem inneren konischen Satz von Elektroden zum Erzielen von radialer DC-Abstoßung; wobei die genannten Vorrichtungen stromaufwärts oder stromabwärts von dem genannten Mobilitätsspektrometer angeordnet sind.

7. Ionenmobilitätsspektrometer, das ein Array von Hochfrequenzionenleitern mit verteiltem axialem DC-Feld umfasst, wobei das genannte Array räumlich entweder als zweidimensionales planares Array oder als koaxial gewickeltes zweidimensionales Array oder als dreidimensionales Array mit mehreren planaren Schichten angeordnet ist.

8. Ionenmobilitätsspektrometer nach Anspruch 7, wobei das genannte Array Leiterplatten mit leitenden Segmenten umfasst, wobei die genannten Segmente durch einen tiefen Schlitz oder durch antistatisches Material getrennt sind.

9. Verfahren zur spektrometrischen Ionenmobilitätsanalyse, das sequentiell die folgenden Schritte umfasst:

Erzeugen von Ionen in einer Ionenquelle, die mit einem Gasdruck allgemein auf oder zwischen etwa 1 mBar und 1 Bar betrieben wird;

Bilden eines lokalen RF-Feldes zwischen dicht beabstandeten parallelen Gittern und dabei Anziehen von Ionen zur RF-Feldregion durch ein DC-Feld, das klein genug ist, um Ionenpenetration durch die Barriere des genannten RF-Feldes zu verhindern und auf diese Weise eine Ionenlokalisierung in lokalen RF-Fallen um Gitterzellen zu bewirken;

Treiben von Ionen durch das genannte RF-Feld mit einem gepulsten Wechsel eines DC-Feldes in der Region des genannten RF-Feldes, um so kurze Ionenpakete zu bilden;

Trennen von Ionen nach ihrer Mobilität in einem elektrostatischen Feld bei einem Gasdruck allgemein auf oder zwischen etwa 1 und 30 mBar; und

Detektieren eines zeitabhängigen Signals auf einem Detektor.

10. Verfahren nach Anspruch 9, das ferner einen Schritt der Analyttrennung mit einem Verfahren aus der folgenden Gruppe umfasst: (i) einem gaschromatografischen Trennverfahren; (ii) einem Verfahren der zweistufigen gaschromatografischen Trennung; (iii) Flüssigchromatografie; und (iv) Kapillarelektrophorese.

11. Verfahren nach den Ansprüchen 9 und 10, wobei der genannte Schritt des Ionisierens ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: (i) Fotoionisierung; (ii) fotochemischer Ionisierung mit einem Dotierungsmittel; (iii) chemischer Ionisierung mit Protonentransferreaktionen; (iv) chemischer Ionisierung

mit Elektronenanlagerungsionisierung; (v) Analytioni-sierung durch konditionierte Produkte einer Glühentladung; (vi) Elektrospray-Ionisierung; (vii) fotochemischer Ionisierung bei atmosphärischem Druck; (viii) chemischer Ionisierung bei atmosphärischem Druck; (ix) Matrix-assistierter Laserdesorption.

12. Verfahren nach den Ansprüchen 9 bis 11, das ferner den Schritt des Schaltens von einem Mitglied der folgenden Gruppe umfasst: (i) zwischen Ionisierungsmethoden; (ii) Ionenpolaritäten; (iii) zwischen Fragmentierung und weichem Ionen-transfer; (iv) zwischen Fragmentierungszuständen.

13. Tandem-Ionenmobilitätsmassenspektrometer, das Folgendes umfasst:

eine gashaltige Ionenquelle;

ein mit dem RF-Signal verbundenes doppeltes Gittergatter oder eine ringförmige Ionenfalle zum Einfangen und gepulsten Übertragen von Ionen bei einem Gasdruck allgemein auf oder zwischen etwa 1 und 100 mBar;

einen Ionenmobilitätsdriftraum hinter dem genannten RF-Gittergatter;

ein multireflektierendes Flugzeit-Massenspektrometer mit orthogonalem Beschleuniger;

einen Signalgenerator, der häufige Startsignale mit codierten ungleichmäßiger Intervallen zum Ansteuern sowohl des IMS-Gatters mit einer mittleren Frequenz allgemein auf oder über 1 kHz als auch des genannten orthogonalen Beschleunigers bei einer mittleren Frequenz allgemein auf oder über 100 kHz, wobei die Puls-String-Dauer mit der IMS-Trennzeit vergleichbar ist; und

ein Datensystem mit einer Erfassungsperiode, die der Dauer der genannten Puls-Strings entspricht und auch IMS-MS-Spektraldecodierung unter Berücksichtigung der codierten Pulsintervalle und von Intensitätsverteilungen in Signalsequenzen bereitstellt.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, die ferner einen sich verjüngenden Ausgangs-IMS-Abschnitt umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: (i) einem Ionentrichter; (ii) einem Ionentrichter mit einem zentralen expandierenden und kontrahierenden Abschnitt; (iii) einem Multipol-Satz, gebildet von Multipol-PCB-Abschnitten; und (iv) einem konvergierenden Ionentrichter, der ferner wenigstens eine Elektrode auf der Achse zum radialen Abstoßen mit dem DC-Feld umfasst.

15. Verfahren zur schnellen Tandem-IMS-TOF-Analyse, das die folgenden Schritte umfasst:

Ionenakkumulation durch RF-Feld vor dem doppelten Gitter oder innerhalb einer ringförmigen Ioneneinfangregion mit RF-Ioneneinschluss;

ein gepulster oder masseabhängiger Ionenausstoß durch einen repetitiven Puls-String mit ungleichmäßigen Intervallen und einer mittleren Frequenz allgemein auf oder über 1 kHz;

nachfolgende Ionenmobilitätstrennung bei einem Gasdruck allgemein auf oder zwischen etwa 1 und 100 mBar;

räumliche Fokussierung des Ionenstroms nach dem genannten Ionenmobilitätstrennschritt;

gepulste orthogonale Ionenbeschleunigung, codiert durch einen repetitiven Puls-String mit ungleichmäßigen Intervallen und auf einer mittleren Frequenz allgemein auf oder über etwa 100 kHz;

Flugzeitanalyse in multireflektierenden elektrostatischen Feldern; und

Decodieren von Informationen über Ionenmobilitätszeit, Ionenmasse und Ionenintensität unter Berücksichtigung der codierten und ungleichmäßigen Pulsintervalle und über Intensitätsverteilung in Signalsequenzen, die derselben m/z-Spezies entsprechen.

16. Verfahren nach Anspruch 15, wobei der genannte Spektraldecodierungsschritt einen mehrdimensionalen Algorithmus zum Analysieren von Datenclustern in einem mehrdimensionalen Raum von chromatografischer Zeit, Ionenmobilitätszeit und Flugzeit in MR-TOF zum Berücksichtigen aller Ionsignale einer bestimmten m/z-Spezies während ihrer chromatografischen und Ionenmobilitätspeaks beim Analysieren von Trennzeitprofilen verwendet.

17. Verfahren nach den Ansprüchen 15 und 16, das ferner einen Ionenfragmentierungs- oder Ionenentfernungsschritt (weiche Fragmentierung) zwischen Ionenmobilitätstrenn- und Flugzeitanalyse-schritten umfasst.

18. Verfahren nach den Ansprüchen 15 bis 17, das ferner einen Schritt des Entfaltens für eine genaue Mobilitätszeitzuordnung und zur Zeitkorrelation zwischen Produktionen umfasst.

19. Verfahren nach den Ansprüchen 15 bis 18, das ferner Masse-Ladung-Abhängigkeit von Zeitverzögerungen zwischen dem Ausgang des Ionenmobilitätsspektrometers und des massenspektrometrischen Detektors berücksichtigt.

20. Verfahren nach den Ansprüchen 15 bis 19, das ferner einen Schritt des Messens von Zentren von Massenspektralpeaks in Elementarspektren und das Umwandeln von Profildaten in Stick-Spektren umfasst.

21. Verfahren nach den Ansprüchen 15 bis 20, das ferner einen Schritt des Aufzeichnens des Detektorsignals in einem Daten-Logging-Format mit dem Stempel der Laborzeit vor Entfaltungs-, Decodierungs- und Mittelwertbildungsschritten umfasst.

22. Verfahren nach den Ansprüchen 15 bis 21, das ferner einen Schritt des Übertragens von Ionen innerhalb eines Zeitfensters mit einer räumlichen Position von einer Ionenreflexion in den genannten mul-

tireflektierenden elektrostatischen Feldern umfasst, wobei das genannte Übertragungszeitfenster mit der gerade übertragenen Mobilitätszeit für eine Mobilitäts-Masse-korrelierte Ionenauswahl justiert wird.

23. Verfahren nach den Ansprüchen 15 bis 22, das ferner einen Schritt der Ionen-m/z-Sequenzumkehr bei einem langsamen rampenförmigen DC-Feldanstieg umfasst, das Ionen auf dem genannten Gatterungsschritt durch die genannte RF-Barriere treibt.

24. Verfahren zur differentiellen Ionenmobilitätsmessung, das die folgenden Schritte umfasst:

Trennen von Ionen in einem Mobilitätsspektrometer mit einem ersten Feldstärkewert entlang dem genannten Mobilitätsspektrometer;

Trennen von Ionen in einem Mobilitätsspektrometer mit einem zweiten Feldstärkewert entlang dem genannten Mobilitätsspektrometer;

Wiederholen der genannten Schritte für mehrere Feldstärken, wobei die genannte Feldstärke zum Variieren der Ionenmobilität ausreicht und wobei das Mobilitätsspektrometer mit Helium oder Wasserstoff gefüllt derart, dass Ionenfragmentierung bei relativ großer Feldstärke vermieden wird, die für nachweisbare Mobilitätsvariationen ausreicht;

Erfassen, während des gesamten Mobilitätstrennzyklus, von Massenspektren mit multireflektierendem Massenspektrometer mit orthogonalem Beschleuniger; wobei der genannte orthogonale Beschleuniger mit einem unregelmäßigen Puls-String angesteuert wird, so dass die Pulsperiode kürzer ist als die Ionenflugzeit in dem genannten Massenspektrometer, und wobei das Intervall zwischen beliebigen Pulspaaren in dem Puls-String einzigartig ist; und

Analysieren von Ergebnissen in wenigstens zwei Dimensionen von Ionenmobilität und differentieller Ionenmobilität.

25. Verfahren zur umfassenden Analyse (ohne Verlust von Analyt oder Signal bei Trennung oder Analyse) in mehreren Analytdimensionen, umfassend eine massenspektrometrische Analyse im multireflektierenden Massenspektrometer mit häufigem codiertem Pulsieren und gleichzeitige Analyse in wenigstens drei analytischen Dimensionen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: (i) Gaschromatografie-GC1 oder Flüssigchromatografie-LC; (ii) zweiter und zeitlich verschachtelter Gaschromatografie-GC2 oder Kapillarelektrophorese; (iii) weicher Multimoden- oder Polaritätsumschalt-Ionisierung wie ESI, APCI, APPI, PI, CI oder GD; (iv) schnell schaltender quelleninterner Fragmentierung is-CID; (v) Ionenmobilitätstrennung-IMS; (vi) Ionenfragmentierung hinter IMS; (vii) Flugzeit-Massenmessungen von integer Masse-m/z; (viii) genauen Massenmessungen mit Extraktion von Massendefekt und Elementarzusammensetzung-dM; und (ix) differentieller Ionenmobilität, erhalten durch wechselnde Feldstärke im kon-

ventionellen Mobilitätsspektrometer, gefüllt mit leichtem Gas-Helium oder Wasserstoff.

26. Verfahren nach Anspruch 25, wobei Stufen der genannten multidimensionalen Analyse mit codierten Puls-Strings mit ungleichmäßigen Intervallen gepulst werden, wobei durchschnittliche Intervalle zwischen Pulsen kürzer sind als Peak-Profile der stromaufwärtigen Trennstufe, wobei das Signal in einem Daten-Logging-Format aufgezeichnet wird, das Laborzeitinformationen konserviert, und wobei Hauptmassenkomponenten für summierte Spektren mit einer Summierzeit berechnet werden, die mit der Peak-Breite einer vorherigen Trennung vergleichbar ist; und wobei Zeitprofile der vorgelagerten Trennung dann mit einer Zeitauflösung rekonstruiert werden, die mit dem genannten durchschnittlichen Intervall zwischen genannten häufigen Pulsen vergleichbar ist.

27. Verfahren zur Tandem-Analyse, das die folgenden Schritte umfasst:

Einfangen von Ionen in einer koaxialen Falle;
gepulste oder masseabhängige Ionenfreisetzung aus der genannten Falle;
Trennen von Ionen im koaxialen Ionenmobilitätsraum mit axialem DC-Feld;
Bereitstellen einer radialen Hochfrequenz-Feldabstoßung auf einer Seite des genannten zylindrischen Mobilitätstrennraums; und
Bereitstellen einer radialen DC-Abstoßung von Ionen zu der genannten Hochfrequenzbarriere.

28. Verfahren nach Anspruch 27 für die Zwecke des Reduzierens von elektrischen Kapazitätseffekten, das ferner einen Schritt des Füllens des genannten Mobilitätsspektrometers mit Gas auf einem Gasdruck allgemein auf oder zwischen etwa 1 und 10 Torr umfasst, um Hochfrequenzbewegungen wenigstens teilweise zu dämpfen; und einen Schritt des Anwendens von RF-Frequenz allgemein auf oder unter etwa 1 MHz und mit einer Amplitude allgemein auf oder unter 200 V null zu Peak.

29. Tandem-Analyseverfahren, das die folgenden Schritte umfasst: (a) Ionisieren eines Gemischs von Analytmolekülen in einer Ionenquelle; (b) Filtern eines Ionenflusses mit einem Mobilitäts- oder differentialen Mobilitätsspektrometer, um jeweils eine getrennte ionische Fraktion durchzulassen; (c) Entclustern oder Fragmentieren der genannten getrennten ionischen Fraktion; und (d) Analysieren des genannten entclusterten oder fragmentierten Ionenflusses in einem multireflektierenden Flugzeit-Massenspektrometer mit codierter häufiger Pulsung.

30. Verfahren nach Anspruch 29, wobei der genannte Mobilitäts- oder differentiale Mobilitätsfilterschritt einen Schritt umfasst, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: (i) differentiale Ionenmobilitätstrennung in einem schmalen Elektroden-

spalt mit transversalem asymmetrischem Hochfrequenzfeld kombiniert mit transversalem justierbarem DC-Bias (FAIMS); (ii) Ionenmobilitätstrennung durch axiales DC-Feld im transversalen Gasfluss (DMA); (iii) Ionenmobilitätstrennung in einem transversalen modulierten elektrostatischen Feld in einem axialen DC-Feld und einem axialen Gasfluss (TM-IMS); (iv) Ionenmobilitätstrennung in einer atmosphärischen oder nahe atmosphärischen linearen Mobilitätszelle im axialen CD-Feld mit Bildung von kurzen Ionenpaketen durch Tyndall-Gatter (IMS); (v) Wanderwellen-Ionenmobilitätstrennung (T-Wave); (vi) Ionenmobilitätstrennung durch sich bewegende Segmente von gleichförmigem axialem Feld (Overtone IMS); und (vii) Mobilitätstrennung mit axialem Gasstrahl entgegengesetzt zum DC-Feld.

31. Verfahren nach den Ansprüchen 29 und 30, wobei der genannte Schritt des Ionisierens einen Schritt aus der folgenden Gruppe umfasst: (i) Ionisieren mit herkömmlichen Methoden, wie ESI, AP-Cl, APPI, PI, gasförmiges MALDI ohne vorgelagerte chromatografische Online-Trennung; (ii) Ionisieren mit herkömmlichen Methoden wie ESI, AP-Cl, APPI, PI, gasförmiges MALDI mit einer vorgelagerten chromatografischen Online-Trennung; (iii) ambiante Ionisierungsverfahren wie DART, DESI, ASAP.

Es folgen 13 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

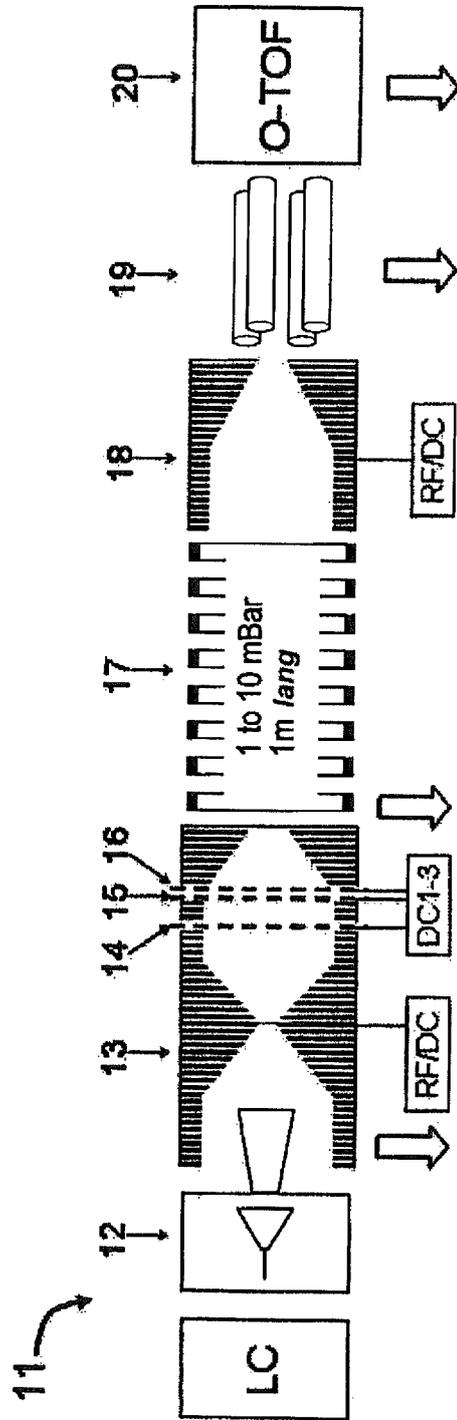


FIG. 1 Stand der Technik

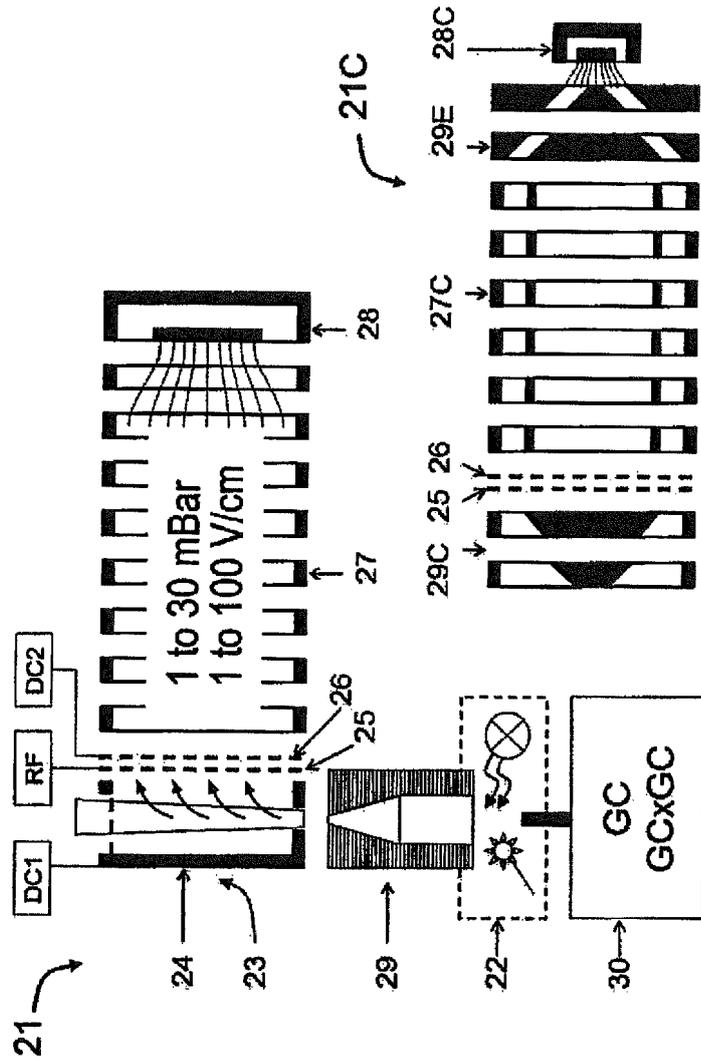


FIG. 2

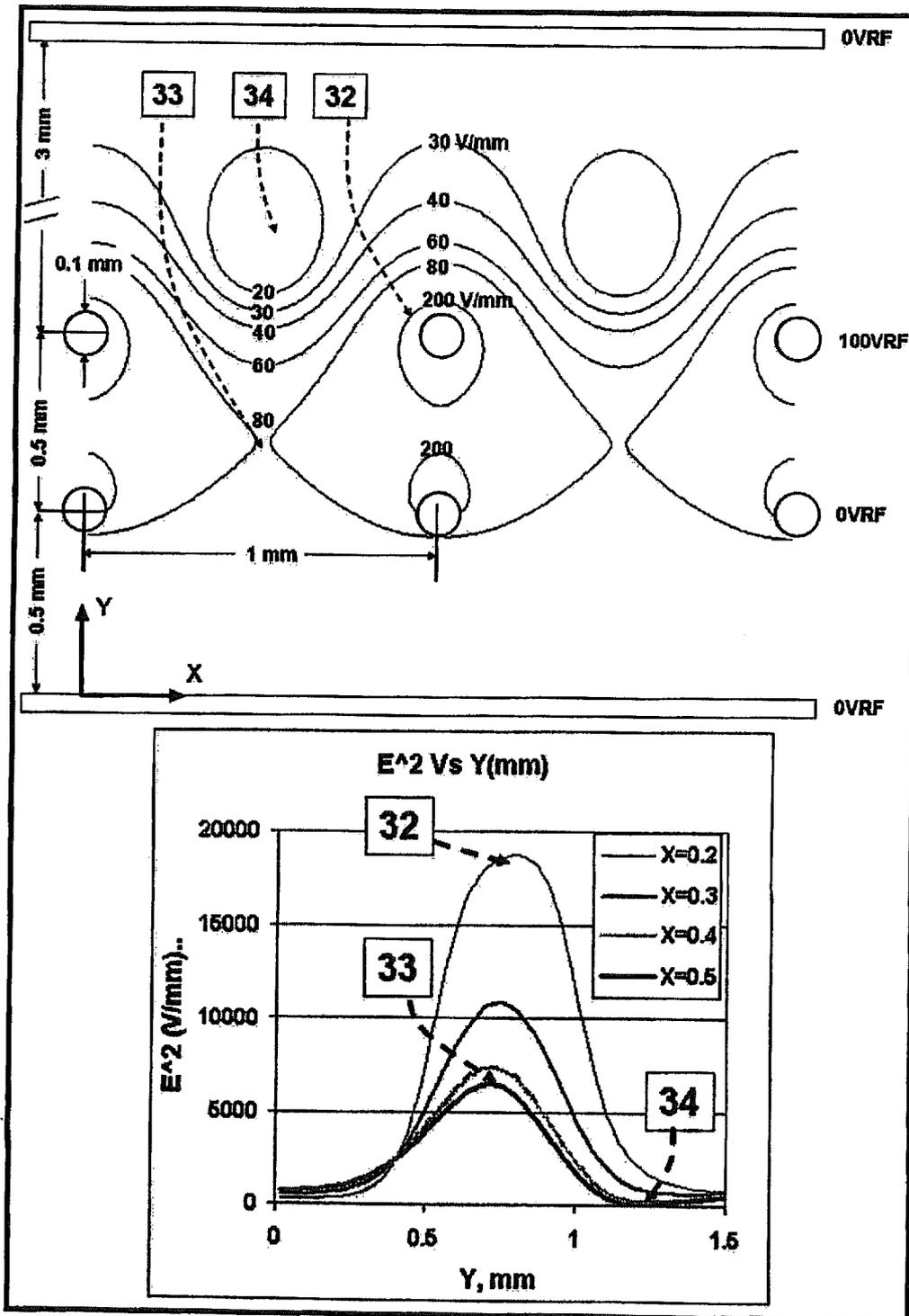


FIG. 3

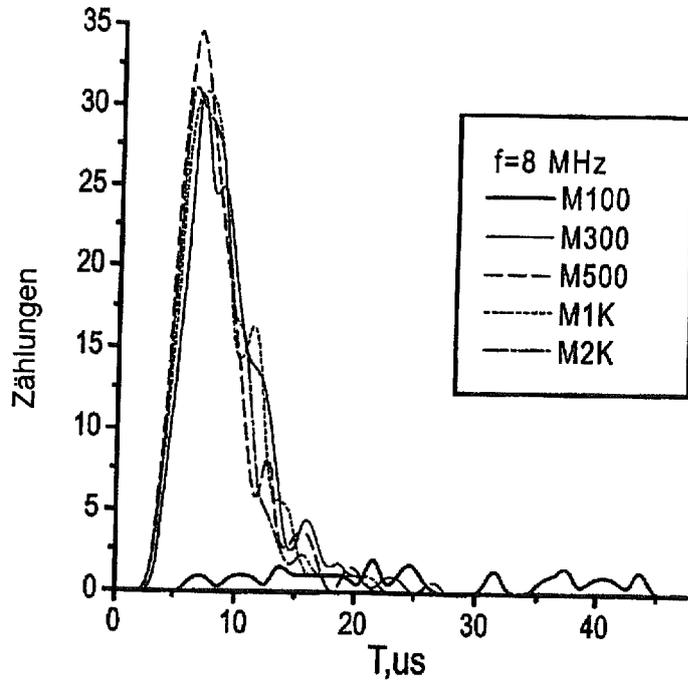


FIG. 4A

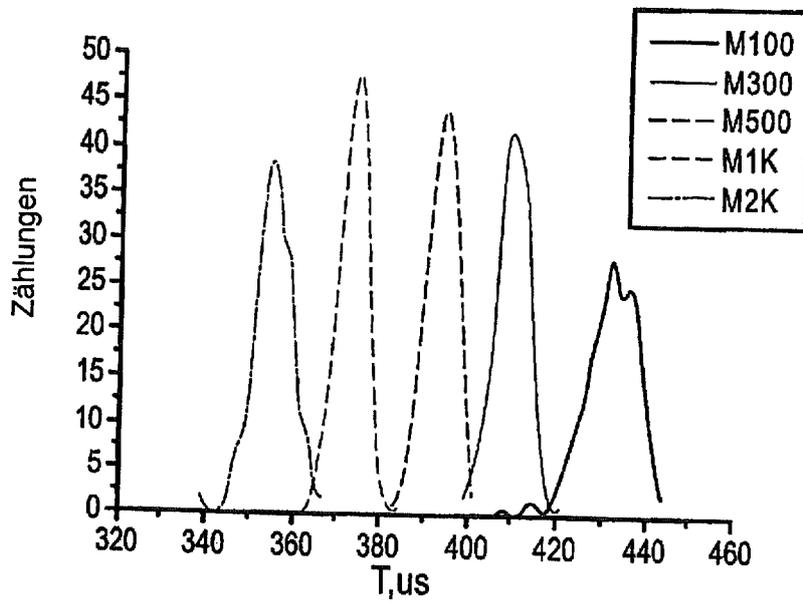


FIG. 4B

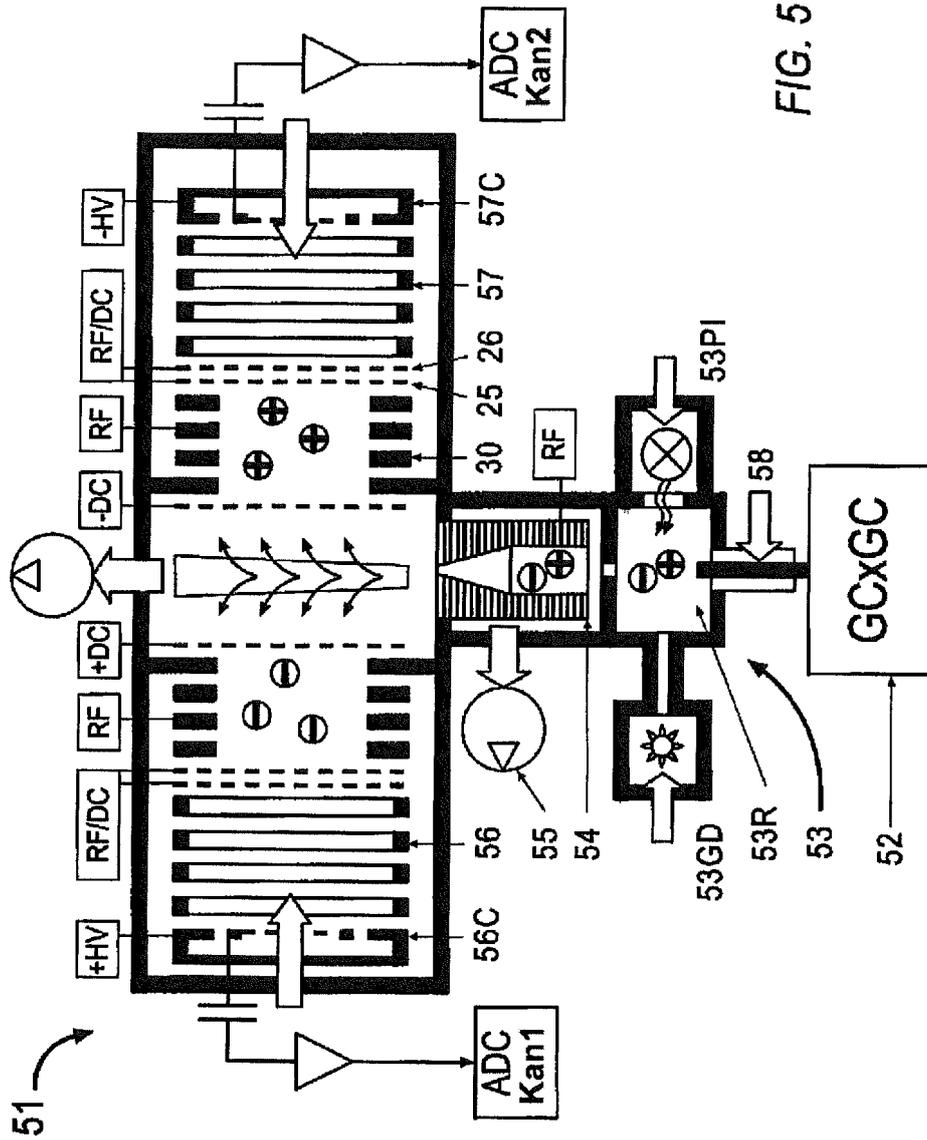


FIG. 5

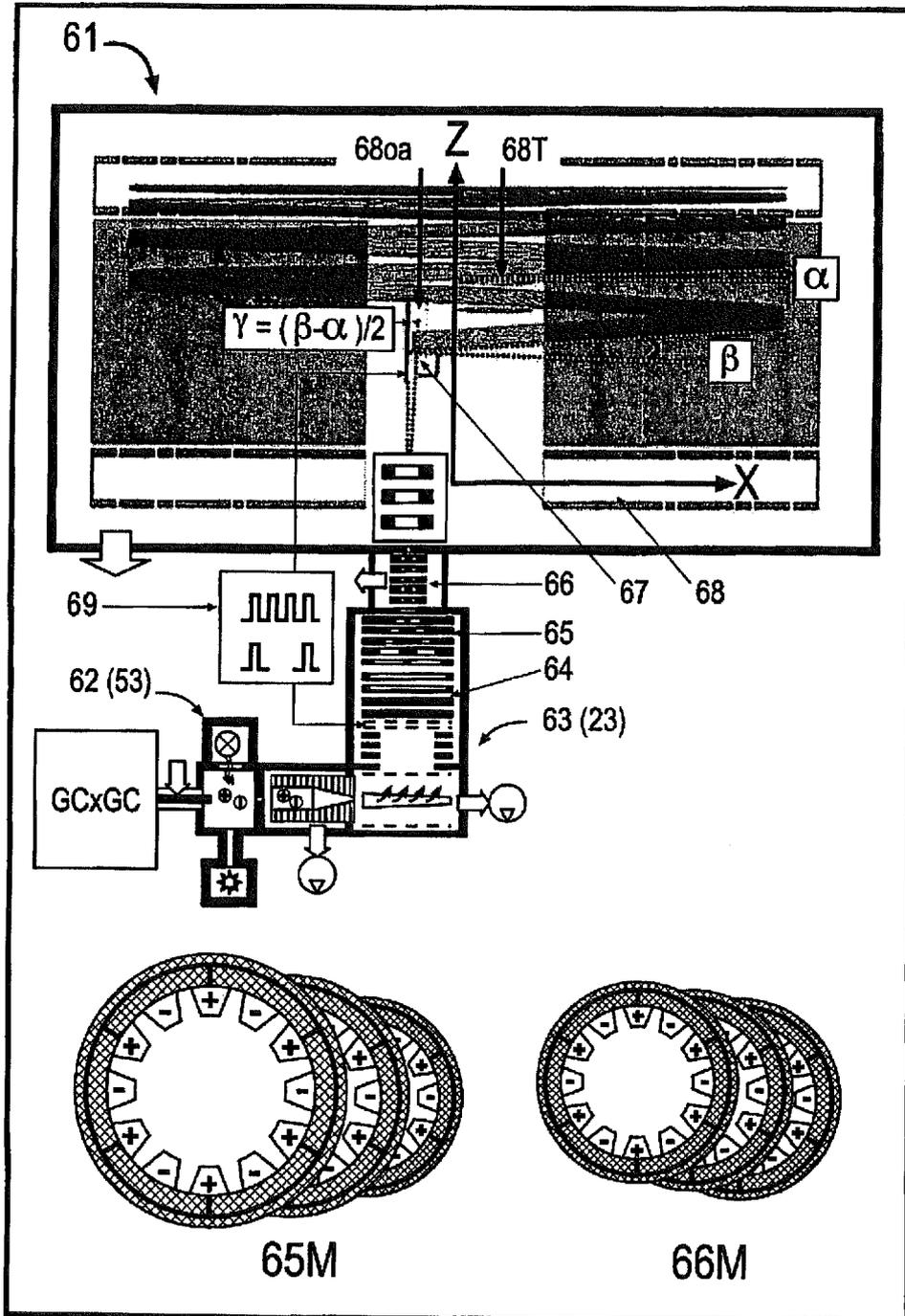


FIG. 6

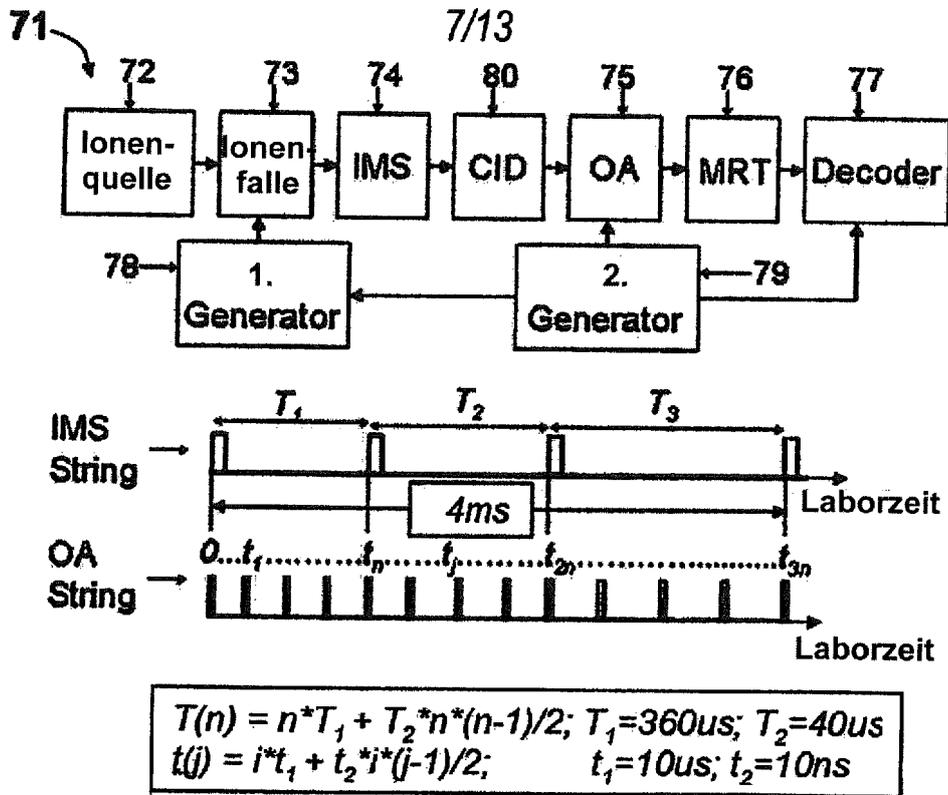


FIG. 7

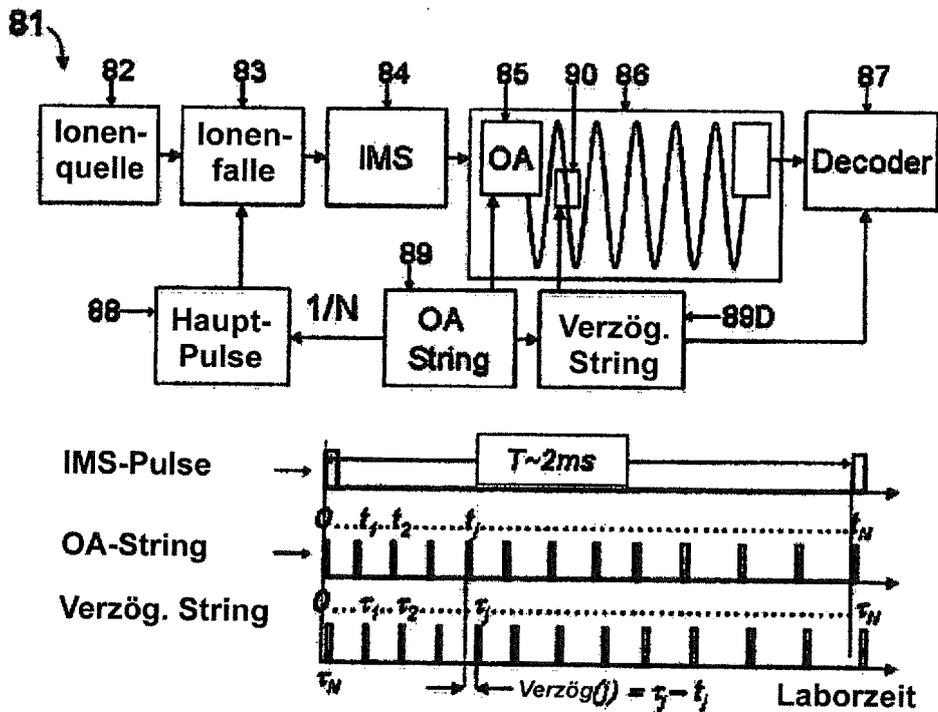


FIG. 8

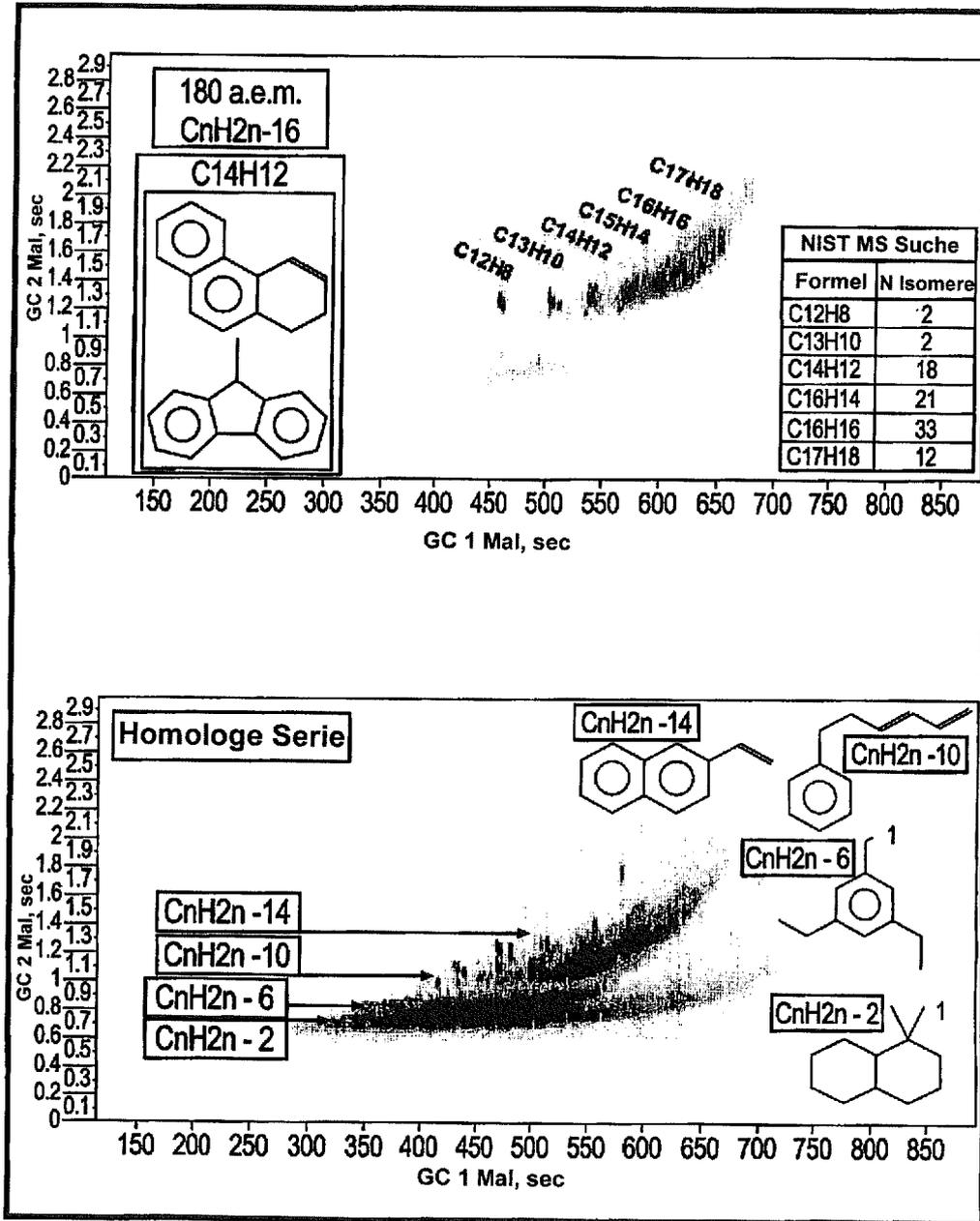


FIG. 9

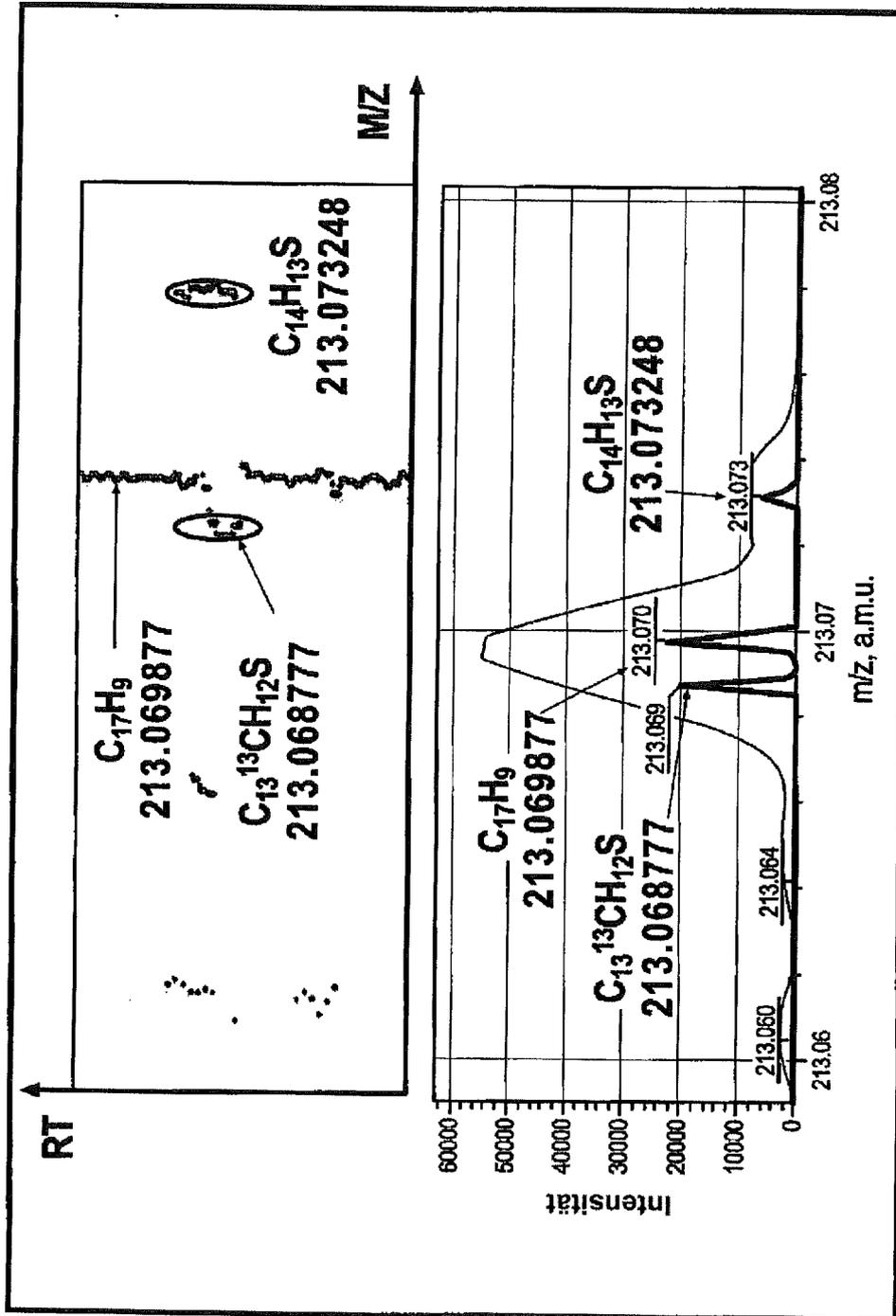


FIG. 10

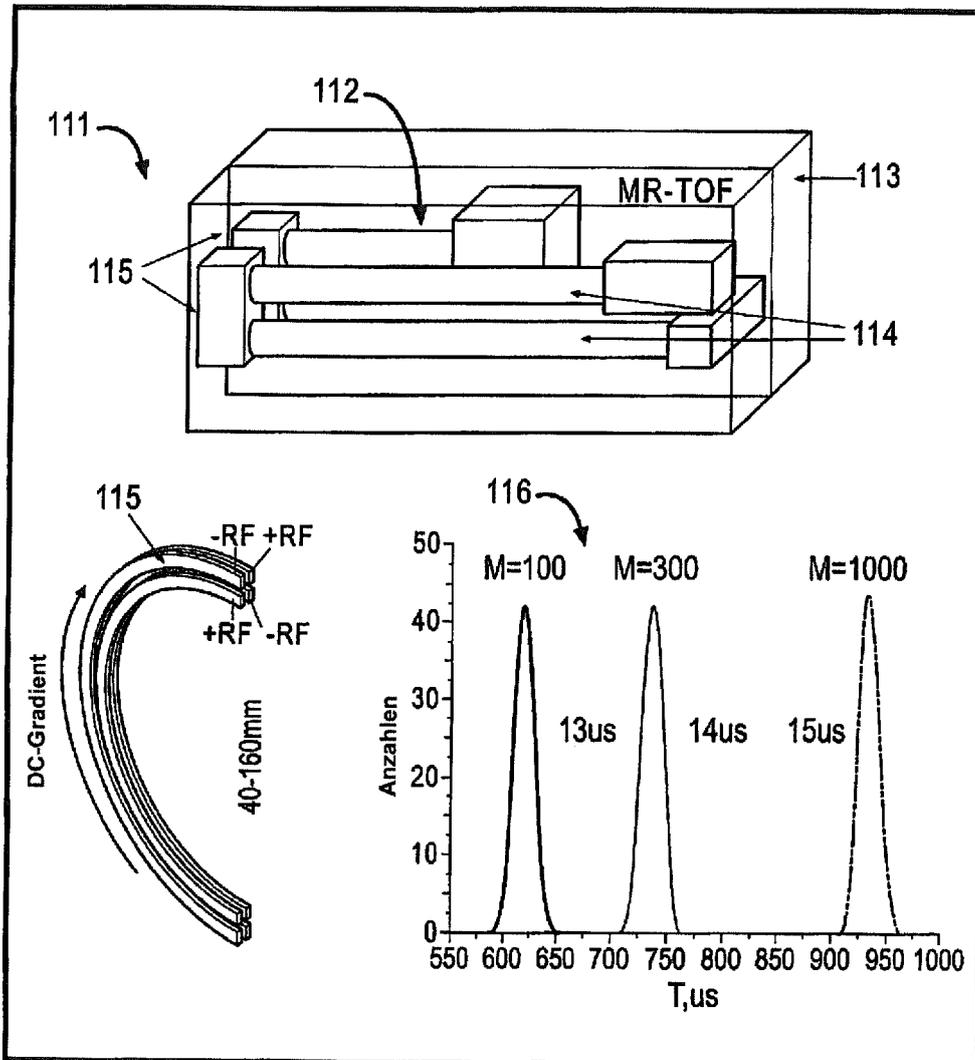


FIG. 11

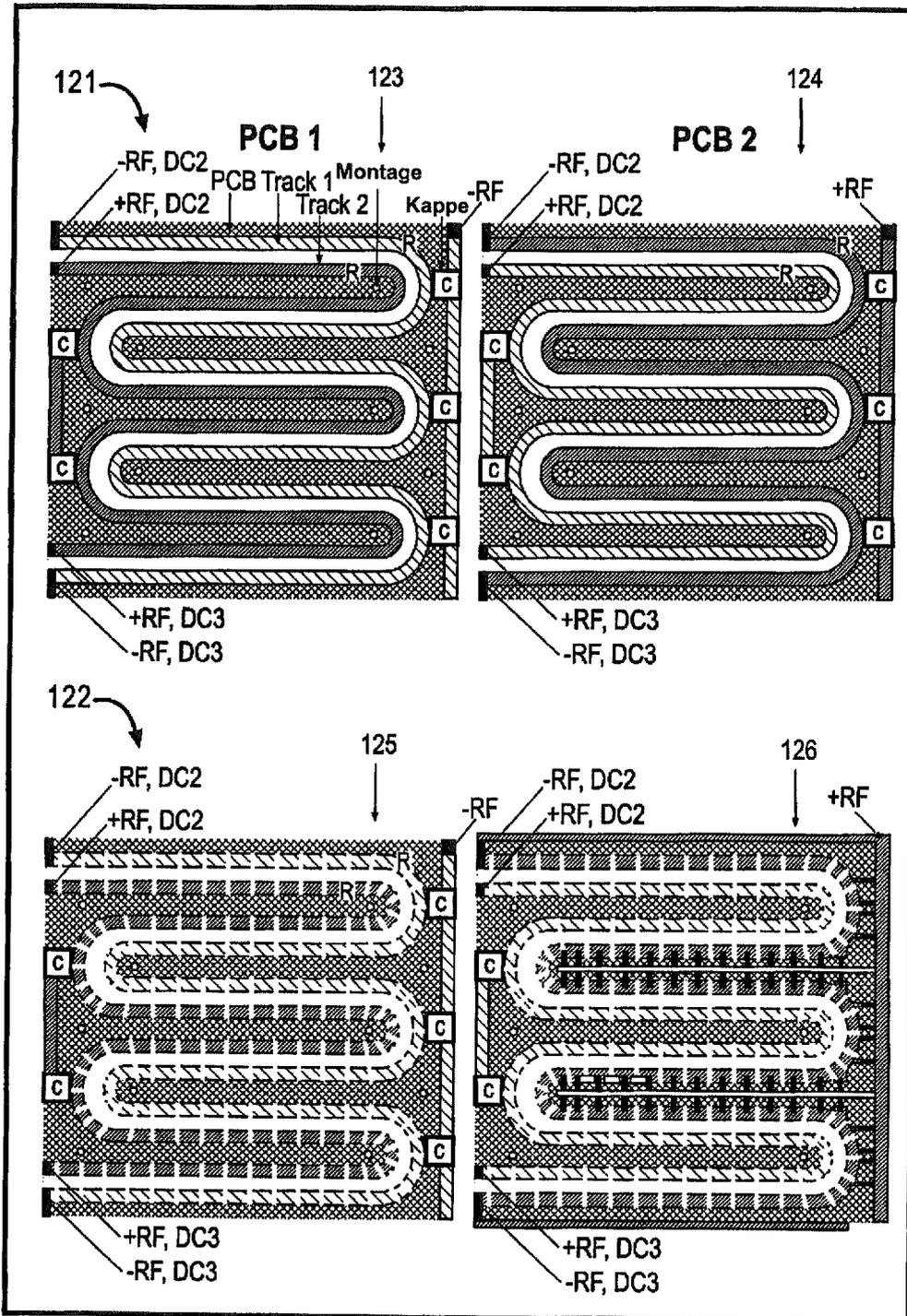


FIG. 12

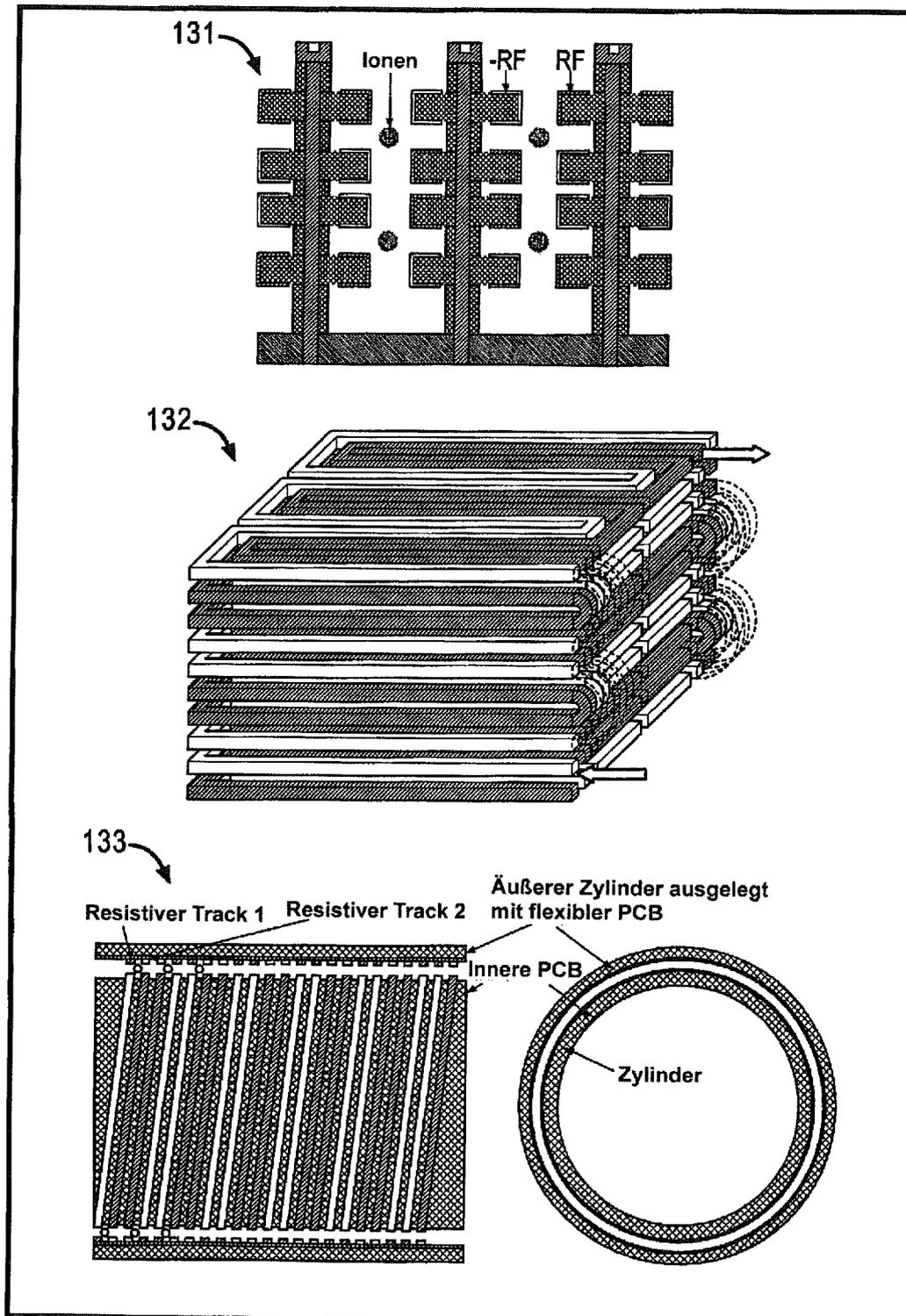


FIG. 13

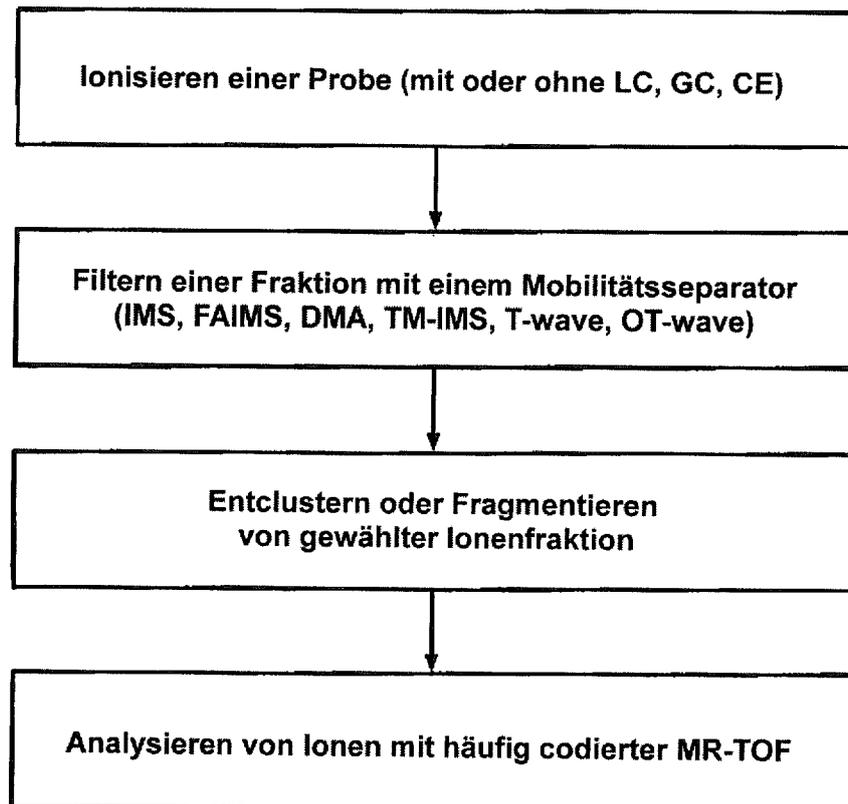


FIG. 14