

Massenspektrometrie

Kontinuierliche flugzeitmassenspektrometrische
Zweikanal detektion von Elektrospray-Ionen**

Oliver Trapp, Joel R. Kimmel, Oh Kyu Yoon,
Ignacio A. Zuleta, Facundo M. Fernandez und
Richard N. Zare*

Die Flugzeitmassenspektrometrie (TOF-MS) ist eine weit verbreitete Technik, die sich durch eine hohe Leistungsfähigkeit zu annehmbaren Kosten auszeichnet. Die TOF-MS wird kontinuierlich weiterentwickelt, und durch Fortschritte im Bereich der Ionenoptik und Ionendetektion ist ihre Massenauflösung und -genauigkeit so verbessert worden, dass sie für die Identifizierung einzelner Komponenten in komplexen Mischungen geeignet ist.^[1] Die hohe Ionentransmission bei TOF-MS und die Fähigkeit, einen hohen Massenbereich ohne zu Scannen abzudecken, ermöglichen hohe Empfindlichkeiten und schnelle Datenerfassungsgeschwindigkeiten. Aufgrund dieser Merkmale scheint TOF-MS eine ideale Methode für schnelle Trennungen von Analyten mit breiter Molekulargewichtsverteilung zu sein.^[2] Solche Anwendungen, die die Trennung von Pharmazeutika, Peptiden oder Proteinen mit nachfolgender Elektrospray-Ionisation einschließen, gewinnen zunehmend an Bedeutung.^[3] Ein Nachteil von TOF-MS ist die gepulste Versuchsführung, die zu einem inhärenten Ionenverlust führt, wenn kontinuierliche Ionenquelle analysiert werden. Eine Minimierung dieser Verluste lässt sich nur auf Kosten eines engeren Massenbereiches und einer potenziell geringeren Massenauflösung durch Kürzung der Flugstrecke erreichen. In der konventionellen TOF-MS werden die Ionenpakete periodisch in den Einlass einer feldfreien Driftkammer gepulst. Um Überlappungen der aufgezeichneten Flugzeiten zu vermeiden, wird das Startpulsintervall länger als die Flugzeit des schwersten Ions gewählt. Ionen, die den Eingang der Flugkammer zwischen diesen Pulsen erreichen, gehen verloren. Daher ist die Effizienz der Ionenextraktion (Auslastzyklus) und der spektralen Aufnahmegeschwindigkeit direkt korreliert mit dem Verhältnis der Start-

pulsdauer zur Dauer zwischen den einzelnen Pulsen. Diese Effizienz nimmt ab, wenn der untersuchte Massenbereich oder der Flugweg vergrößert wird.

Ein idealer Detektor für Trennungen im Kapillar- oder Mikrochipformat sollte eine universelle Detektion, ausreichende spektrale Selektivität und eine hohe Empfindlichkeit ohne Abnahme der Trenneffizienz ermöglichen.^[4] Wenn TOF-MS für solche Anwendungen die Detektionsmethode der Wahl werden soll, müssen Transmission, Geschwindigkeit und Effizienz verbessert werden. Ein Ansatz zur Verbesserung des Auslastzyklus ist die Modulation (z.B. durch Fourier-Transformation) des kontinuierlichen Ionenstrahls eines konventionellen TOF-Instrumentes, um kodierte einzelne Ionenpakete zu erzeugen.^[5] Das Massenspektrum wird dann durch mathematische Dekonvolution erhalten, und der Auslastzyklus des Detektors kann so um etwa 25 % gesteigert werden.

Die am häufigsten verwendete Strategie zur Verbesserung des Auslastzyklus bei TOF-MS ist die orthogonale Extraktion (OE).^[6] Bei dieser TOF-Konfiguration ist der Anteil des untersuchten Ionenstrahls proportional zur Länge des Extraktionsbereichs, der orthogonal zur feldfreien Flugbahn angeordnet ist. Dieser Bereich ist in der Regel viel größer als das Probenvolumen, das durch die Ionengitter in der axialen Konfiguration bestimmt ist. Somit hat die OE-TOF-MS einen höheren Auslastzyklus als die konventionelle axiale TOF-MS, jedoch nimmt der Auslastzyklus mit m/z ab, da die Flugzeit der Ionen, die den Extraktionsbereich durchqueren, vom m/z -Verhältnis abhängt. Von noch größerer Bedeutung ist, dass die Gesamtleistungsfähigkeit der OE-TOF-MS immer noch dadurch limitiert ist, dass Effizienz, Massenauflösung und Massenbereich wechselseitig voneinander abhängen.

Um diese Abhängigkeiten zu entkoppeln, untersuchen wir seit geraumer Zeit eine TOF-MS-Strategie, die auf einer Hadamard-Pseudozufallsmodulation basiert.^[7] Dabei wird ein fein strukturiertes Bradbury-Nielson-Gitter (BNG)^[8] verwendet, das einen kontinuierlichen Ionenstrahl schnell mit einer bekannten binären Pseudozufallssequenz axial und nicht-axial in Bezug auf den Detektor moduliert (im MHz-Bereich). Die Kodierung des Ionenstrahls erfolgt durch Alternieren der Spannung des Gitters zwischen zwei gegebenen Grenzen; ein Sequenzelement „1“ hält die Spannung der Gitterelektroden relativ zur Beschleunigungsspannung gegeben, sodass die Ionen unabgelenkt passieren können, während ein Sequenzelement „0“ die Gitterelektroden in den Ablenkungszustand versetzt. Das aufgenommene Spektrum entspricht der Summe zeitverschobener Spektren einer Vielzahl von Ionenpaketen. Die Kenntnis der Kodierungssequenz ermöglicht die mathematische Dekonvolution und somit die Rückgewinnung des TOF-Massenspektrums. Die Länge der Kodiersequenz wird anhand der Länge der zu messenden Flugzeiten (also des Massenbereichs) gewählt. Alle Kodiersequenzen enthalten ungefähr die gleiche Zahl von Einsen und Nullen (Ein- und Aus-Zuständen), womit durch Detektion aller Ionen des Zustandes „1“ ein Einkanal-Hadamard-Transformations(HT)-TOF-Massenspektrometer einen Auslastzyklus von 50 % aufweist. Dies ist unabhängig von anderen instrumentellen Parametern.

Um den Auslastzyklus der HT-TOF-MS auf 100 % zu erhöhen und um die generelle Leistungsfähigkeit der Metho-

[*] Dr. O. Trapp, J. R. Kimmel, O. K. Yoon, I. A. Zuleta,
Prof. Dr. F. M. Fernandez,⁺ Prof. Dr. R. N. Zare
Department of Chemistry
Stanford University
Stanford CA 94305-5080 (USA)
Fax: (+1) 650-723-9262
E-mail: zare@stanford.edu

[†] Derzeitige Adresse:
School of Chemistry and Biochemistry
Georgia Institute of Technology
Atlanta, GA 30332-0400 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde durch das US Air Force Office of Scientific Research (AFOSR Grant FA9550-04-1-0076) und Predicant Biosciences, South San Francisco, unterstützt. O.T. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für ein Emmy Noether-Stipendium (TR 542/1-1/2), F.M.F. der Fundacion Antorchas für ein Postdoc-Stipendium. J.R.K. wurde durch ein von Merck & Co gestiftetes American Chemical Society Division of Analytical Chemistry Stipendium unterstützt.

de zu verbessern (z.B. das Signal-Rausch-Verhältnis, SNR), wurde ein neues Instrument entwickelt (Abbildung 1a). Die Verbesserungen umfassen eine neue Modulationselektronik^[9] (diese integriert das Bradbury-Nielson-Gitter auf der Trei-

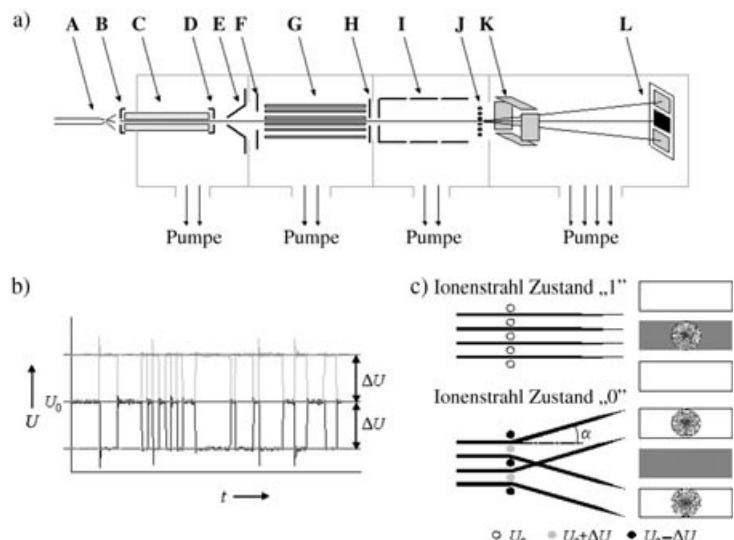


Abbildung 1. a) Schematischer Aufbau des neuen Hadamard-Transformations-Flugzeitmassenspektrometers. A) Elektrospray-Nadel, B) Gegenelektrode, C) beheizte Glaskapillare, D) Kapillarausgangselektrode, E) Skimmer, F) Fokussierlinse, G) Hexapol, H) ionenstromlimitierende Ausgangselektrode, I) Einzellinse, J) Bradbury-Nielson-Gitter, K) x,y-Ablenplatten, L) maskierter Doppelanodendetektor. b) Oszilloskopische Aufnahme der positiven und negativen Phase eines Segments einer Hadamard-Modulationssequenz (11111000011110101010000010000100000110011100), angelegt an ein Bradbury-Nielson-Gitter. c) Doppeldetektionsschema des Ionenstrahls der Zustände „0“ und „1“.

berplatine, um die Übertragungsleitungen für die verstärkte Modulationssequenz zu verkürzen, was zu einer genaueren sowie schnelleren Modulation führt) sowie Software für die simultane Datenakquisition und Echtzeit-Hadamard-Transformation. Eine neue Fokussieroptik ermöglicht die Erzeugung eines hochfokussierten Ionenstrahls mit enger Energieverteilung, der am BNG präzise und mit einer Schaltfrequenz zwischen 5 und 50 MHz, entsprechend einem Kodierelement mit einer Dauer zwischen 200 und 20 ns, abgelenkt werden kann. Der Ablenkungswinkel α des modulierten Ionenstrahls (Abbildung 1c) kann durch Variation der am BNG anliegenden Spannung (ΔU) eingestellt werden. Ist die am BNG anliegende Modulationsspannung ausreichend, so können experimentell zwei räumlich getrennte Zustände des Ionenstrahls in der Detektorebene beobachtet werden: ein zentraler, fokussierter Ionenstrahl sowie die beiden abgelenkten Ionenstrahlzweige, die ober- und unterhalb der Detektormitte auftreffen. Um beide räumlich getrennten Zustände zu beobachten, wurde ein strukturierter Multikanalplatten(MCP)-Detektor mit zwei isolierten Anoden und einer Maske installiert, die so dimensioniert ist, dass sie das räumliche Profil des modulierten Ionenstrahls reflektiert (Abbildung 1c).

Der maximale Auslastzyklus eines Einkanal-HT-TOF-Massenspektrometers ist 50%. Der tatsächlich experimentell erreichte Wert ist abhängig vom Prozentsatz der Ionen, die

den Massenanalysator erreichen und auf den Detektor treffen, und weiterhin von dem Anteil dieser Ionen, die so moduliert werden, dass sie auf oder neben dem Detektor auftreffen [Gl. (1)]. n_{tot} ist die Gesamtzahl der Ionen, die den Massenanalysator erreichen, n_t ist die Zahl der Ionen, die im Transmissionsmodus auf den Detektor treffen, und n_{nt} ist die Zahl der Ionen, die im Nichttransmissionsmodus auf den Detektor treffen (idealerweise null).

$$\text{Auslastzyklus} = 50\% \times \left(\frac{n_t}{n_{\text{tot}}} \right) \left(\frac{n_t - n_{\text{nt}}}{n_t} \right) \quad (1)$$

Der erste Bruch in Gleichung (1) beschreibt die Abnahme der Ionenstrahlintensität, die zustande kommen kann, wenn Ionenstrahl und Detektor nicht ausgerichtet sind. Der zweite Bruch beschreibt die Ablenkungseffizienz während der Modulation des Ionenstrahls. Ungenügend abgelenkte Ionen des Zustandes „0“, die auf den Detektor treffen, geben keine TOF-Information und tragen zum Hintergrundrauschen bei.

Eine Zweikanal-HT-TOF-MS erfordert die gleichzeitige Optimierung gepaarter Einkanal-HT-TOF-MS-Experimente. Die Detektion qualitativ hochwertiger Spektren auf dem äußeren Kanal verlangt nicht nur eine Ablenkung der Ionen weg von der Hauptachse, sondern auch, dass diese Ablenkung wiederholbar und wohldefiniert stattfindet. Während der innere Kanal die statische, fokussierte Komponente des modulierten Ionenstrahls aufzeichnet, detektiert der äußere Kanal die Ionen, die eine zeit- und energieabhängige Ablenkung (Impuls-Sweep-Modus)^[10] durchlaufen haben. Um optimierte Bedingungen für beide Kanäle zu erhalten, müssen die kinetische Energieverteilung der Ionen reduziert und das Abbild der abgelenkten und nichtabgelenkten Ionenstrahlmodi auf der Detektorebene mit den Detektordimensionen abgestimmt werden.

Die Abbilder der abgelenkten und nichtabgelenkten Ionenstrahlzustände wurden für die Modulationszustände „0“ und „1“ unter verschiedenen ionenoptischen Konfigurationen aufgezeichnet. Die Spannungen, die an den Satz der vier am Eingang der TOF-Kammer befindlichen Ablenkleinen angelegt waren, wurden gescannt, um den Ionenstrahl über die drei aktiven Flächen des Detektors zu bewegen. Synchronisierte Messungen des Gesamtonenstroms (TIC) wurden verwendet, um zweidimensionale Ionenstromdiagramme zu erzeugen. Diese Diagramme stellen eine Konvolution der Detektorform und der Ionenstrahlform dar. Für den Fall, dass der Strahlquerschnitt kleiner ist als die Fläche des Detektors, weist das Ionenstromdiagramm exakt die Form des Ionenstrahls auf, sodass sich mit Kenntnis der Detektordimension die Strahlgröße abschätzen lässt. Die so erhaltenen Daten wurden verwendet, um den Fokus und die Position des Ionenstrahls zu optimieren und um geeignete Modulationsbedingungen zu finden. Abbildung 2 zeigt Abbilder des Strahls unter optimierten Bedingungen. Der fokussierte Ionenstrahl hat hier eine mit der inneren Anode vergleichbare Dimension und kann vertikal über die drei aktiven Detektorzonen bewegt werden. Der abgelenkte Ionenstrahl hat zwei wohldefinierte Zentren ober- und unterhalb des fokussierten Modus (siehe Abbildung 2c und d).

Durch Differenzbildung zwischen den unter identischen Scanbedingungen aufgenommenen Daten bei abgelenktem

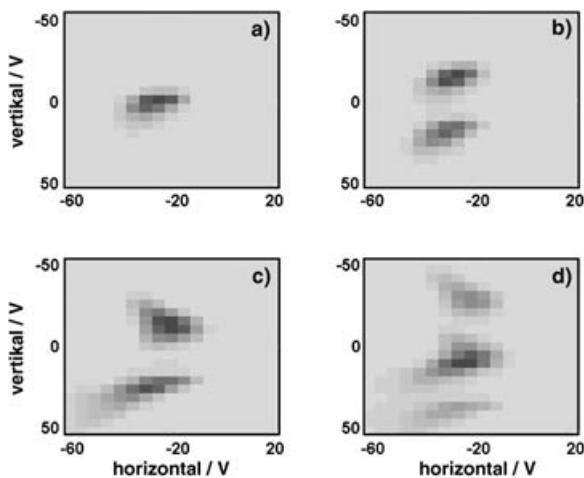


Abbildung 2. Zweidimensionale Abbilder der Position, Form und Größe des räumlich und zeitlich modulierten Ionenstrahls, erhalten durch x, y -Ablenkung des nicht abgelenkten oder des abgelenkten Ionenstrahls über die beiden Anoden des Detektors. a) Nichtabgelenkter Ionenstrahl an der inneren Anode, b) nichtabgelenkter Ionenstrahl an der äußeren Anode, c) abgelenkter Ionenstrahl ($\Delta U = 13$ V), detektiert an der inneren Anode, und d) abgelenkter Ionenstrahl an der äußeren Anode.

und nichtabgelenktem Modus lässt sich abschätzen, wie viele Ionen am jeweiligen Detektor bei einer bestimmten Strahlposition und Fokussierung ankommen. Ein hoher Auslastzyklus erfordert, dass sich der Ionenstrom zwischen den beiden Detektionskanälen bewegt. Eine unzureichende Ausrichtung oder eine nichtideale Ablenkung führt zu einer asymmetrischen Verteilung der Daten in den beiden Kanälen. Abbildung 3 zeigt ein Beispiel eines solchen Datensatzes, der aus einem vertikalen Querschnitt mit einer Modulationsspannung von $\Delta U = 13$ V am BNG erhalten wurde. Die Vorzeichenwechsel und die Größe der Ablenkung zeigen, dass die Ablenkung vertikal erfolgt und dass der abgelenkte Modus des Ionenstrahls zwei Zweige aufweist. In idealer Position bewegt das BNG den gesamten Ionenstrahl von der inneren zur äußeren Anode.

Abbildung 4 zeigt die entfalteten Spektren von Polypropylenglycol (PPG 450), simultan aufgenommen an der inneren (a) und äußeren Anode (b) des Detektors. Spektrum (c) stellt die Differenz von Spektrum (a) und (b) mit einer experimentellen Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses von 29 % dar. Experimentelle Bedingungen: 11-Bit-Modulationssequenz (2047 Elemente), 20-MHz-Modulationsfrequenz und 30 s Aufnahmzeit.

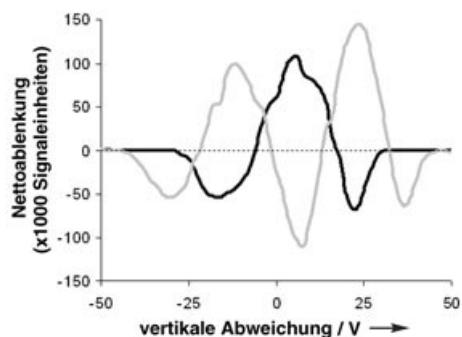


Abbildung 3. Diagramm der Nettoablenkung von Reserpin ($C_{33}H_{40}N_2O_9$), erhalten durch Subtraktion der vertikalen Querschnitte im abgelenkten Modus von den vertikalen Querschnitten im nichtabgelenkten Modus des Ionenstrahls. Die schwarze und graue Kurve stehen für die innere bzw. äußere Detektoranode.

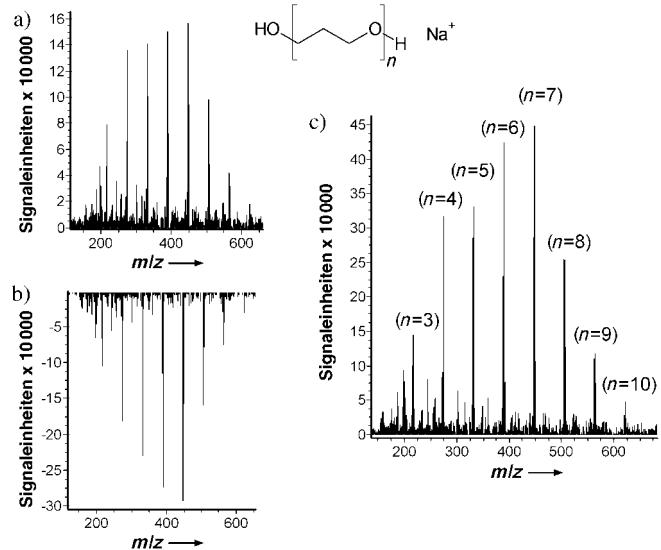


Abbildung 4. Spektren von Polypropylenglycol (PPG 450), simultan aufgenommen an der inneren (a) und äußeren Anode (b) des Detektors. Spektrum (c) stellt die Differenz von Spektrum (a) und (b) mit einer experimentellen Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses von 29 % dar. Experimentelle Bedingungen: 11-Bit-Modulationssequenz (2047 Elemente), 20-MHz-Modulationsfrequenz und 30 s Aufnahmzeit.

Anoden aufgezeichnet wurden. Das Spektrum der äußeren Anode ist invertiert durch den mathematischen Formalismus der Multiplikation mit der inversen Hadamard-Matrix (in unserem Experiment eine Simplex-Matrix)^[11] mit dem Rohspektrum der äußeren Anode, wobei jeder Strahl im „Ein“-Zustand an der inneren Anode einem Strahl im „Aus“-Zustand an der äußeren Anode entspricht und umgekehrt. Ähnliche Daten wurden für unterschiedliche Analyte mit m/z zwischen 200 und 2000 amu erhalten, z.B. für Coffein, Tetrabutylammoniumacetat, *N*-Hydroxyethyl-*N,N*-dimethylbenzylammoniumchlorid, Bradykinin, Reserpin, PPG1000 und Gramicidin. In allen Fällen waren die an den beiden Kanälen gemessenen Flugzeiten identisch, und die Daten-Subtraktion erforderte keine Abstimmung der Signale der beiden Spektren. Bei schnelleren Modulations- und Aufnahmehgeschwindigkeiten könnte der geringfügige Unterschied der Flugbahnen der beiden Kanäle ein anderes Vorgehen zur Abgleichung und Kalibrierung der Daten erforderlich machen.

Unter idealen Bedingungen führt die Kombination der beiden Datenkanäle zu einer Verbesserung von $41\%(\sqrt{2})$ im Signal-Rausch-Verhältnis gegenüber dem Einkanal-Experiment (nur innerer Detektor). Experimentell konnten wir eine durchschnittliche Verbesserung von 29 % beobachten. Dieser Unterschied wird hauptsächlich durch kleine Abweichungen der Strahl-Detektor-Proportionen verursacht. Zweikanalexperimente wurden auch unter Verwendung eines zweistufigen Reflektors durchgeführt. In Strahlabbildungsexperimenten wurden auflösbare Strahlzweige (Beamlets) beobachtet, aber das Ausmaß der Flugstrecke (2.2 m) führte dazu, dass die Mehrzahl der abgelenkten Ionen den äußeren Detektor selbst bei der kleinstmöglichen Ablenkungsspannung ($\Delta U = 13$ V)

nicht trafen. Somit war der Auslastzyklus dieses Detektors durch den ersten Bruch in Gleichung (1) beschränkt. Mit den erlangten Erkenntnissen über die Ionenstrahldimensionen und Ablenkungsprofile werden nun maßgeschneiderte Detektionsflächen konstruiert, um alle Ionen detektieren zu können.

Mit den eingeführten technischen Modifikationen erweitert dieses Zweikanal-Detektionsschema den erreichbaren Auslastzyklus von HT-TOF-MS auf 100% und macht damit TOF-MS zu einer kontinuierlichen Detektionstechnik. Außer der Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses lässt der hier erzielte Fortschritt eine höhere Datenaufnahmegergeschwindigkeit zu (mehrere tausend komplett Spektren pro Sekunde). Generell bedeutet dies, dass eine zeitliche und räumliche Kodierung von Ionenstrahlen in Kombination mit Mehrkanal-Detektionsschemata eine vielversprechende Strategie zur Erhöhung der Informationsdichte von TOF-MS-Experimenten ist.

Ein effizientes Multiplexing ermöglicht neue Ansätze für die Tandem-MS-Detektion. Beispielsweise könnten die drei räumlich definierten Regionen des Ionenstrahls in diesem Experiment (Abbildung 2) für unterschiedliche MS-Experimente verwendet werden. Man kann sich vorstellen, dass einer der Strahlen für ein Hochgeschwindigkeits-HT-TOF-MS-Experiment verwendet wird, während die anderen beiden Strahlen in ein hochauflösendes Instrument mit einer Ionenfalle, wie das Fourier-Transformations-Ionencyclotronresonanz-Massenspektrometer (FT-ICR-MS),^[12] für MSⁿ-Experimente gelenkt werden.

Experimentelles

Abbildung 1a zeigt den experimentellen Aufbau des ESI-HT-TOF-Massenspektrometers an der Stanford University. Die Ionen werden in einer ESI-Quelle bestehend aus drei differentiell gepumpten Stufen erzeugt. Als Transferkapillare zwischen Atmosphärendruck und der ersten Pumpstufe wurde eine Borsilikatkapillare (0.4 mm ID, Länge 124 mm) verwendet, die zur Minimierung von Oberflächenwechselwirkungen der Analyten mit Chlortrimethylsilan (Fluka, Buchs, Schweiz) behandelt war. Als Sprühnadel wurde eine mechanisch angespitzte goldbeschichtete Fused-Silica-Kapillare verwendet. Durch Anlegen von Druck wurden für die Analytlösungen Flussgeschwindigkeiten zwischen 0.1 und 10 $\mu\text{L min}^{-1}$ durch die Fused-Silica-Kapillare eingestellt. Typische Sprühbedingungen: Sprühnadelspannung +2.4 bis +3.6 kV, Abstand zwischen Nadel und Kapillare 5–8 mm, Temperatur der Ionenquelle 220°C. Die metallenen Eingangs- und Ausgangselektroden der beheizten Transferkapillare wurden zwischen +30 und +80 V betrieben. Die Ionen wurden mit einem Skimmer (1 mm Innendurchmesser der Öffnung, +20 bis +50 V) aus der ruhigen Zone des an der metallenen Spritzdüse entstehenden Mach-Kegels extrahiert. Die zweite Pumpstufe der Ionenquelle besteht aus einer Fokussierlinse (+14 bis +24 V), einem Hexapol-Ionenleiter (Länge 21.9 cm, Frequenz 2.9 MHz, Amplitude zwischen 200 und 2500 V; ABB Inc, Pittsburgh, PA) und einer fokussierenden Ausgangslinse (−2 bis −25 V). Durch das erste Segment der Einzellinse wurden die Ionen auf kinetische Energien von 1500 eV beschleunigt. Diese Beschleunigung verursacht eine Aufweitung der Ionentrajektorien. Variation der Spannung an der mittleren Linse der Einzellinse fokussiert den Ionenstrahl (−420 bis −500 V). Nach der Einzellinse wird der Ionenstrahl durch ein Bradbury-Nielson-Gitter moduliert. Das Modulatorgitter besteht aus zwei elektrisch isolierten, äquidistanten überlappenden Drahtsätzen, die sich senkrecht zum Ionenstrahl befinden. Die 100 μm voneinander entfernten Drähte

haben einen Durchmesser von 20 μm und bestehen aus goldbeschichtetem Wolfram.^[8b] Der Generator der Pseudozufallssequenz (Predictant Biosciences, South San Francisco, CA) basiert auf einem rückgekoppelten Shiftregisterschaltkreis, der Sequenzen variabler Länge zwischen 255 (8-bit) und 16 383 Elementen (14-bit) produziert. Die Modulationsfrequenz kann zwischen 2 und 50 MHz variiert werden und wurde für alle hier beschriebenen Experimente bei 20 MHz gehalten. Die Niederspannungssignale der binären Sequenz werden auf eine Steuerelektronik übertragen, die auf einem mit Wasser gekühlten Kühlelement/Peltier-Element montiert ist. Das Kühlelement kann bis zu 80 W Wärme, die während des Betriebs entsteht, ableiten. Die Steuerelektronik teilt die Niederspannungsmodulationssignale in zwei Phasen, die 180° zueinander stehen, verstärkt diese auf Spannungen zwischen $\Delta U = 13$ und 24 V und legt diese an die beiden Drahtsätze des BNG an, das sich auf dem Potential der Flugkammer (−1500 kV) befindet. Der Ionenstrahl wird nicht abgelenkt, wenn beide Drahtsätze das gleiche Potential haben, was dem Strahlzustand „ein“ („1“) entspricht. Werden gegensätzliche Potentiale an die Drahtsätze angelegt (ΔU zwischen 13 und 24 V), wird der Strahl in zwei abgelenkte Strahlen aufgeteilt, die dem Zustand „aus“ („0“) entsprechen. Die effektive Flugbahn in der Konfiguration ohne Reflektor beträgt etwa 1.1 m. Die Ionen, die die Maske vor dem Detektor passieren, werden auf eine Energie von 2300 eV nachbeschleunigt, bevor sie durch einen Satz von Multikanalplatten (MCPs; Quantar Technology, Inc., Santa Cruz, CA) detektiert werden. Die MCP-Signale beider Anoden werden verstärkt und zur Zählung in zwei Multikanalverstärker (Turbo MCS, EG&G Ortec, Oak Ridge, TN) weitergeleitet. Die Datenaufzeichnung wird mit der Modulationselektronik synchronisiert, indem man den Startpuls der Datenaufzeichnung zu Beginn des ersten Sequenzelements auslöst. Das digitalisierte Signal des Multikanalverstärkers wird auf einen Computer (700 MHz Pentium III mit 384 MB RAM) transferiert. Echtzeitdekonvolution und Datenverarbeitung werden mit einem Delphi-Programm durchgeführt.

Die Massenkalibrierung wurde durch quadratische Regressionsanalyse zwischen den Flugzeiten und den bekannten Molekulargewichten von Coffein, Polypropylenglycol (PPG 450), Bradykinin und Reserpin durchgeführt.

Die verwendeten Lösungsmittel waren von analytischer Qualität. Bradykinin, Coffein, Reserpin (Sigma, St. Louis, MO) und der Propylenglycol-Standard (PPG 450, enge Molekulargewichtsverteilung, Scientific Polymer Products Inc., Ontario) wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Die Analyten wurden in Wasser/Methanol (70:30 v/v) gelöst. Um die Elektrosprayionisierungseffizienz zu verbessern, wurden den Probenlösungen von Bradykinin, Reserpin und Polypropylenglycol 10 μL einer 50 mM Natriumacetat-Lösung pro mL Probenlösung zugefügt.

Eingegangen am 8. Juli 2004

Stichwörter: Analytische Methoden · Flugzeitmethoden · Massenspektrometrie

- [1] M. Guilhaus, *J. Mass Spectrom.* **1995**, *30*, 1519–1532; b) M. Guilhaus, V. Mlynski, D. Selby, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1997**, *11*, 951–962; c) R. J. Cotter, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 445A–451A; d) B. A. Mamyrin, *Int. J. Mass Spectrom.* **2001**, *206*, 251–266.
- [2] S. D. Koning, H.-G. Janssen, M. V. Deursen, U. A. T. Brinkman, *J. Sep. Sci.* **2004**, *27*, 397–409; b) M. T. Roberts, J.-P. Dufour, A. C. Lewis, *J. Sep. Sci.* **2004**, *27*, 473–478.
- [3] J. B. Fenn, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3999–4024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3871–3894; b) J. S. Rossier, N. Youhnovski, N. Lion, E. Damoc, S. Becker, F. Reymond, H. H. Girault, M. Przybylski, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 55–60; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 53–58.

- [4] J. A. Olivares, N. T. Nguyen, C. R. Yonker, R. D. Smith, *Anal. Chem.* **1987**, *59*, 1230–1232.
- [5] a) F. J. Knorr, M. Ajami, D. A. Chatfield, *Anal. Chem.* **1986**, *58*, 690–694; b) G. Hars, I. Maros, *Int. J. Mass Spectrom.* **1999**, *225*, 101–114.
- [6] I. V. Chernushevich, W. Ens, K. G. Standing, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 452A–461A; b) M. Guilhaus, D. Selby, V. Mlynški, *Mass Spectrom. Rev.* **2000**, *19*, 65–107.
- [7] a) A. Brock, N. Rodriguez, R. N. Zare, *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 3735–3741; b) A. Brock, N. Rodriguez, R. N. Zare, *Rev. Sci. Instrum.* **2000**, *71*, 1306–1318; c) F. M. Fernandez, J. M. Vadillo, F. Engelke, J. R. Kimmel, R. N. Zare, N. Rodriguez, M. Wetterhall, K. Markides, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2001**, *12*, 1302–1311; d) F. M. Fernandez, J. M. Vadillo, J. R. Kimmel, M. Wetterhall, K. Markides, N. Rodriguez, R. N. Zare, *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 1611–1617; e) J. R. Kimmel, F. M. Fernandez, R. N. Zare, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2003**, *14*, 278–286; f) R. N. Zare, F. M. Fernandez, J. R. Kimmel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 30–36; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 30–35.
- [8] a) N. E. Bradbury, R. A. Nielsen, *Phys. Rev.* **1936**, *49*, 388; b) J. R. Kimmel, F. Engelke, R. N. Zare, *Rev. Sci. Instrum.* **2001**, *72*, 4354–4357.
- [9] C. Bolton, *Electronic Design News (EDN)*, October 3, **2002**, 88.
- [10] G. E. Yefchak, G. A. Schutz, J. Allison, C. G. Enke, J. F. Holland, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1990**, *1*, 440–447.
- [11] a) M. Harwit, N. J. A. Sloane, *Hadamard Transform Optics*, Academic Press, New York, **1979**; b) A. G. Marshall, *Fourier, Hadamard, and Hilbert Transforms in Chemistry*, Plenum, New York, **1982**.
- [12] M. B. Comisarow, A. G. Marshall, *Chem. Phys. Lett.* **1974**, *25*, 282–283; b) M. B. Comisarow, A. G. Marshall, *Chem. Phys. Lett.* **1974**, *26*, 489–490.