



(12) **Patentschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2015 007 027.4**
(22) Anmeldetag: **02.06.2015**
(43) Offenlegungstag: **03.12.2015**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **25.07.2024**

(51) Int Cl.: **G01N 27/62 (2021.01)**
H01J 49/26 (2006.01)

Innerhalb von neun Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(30) Unionspriorität:

GB1409763.8 **02.06.2014** **GB**

(73) Patentinhaber:

**Thermo Fisher Scientific (Bremen) GmbH, 28199
Bremen, DE**

(74) Vertreter:

Boult Wade Tennant LLP, 60311 Frankfurt, DE

(72) Erfinder:

Makarov, Alexander, 28213 Bremen, DE

(56) Ermittelter Stand der Technik:

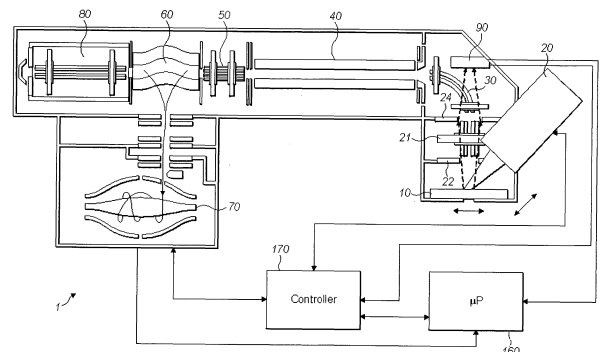
GB	2 484 429	A
US	2007 / 0 045 527	A1
US	2007 / 0 141 719	A1
US	5 808 300	A

(54) Bezeichnung: **Verbessertes bildgebendes Massenspektrometrierverfahren und Vorrichtung**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zum Durchführen einer bildgebenden Massenspektrometrie einer Probe, wobei das Verfahren Folgendes umfasst:

Durchführen einer ersten Massenanalyse der Probe mittels eines ersten Massenanalysators, der einen Multipixelionendetektor umfasst, damit erste Massenspektraldaten, die charakteristisch für die Pixel der Probe sind, erhalten werden, wodurch ein Massenspektralabbild der Probe erzeugt wird; Identifizieren von Clustern von Pixeln, die eine oder mehrere Eigenschaften der ersten Massenspektraldaten teilen; und

Durchführen einer zweiten Massenanalyse der Probe mittels eines zweiten Massenanalysators, damit zweite Massenspektraldaten an mindestens einem Ort in jedem Cluster erhalten werden, wobei die Anzahl an Orten in jedem Cluster wesentlich kleiner als die Anzahl der Pixel in jedem Cluster ist, wobei die zweite Massenanalyse eine höhere Massenaufösung als die erste Massenanalyse hat.



Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf ein verbessertes Verfahren für die bildgebende Massenspektrometrie und auf eine Vorrichtung zum Durchführen desselben.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Bildgebende Massenspektrometrie (MSI, mass spectrometry imaging) wird zunehmend auf einem großen Anwendungsgebiet verwendet - von der Messung einer Verteilung von Metaboliten innerhalb Gewebeschnitten zur Histologie. Räumliche Auflösungen schwanken typischerweise zwischen ein paar bis zu hunderten Mikrometer.

[0003] Im Allgemeinen werden zwei Ansätze dazu verwendet, ein Abbild einer flachen Probe zu erfassen.

[0004] Ein Ansatz der MSI liegt im Rastern, wie es in US 5,808,300 A beschrieben wird. Ein schmaler gebündelter Ionisationsstrahl (zum Beispiel ein Laserstrahl für MALDI, LAESI, LDI usw., ein primärer Ionenstrahl für SIMS, ein primärer Tropfenstrahl für DESI, ein primärer metastabiler Strahl für DART, usw.) wird dazu verwendet, Ionen von einem kleinen Fleck, der durch ein Massenspektrometer zu analysieren ist, zu produzieren. Während die Oberfläche unter dem Strahl gerastert wird, werden einzelne Pixel der Reihe nach untersucht und entsprechende Daten werden zu einem Abbild zusammengesetzt. Dieses Verfahren erlaubt eine hochauflösende Analyse mit einer hohen Massengenauigkeit (inklusive Mehrfach-Massenspektrometrie bzw. MSn) unter Verwendung von einer Auswahl von verschiedenen Arten von Massenspektrometern (TOF, FT-ICR, Orbitrap™, eigenständige und hybride Instrumente mit einer linearen Falle), Abtasten bei Atmosphärendruck und andere Vorteile. Unglücklicherweise hat dieser Rasteransatz auch den wesentlichen Nachteil, dass ein Abtasten viele Stunden oder gar Tage dauern kann, da die Messzeit direkt proportional zu der Anzahl an Pixeln im Bild ist. Dies behindert die Verwendung von MSI in der allgemeinen analytischen und industriellen Praxis ungeheuerlich.

[0005] Um diese Einschränkung des Rasteransatzes zu umgehen, liegt eine Möglichkeit im Teilen des Ionisationsstrahls in mehrere Strahlen mit einer nachfolgenden Multiplex-MS-Analyse (US 6,734,421 B2 von Franzen). Alternativ könnte das Abbild zuerst bei einer niederen räumlichen Auflösung (gemäß dem Verfahren, das in US 7,655,476 B2 von H. Bui offenbart ist) erfasst werden und danach werden nur Flächen von Interesse (zum Beispiel Flächen mit hochdifferenzierten

Häufigkeitsgraden der Analyten) mit einer hohen räumlichen Auflösung abgetastet. Jedoch erlauben diese Ansätze keine wesentliche Reduzierung der Messzeit.

[0006] Als Alternative zum Rastern ist ein zweiter Ansatz zur MSI ähnlich zu dem, der in der optischen Bildgebung verwendet wird: Erfassung eines Panoramasppektrums mittels einer 2D-Matrix an Detektoren. Dieser Ansatz hat seine Wurzeln in positionsempfindlichen Detektoren, die in TOF (wie von z. B. O.Jagutzki et al., Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A, 477 (2002) 244-249 gezeigt) und in 1D-Matrizen (z. B. Z. Amitay und D. Zajfman, Rev. Sci. Instrum. 68 (3) (1997) 1387-1392) verwendet werden und macht sich die großen Fortschritte, die in den letzten Jahrzehnten in der Mikroelektronik gemacht wurden, zunutze. Ein 65 kpx TIMEPIX-Chip wurde in X. Llopart et al. Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A 581 (2007) 485-494 vorgestellt und mit einem einfachen linearen MALDI-TOF-Analysator in US 8,274,045 B2 und mit einem SIMS-TOF in A. Kiss et al., Rev. Sci. Instrum. 84, 013704 (2013) zur Ionendetektion eingesetzt. Obwohl der Chip es ermöglicht, Zehntausende von Pixeln parallel zu erfassen, genügt die Zeitauflösung von derzeitigen Chips kaum für eine Einheitenauflösung bis zu moderaten (ein paar hundert) m/z und erlaubt keine Auflösung von isobari-schen Interferenzen oder eine effektive Identifikation von Spitzen. Auch muss der Chip in einem Hochvakuum betrieben werden, da er Mikrokanalplatten (MCP) für die Umwandlung von ankommenden hochenergetischen Ionen in Elektronen und für die Elektronenmultiplikation verwendet. Eine weitere Verbesserung der Zeitauflösung der Elektronik würde die Massenauflösung verbessern, aber eine inhärente Energiestreuung in der Laserionisation würde eine weitere Erhöhung der Massenauflösung nur auf Kosten der räumlichen Auflösung zulassen. Dies wird klar von H. Hazama et al. in J. Biomed. Opt. 16(4), 046007 (2011) dargestellt, wo ein MULTUM-artiger TOFMS mit mehreren Windungen verwendet wird, um die Massenauflösung zu erhöhen, wobei sich die Abbildungsqualität schnell mit einer Erhöhung in der Anzahl an Windungen verschlechtert.

[0007] US 2007 / 141 719 A1 betrifft ein zweistufiges Masseanalyseverfahren innerhalb der bildgebenden Massenspektrometrie.

[0008] Die vorliegende Erfindung befasst sich mit den Einschränkungen der Rastertechnik und der 2D-Detektormatrixtechnik.

Kurzdarstellung der Erfindung

[0009] Vor diesem Hintergrund wird ein Verfahren zum Durchführen einer bildgebenden Massenspektrometrie einer Probe bereitgestellt, wobei das Verfahren Folgendes umfasst:

Durchführen einer ersten Massenanalyse der Probe mittels eines ersten Massenanalysators, der einen Multipixelionendetektor umfasst, damit erste Massenspektraldaten, die charakteristisch für die Pixel der Probe sind, erhalten werden, wodurch ein Massenspektralabbild der Probe erzeugt wird;

Identifizieren von Clustern von Pixeln, die eine oder mehrere Eigenschaften der ersten Massenspektraldaten teilen; und

Durchführen einer zweiten Massenanalyse der Probe mittels eines zweiten Massenanalysators, damit zweite Massenspektraldaten an mindestens einem Ort in jedem Cluster erhalten werden, wobei die Anzahl an Orten wesentlich kleiner als die Anzahl der Pixel in jedem Cluster ist, wobei die zweite Massenanalyse eine höhere Auflösung als die erste Massenanalyse hat.

[0010] Vorteilhafterweise kann ein Resultat mit einer höheren Auflösung mit angemessenem Vertrauen in die Genauigkeit erreicht werden, ohne dass eine höher auflösende Massenanalyse über einen ganzen Datenblock oder über eine ganze Probe durchgeführt werden muss. So ist es in einem Bruchteil der Zeit, die dazu benötigt werden würde, eine höher auflösende Massenanalyse über jedem Pixel der Probe durchzuführen, möglich, höher aufgelöste Massenspektraldaten für eine Probe zu erhalten.

[0011] In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine Massenspektrometrieeinrichtung bereitgestellt, die Folgendes umfasst:

einen ersten Massenanalysator, der einen Multipixelionendetektor zum Vornehmen einer ersten Massenanalyse einer Probe umfasst, wobei der erste Massenanalysator dazu eingerichtet ist, erste Massenspektraldaten in der Form eines Massenspektralabbaus der Probe bereitzustellen;

einen zweiten Massenanalysator, der dazu eingerichtet ist, eine zweite Massenanalyse der Probe vorzunehmen, damit zweite Massenspektraldaten mit einer höheren Massenauflösung als die der ersten Massenspektraldaten bereitgestellt werden;

einen Controller, der dazu ausgestaltet ist:

das Massenspektralabbild zu analysieren;

Cluster von spektral ähnlichen Pixeln innerhalb des Massenspektralabbaus zu identifizieren;

den zweiten Massenanalysator dazu einzurichten, einen oder mehrere Orte innerhalb jedes Clusters mit einer höheren Auflösung als der vom ersten Massenanalysator bereitgestellten zu analysieren, wobei die Anzahl an Orten

wesentlich kleiner ist als die Anzahl von Pixeln in jedem Cluster.

[0012] Vorteilhafterweise kann die Einrichtung hochauflösende Massenspektraldaten für eine Probe in einem Bruchteil der Zeit, die dazu benötigt werden würde, eine hochauflösende Massenanalyse über jedem Pixel der Probe durchzuführen, erhalten.

[0013] Weitere bevorzugte Merkmale der vorliegenden Erfindung werden in den angefügten Ansprüchen dargelegt.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0014] Die Erfindung kann auf verschiedene Art und Weise realisiert werden und manche bevorzugte Ausführungsformen werden nun nur beispielhaft und mit Bezug auf die beiliegenden Zeichnungen beschrieben, wobei:

Fig. 1 eine erste Ausführungsform eines Massenspektrometers, der die vorliegende Erfindung verkörpert, zeigt;

Fig. 2 ein Flussdiagramm, das die Schritte eines Verfahrens, das die vorliegende Erfindung verkörpert, darstellt, zeigt;

Fig. 3 ein Bild, das von einer bildgebenden 2D-Massenspektrometrieanalyse einer Probe gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung erhalten wurde, zeigt;

Fig. 4 das Bild von **Fig. 3** zeigt, wobei Gebiete von einer ersten Analyse gemäß einer Ausführungsform der Erfindung identifiziert wurden; und

Fig. 5 die Probe aus **Fig. 4** nach einer wiederholten Analyse gemäß einer Ausführungsform der Erfindung zeigt.

Ausführliche Beschreibung einer bevorzugten Ausführungsform

[0015] **Fig. 1** zeigt schematisch einen Massenspektrometer 1 gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Der Massenspektrometer 1 umfasst einen Probeaufnahmeeteil 10, eine Ionenquelle 20, wie zum Beispiel einen Laser, eine erste Ionenoptik 21, einen 2D-Detektor 90, einen Quadrupolmassenfilter 40, eine zweite Ionenoptik 50, eine C-Falle 60, einen Orbitrap-Analysator 70 und eine Kollisionszelle 80.

[0016] Der Probeaufnahmeeteil 10 kann eine Platte umfassen. Der Probeaufnahmeeteil wird dazu verwendet, eine zu analysierende, d. h. abzubildende Probe zu tragen, wie es im Fach bekannt ist. Die Probe kann z. B. eine Gewebeprobe sein. Der Probeaufnahmeeteil kann auf einem Manipulator montiert sein, damit Rastern der Probenoberfläche ermöglicht

ist. Der Probeaufnahmeteil wird typischerweise in einem Hochvakuum (bevorzugt einem Druck unter 10^{-5} mbar) gehalten.

[0017] Die Ionenquelle 20 kann irgendeine geeignete Ionisationsquelle für eine Flugzeit(TOF, time of flight)-Analyse umfassen und sie ist daher im Allgemeinen eine gepulste Ionenquelle bzw. zumindest als gepulste Quelle für die erste Massenanalyse betreibbar. Die Ionenquelle 20 ist bevorzugt eine Ionisationsquelle, die über die Oberfläche der abzubildenden Probe gerastert werden kann. Die Ionisationsquelle ist bevorzugt so eine, die eng auf eine kleine Fleckgröße fokussiert werden kann (z. B. auf bevorzugt zwischen 10 und 30 μm bzw. noch kleiner). Beispiele von geeigneten Ionisationsquellen umfassen einen (gepulsten) Laserstrahl, der für MALDI, LAESI, LDI, usw. geeignet sein kann, oder einen primären Ionenstrahl, der für SIMS geeignet sein kann, oder einen primären Tropfenstrahl, der für DESI geeignet sein kann, oder einen primären metastabilen Strahl, der für DART geeignet sein kann. Ein (gepulster) Laserstrahl ist eine bevorzugte Quelle. Die Anordnung der Probe und der Ionenquelle ermöglicht es, Ionen von der Oberfläche der Probe zu generieren, d. h. in Pulsen, wobei die Ionen nachher auf der Grundlage von deren Laufzeit getrennt und detektiert werden können. Jeder Ionenpuls stellt ein Ionisationsereignis dar und es kann mehrere Ionisationsereignisse geben, von denen die Ionen getrennt und detektiert werden.

[0018] Der 2D-Detektor 90 ist ein Beispiel des Multipixelionendetektors, der dazu verwendet wird, die erste Massenanalyse der vorliegenden Erfindung durchzuführen. Der Multipixelionendetektor kann zumindest 50 kpx umfassen. Ein geeigneter 2D-Multipixel-detektor mit schnellem Ansprechen kann einen TimePix-Chip oder dergleichen umfassen, z. B. einen 65 kpx TimePix-Chip.

[0019] Die Probe, der 2D-Detektor und dazwischen liegende Ionenoptiken werden bevorzugt derart angeordnet, dass eine lineare Ionenflugbahn, wie z. B. in **Fig. 1** gezeigt, bereitgestellt wird.

[0020] Die erste Ionenoptik 21 weist eine Beschleunigungslinse 22 und eine Fokussierlinsenordnung 24 auf.

[0021] Der Analyseprozess, der von der Einrichtung aus **Fig. 1** ausgeführt wird, wird durch das Flussdiagramm in **Fig. 2** dargestellt.

[0022] In einem ersten Stadium der Analyse wird ein großflächiges Abbild mit niedriger Massenauflösung mittels des 2D-Detektors 90 erhalten. Die große Fläche kann die gesamte Fläche der Probe umfassen. Es ist jedoch wahrscheinlicher, dass die große Fläche einen Teil der Probe umfassen kann, wobei die

ser Teil zum Zwecke dieser Beschreibung als Rahmen bezeichnet wird. Ein Beispiel eines Rahmens ist in **Fig. 3** gezeigt. Dieser beispielhafte Rahmen ist $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$, was $300 \text{ Pixel} \times 300 \text{ Pixel}$ gleicht. Eine Anzahl an Rahmen, J, kann die ganze Probe oder ein Gebiet von Interesse auf der Probe abdecken.

[0023] Für die großflächige Analyse mit niedriger Massenauflösung wird die Ionenquelle 20 derart angeordnet, dass ein Strahl (z. B. Laser oder Ionenpuls) in Richtung der Probenoberfläche gerichtet wird, um ein gleichmäßiges Ionisationsgebiet, das über eine große Fläche (einen Rahmen), die die gesamte Probe überdecken kann, aber typischerweise Teil der Probe ist, verteilt ist, bereitzustellen. Der Strahl generiert Ionen von der Ionisationsfläche der Probenoberfläche. Die generierten Ionen werden von der Beschleunigungslinse 22 auf eine hohe Energie (größenordnungsmäßig 10 kV bis 30 kV) beschleunigt. Daraufhin projiziert die Fokussierlinse 24 die Ionisationsfläche auf dem 2D-Detektor 90, da die Fokussierlinse die beschleunigten Ionen auf dem 2D-Detektor fokussiert. Der Probeaufnahmeteil 10, die Beschleunigungslinse 22, die Fokussierlinse 24 und der 2D-Detektor 90 befinden sich alle auf einer geraden Linie, sodass die Flugbahn der Ionen von der Probenoberfläche zum 2D-Detektor linear ist. Die Ionen werden gemäß deren Laufzeit, die sie benötigen, um den Detektor zu erreichen, und die durch ihr m/z bestimmt wird, getrennt. Daher ist die erste Massenanalyse in diesem Beispiel eine TOF-Massenanalyse mit Bildgebung.

[0024] Die Beschleunigungslinse 22 ist bevorzugt eine gitterlose Beschleunigungslinse. Die Fokussierlinsenordnung 24 kann entweder eine einzelne Linse oder ein Satz Linsen, bevorzugt achromatischer Art (z. B. zylindrisch), sein, um Abbildungsfehler zu reduzieren. Die Vergrößerung, die von der Fokussierlinse 24 bereitgestellt ist, kann fix (bevorzugt im Bereich von 0,1 bis 10) sein oder variabel, indem eine oder mehrere Spannungen auf der Fokussierlinse verstellt werden. Mehrere Ionisationsereignisse (Dutzende bis Zehntausende) ermöglichen die Detektion von Ionen an jedem Pixel und das Erhalten eines guten Signalausmaßes für jedes Pixel. Mit modernen kHz-Lasern ist es möglich, so eine Ansammlung an Detektionen innerhalb weniger Sekunden zu erhalten.

[0025] Der 2D-Detektor kann die Erfassung Zehntausender bis Hunderttausender Pixel (bei Multichip-detektoren) parallel mit einer zeitlichen Auflösung, die derzeit das m/z -Auflösungsvermögen im Vergleich zu der Analyse mit einer hohen Massenauflösung beschränkt, ermöglichen. Typischerweise beschränkt die Zeitauflösung des 2D-Detektors derzeit das m/z -Auflösungsvermögen auf nur eine Einer-Massenauflösung. Die Ausgabe des 2D-

Detektors sind die ersten Massenspektraldaten der vorliegenden Erfindung.

[0026] Die Ausgabe der 2D-Detektormatrix 90 wird von einem Mikroprozessor 160 aufgenommen. Der Massenspektrometer 10 ist unter der Gesamtsteuerung eines Controllers 170.

[0027] In **Fig. 1** sind die Hauptverbindungen des Controller - sofern diese relevant für das Verständnis der vorliegenden Erfindung sind - in einer schematischen Form dargestellt, es ist aber natürlich klar, dass der Controller auch andere Teile des Massenspektrometers steuern kann. Es ist natürlich auch klar, dass der Controller 170 und der Mikroprozessor 160 in der Wirklichkeit als Teil der gleichen dedizierten Verarbeitungsschaltungsanordnung bzw. des gleichen dedizierten Computers gebildet werden können.

[0028] Nachdem ein 2D-Abbild, d. h. ein massenspektrometrisches Abbild des Rahmens erhalten wurde, wird dieses 2D-Abbild verarbeitet, d. h. vom Controller 170 und/oder Mikroprozessor 160. Das Verarbeiten des 2D-Abbilds kann Glätten und/oder Entrauschen einschließen. Die verschiedenen Regionen des Rahmens werden dann identifiziert, indem Pixel im 2D-Abbild, die einen ausreichenden Grad an Ähnlichkeit aufweisen, d. h. eine oder mehrere Eigenschaften der ersten Massenspektraldaten (z. B. eine oder mehrere geteilte m/z-Spitzen) aufweisen, gruppiert werden. Eine Differenzierungshierarchie kann verwendet werden und kann eine Gruppierungstechnik, wie zum Beispiel die Hauptkomponentenanalyse (PCA) oder Kreuzkorrelation, einschließen. Im Beispiel von **Fig. 4** wird ein solches (nichtzusammenhängendes) Gebiet durch weiße Umfangslinien aufgerufen. Im Allgemeinen können das identifizierte Gebiet bzw. die identifizierten Gebiete zusammenhängend oder nichtzusammenhängend sein. Dieses Gebiet, das in **Fig. 4** identifiziert wurde, entspricht einem von möglicherweise mehreren Gebieten (Gesamtanzahl M), wie in **Fig. 2** identifiziert. Beispielsweise können 10-30 Gebiete so identifiziert werden, obwohl dieser Zahlenbereich überhaupt nicht einschränkend ist.

[0029] Das Bestimmen der Positionen der weißen Linien, die den (oder jeden) Bereich begrenzen, kann durch einen Clustering-Prozess, der eine Gruppierungstechnik verwenden kann, erreicht werden. Nachdem dieser Prozess fertig ist, gibt es zumindest ein Gebiet (vielleicht zusammenhängend oder auch nicht), in dem es auf der Grundlage der niedrigauflösenden Analyse so erscheint, als ob es einen Grad an spektraler Ähnlichkeit zwischen dessen Pixeln gibt. Es kann sein, dass jedes einzelne Pixel über dem ganzen Rahmen einem Gebiet zugeordnet wird. Alternativ kann es auch sein, dass nur manche Pixel aus der Gesamtanzahl an Pixeln im Rahmen

einem Gebiet zugeordnet werden. In dem Fall, dass z. B. eine bestimmte Analyse dazu verwendet wird, die Anwesenheit oder Abwesenheit einer bestimmten Substanz (eines bestimmten Zieles) zu identifizieren, kann es sein, dass nur die Pixel des Rahmens, bei denen es auf der Grundlage der großflächigen ersten Analyse mit einer niedrigen Massenauflösung so erscheint, als ob sie Flächen repräsentieren, die eine ausreichende spektrale Ähnlichkeit mit dem Spektrum der gewünschten Zielsubstanz aufweisen, in einem Gebiet enthalten sein werden. Umgekehrt können Pixel, bei denen es auf der Grundlage der großflächigen ersten Analyse mit einer niedrigen Massenauflösung so erscheint, als ob sie Flächen repräsentieren, die keine ausreichende spektrale Ähnlichkeit mit dem Spektrum der gewünschten Substanz aufweisen, in keinem Gebiet enthalten sein.

[0030] Teilgebiete oder „Cluster“ können ferner innerhalb jedes Gebiets identifiziert werden. Die Cluster können zusammenhängende Gebiete sein. Im Allgemeinen sind die Cluster Teilgebiete mit einer hohen räumlichen Gleichförmigkeit innerhalb jedes Gebiets. Demgemäß gibt es im Beispiel von **Fig. 4** 9 Cluster. Beispielhafterweise können auf diese Art 5-20 Teilgebiete bzw. Cluster in jedem Gebiet identifiziert werden, obwohl dieser Zahlenbereich überhaupt nicht einschränkend ist. Man wird es jedoch zu schätzen wissen, dass die Gesamtanzahl an Clustern, I, größer als die Anzahl an Gebieten M ($I > M$) ist. Es kann wieder eine Differenzierungshierarchie verwendet werden und sie kann eine Gruppierungstechnik, wie zum Beispiel die Hauptkomponentenanalyse (PCA) oder Kreuzkorrelation, einschließen. Die Cluster können bewertet oder geordnet werden, zum Beispiel mit Bezug auf eines der folgenden Kriterien: Flächengröße; Gesamtionenstrom oder -Anzahl; Signalrauschabstand; Hinweis auf die Anwesenheit eines bestimmten Targets. Im Beispiel von **Fig. 4** ist die Cluster-Hierarchie durch die Ziffern 1 bis 9 dargestellt.

[0031] In vielen Fällen kann ein gesamtes Abbild in Hunderte von Clustern geteilt werden, d. h. die gezeigten 9 Cluster, die für Darstellungszwecke gezeigt werden, stellen nur die Spitze eines Eisbergs dar. In vielen (z. B. klinischen) Anwendungen wird es jedoch erwartet, irgendwelche zusätzliche Information zu haben, die es ermöglichen würde, manche der Cluster von der Analyse zu eliminieren, zum Beispiel auf der Grundlage von einer Liste von interessierenden m/z (sodass nur Cluster mit Spitzen bei solchen m/z beibehalten werden) oder jene mit einer minimalen Flächengröße, usw.

[0032] Daraufhin wird ein typischer Satz an K Orten in jedem Cluster ausgewählt, wobei jeder Ort ein einzelnes Pixel oder eine kleine Anzahl an Pixeln umfasst, und für eine weitere Analyse mit einer höhe-

ren Massenauflösung identifiziert. Im Allgemeinen gibt es zumindest einen Ort in jedem Cluster, bevorzugterweise mehrere Orte in jedem Cluster (d. h., $K > 1$). Jeder Ort wird als Vertreter für eine größere Fläche an Pixeln innerhalb des Clusters ausgewählt. Im Allgemeinen ist die Anzahl an Orten signifikant oder wesentlich kleiner als die Gesamtanzahl an Pixeln in jedem Cluster. Es kann eine Anzahl an Orten innerhalb jedes Gebiets und/oder eine Anzahl an Orten innerhalb jedes Clusters ausgewählt werden, abhängig von Faktoren wie der Größe des Gebiets und/oder des Clusters. Im Beispiel von **Fig. 4** ist jeder Ort durch ein weißes Quadrat/einen weißen Diamanten identifiziert.

[0033] Nachdem eine Anzahl an Orten identifiziert wurde, wird eine zweite Massenanalyse, die eine Analyse mit einer hohen Massenauflösung ist, an jedem einzelnen dieser Orte nacheinander durchgeführt. Die zweite Massenanalyse mit der hohen Auflösung wird durch den Controller 170 gesteuert und die Ergebnisse der hochauflösenden Analyse werden vom Mikroprozessor 160 aufgenommen.

[0034] Für die zweite, hochauflösende Massenanalyse wird die effektive Fleckgröße des (Laser- oder Ionen-)Strahls, der von der Quelle 20 abgeleitet wird, mittels einer Linse - oder anderweitig physikalisch - verstellt, sodass er eine Fläche bedeckt, die einer kleinen Anzahl an Pixeln des 2D-Abbildes an jedem Ort entspricht. Bevorzugt wird der Laser oder primäre Ionenstrahl die große Abbildfläche überdecken, wenn im ersten Massenanalysemodus gearbeitet wird, und in diesem Fall muss die Strahlenleistung derart eingestellt werden, dass die Arbeit knapp über der Schwelle durchgeführt wird, da sonst die Pixel des 2D-Detektors gesättigt werden können. Unterdessen muss der Strahl für die zweite, hochauflösende Massenanalyse fokussiert werden und die Arbeit muss mit wesentlich höherer Leistung durchgeführt werden, um einen ausreichend hohen Ionenstrom für die Detektion bereitzustellen.

[0035] Für die Analyse mit der hohen Massenauflösung werden die Ionen von jedem Ort auf einen zweiten Massenanalysator mit einer höheren Massenauflösung gerichtet, anstatt dass sie auf den 2D-Detektor des ersten Massenanalysators gerichtet werden. Nachdem sie die Fokussierlinse passiert haben, werden die Ionen durch einen gebogenen Multipol 30 oder durch andere Mittel zur Ableitung des Ionenflusses in Richtung des zweiten Massenanalysators geleitet. Der gebogene Multipol 30 und gegebenenfalls andere stromabwärts gelegene Optiken waren abgeschaltet, während die erste Massenanalyse durchgeführt wurde, sind aber jetzt eingeschaltet. Der gebogene Multipol 30 hat eine abbremende Wirkung auf die Ionen und HF verursacht, dass die Ionen entlang eines gebogenen Pfads geleitet werden. Die erste Ionenoptik 21, der

gebogene Multipol 30 und alle stromabwärts gelegenen Komponenten werden in einem Vakuum gehalten. Die Ionen treten dann in einen Quadrupolmassenfilter 40 ein. Ionen einer bestimmten Sorte, die untersucht werden sollen, können durch den Quadrupolmassenfilter 40 ausgewählt werden oder der Quadrupolmassenfilter kann in einem HF-Modus betrieben werden, um im Wesentlichen Ionen mit einer breiten m/z -Spanne weiterzuleiten. Zum Beispiel kann ein einzelner Ladungszustand oder eine einzelne Modifizierung ausgewählt werden. Die ausgewählten oder nichtausgewählten Ionen werden dann vom Quadrupolmassenfilter 40 durch die zweite Ionenoptik 50 und in die gebogene lineare Ionenfalle (C-Falle) 60 geleitet.

[0036] Gegebenenfalls kann es einen Kollisionsmultipol zwischen dem gebogenen Multipol 30 und dem Quadrupolmassenfilter 40 geben, damit der Ionenstrahl an diesem Punkt komprimiert wird.

[0037] Die Ionen können dann orthogonal aus der C-Falle und in einen Orbitrap-Massenanalysator 70 für eine hochauflösende Massenanalyse ausgestoßen werden. Stromabwärts von der C-Falle 60 gibt es eine Kollisionszelle 80, die sich hinter der C-Falle in einer Längsrichtung ohne orthogonales Ausstoßen befindet. Wenn gewünscht, können die Ionen durch die C-Falle 60 zur Kollisionszelle 80 zur Verarbeitung wie z. B. Fragmentierung geleitet werden, woraufhin die verarbeiteten Ionen zurück zur C-Falle 60 geleitet werden können, damit sie in den Orbitrap-Massenanalysator 70 für eine hochauflösende Massenanalyse ausgestoßen werden. Stattdessen kann auch irgendein anderer hochauflösender Massenanalysator verwendet werden, wie z. B. ein TOF oder FT-ICR Massenanalysator.

[0038] Für jeden Ort werden so Daten mit einer hohen Massenauflösung erfasst, damit eine Identifikation mit hoher Konfidenz von wichtigen Komponenten im massenspektrometrischen 2D-Abbild sichergestellt ist. Je nach Instrumentenausgestaltung und anderen Kriterien können Daten, die von der hochauflösenden Analyse erhalten werden, irgendeine Kombination der Folgenden aufweisen:

- ein hochauflösendes breites Massenspektrum;
- einzelne oder gemultiplexte schmale Fenster (so genannte gezielte ausgewählte Ionenüberwachung);
- einzelne oder gemultiplexte MS/MS-Experimente, gezielte oder datenabhängige Massenanalyse;
- spektraler MSn-Baum; und
- irgendeines der Vorhergehenden, mit einem zusätzlichen internen Kalibrierer (z.B. von einem separaten Ort).

[0039] Daher sind die zusätzlichen Daten mit hoher Massenauflösung, die für den mindestens einen Ort in einem differenzierten Bereich oder Cluster erhalten wurden, bevorzugt dem entsprechenden Gebiet oder Cluster zugeordnet.

[0040] Eine Kombination der Daten mit einer hohen Massenauflösung von den einzelnen Orten von der zweiten Massenanalyse und der Daten mit einer hohen räumlichen Auflösung von der ersten Massenanalyse mittels des Multipixel-2D-Detektors ermöglicht es, ein übereinstimmendes bzw. zusammengefasstes Massenspekttralabbild herzustellen.

[0041] Dieser Ansatz ermöglicht es entweder zu bestätigen, dass jedes Merkmal oder jede Spitze über der Fläche des Gebiets oder Clusters konserviert wird, und zwar nicht nur bei niedriger Massenauflösung (zum Beispiel mittels des 2D-Detektors), sondern auch bei einer hohen Massenauflösung, oder Merkmale oder Spitzen herauszufinden, die nicht zwischen niedriger und hoher Massenauflösung konserviert werden. Dann können für jede detektierte konservierte m/z-Spitze die Daten mit der hohen Massenauflösung über das gesamte Gebiet oder Cluster ausgebreitet werden, indem dieser m/z-Wert jedem Pixel (x, y) des Gebiets oder Clusters zugeordnet wird, und gegebenenfalls, aber bevorzugterweise, stellt dessen durchschnittliche Intensität und/oder ein Flag den Grad an Konservierung von diesem m/z dar und stellt dadurch einen Hinweis auf die Verlässlichkeit des Ausbreitens bereit. Zum Beispiel wird dem Flag ein maximaler Wert (zum Beispiel 100 oder S/D, wobei D die Variation der Signalintensität zwischen Punkten der Teilfläche im hochaufgelösten Spektrum ist) für stark konservierte m/z-Spitzen zugeordnet, während dem Flag ein minimaler Wert (zum Beispiel 1) für nicht konservierte (d. h. unzuverlässige) Spitzen zugeordnet wird. Dadurch kann ein Abbild mit einer hohen Massenauflösung und einer hohen räumlichen (x, y) Auflösung mit bekannter Konfidenz für jede m/z-Spitze erhalten werden, und zwar innerhalb einer Zeit, die $p = K/M$ -mal kürzer ist, als die Zeit, die gebraucht werden würde, um so ein Abbild mittels herkömmlicher „Mikrosonde“-Analyse (Rastern eines kleinen Strahls) zu erhalten. Es ist dadurch sogar möglich, eine räumliche Auflösung zu erhalten, die höher ist, als was eine Mikrosondenanalyse zulassen würde (da die Pixelgröße kleiner als der Durchmesser des Mikrosondenstrahls gemacht werden kann). Alle Verfahrensschritte der Erfindung, insbesondere alle Modi der massenspektrometrischen Datenerfassung, können innerhalb des gleichen Geräts durchgeführt werden, ohne dass die Probe der Atmosphäre ausgesetzt wird.

[0042] Über alle Cluster kann zum Beispiel jeder von Dutzenden bis Hunderten Orten nacheinander abgetastet werden und der zweiten Massenanalyse mit

der hohen Auflösung unterworfen werden. Typischerweise kann die hochauflösende Analyse an jedem Ort zwischen ein paar hundert Millisekunden und ein paar Sekunden benötigen. Daher kann der Analyseprozess eines Rahmens (Analyse mit sowohl niedriger Auflösung als auch hoher Auflösung) größenordnungsmäßig ein paar Minuten dauern. Im Beispiel von **Fig. 4** sind ungefähr 92 Orte innerhalb des aufgerufenen Gebiets für die hochauflösende Analyse ausgewählt. Daher ist die Gesamtzeit für die hochauflösende Analyse dieser Orte größenordnungsmäßig 3 Minuten, selbst wenn die hochauflösende Analyse an jedem einzelnen dieser Orte zum Beispiel 2 Sekunden braucht.

[0043] Jeder Ort für die hochauflösende Analyse kann eine Fläche abdecken, die größenordnungsmäßig $30 \text{ um} \times 30 \text{ um}$ groß ist. Im Beispiel von **Fig. 4** werden 92 Orte (jeder $30 \text{ um} \times 30 \text{ um}$) einer hochauflösenden Analyse unterworfen. Dagegen müssten 10.000 Orte mit der gleichen $30 \text{ um} \times 30 \text{ um}$ Größe analysiert werden, wenn die hochauflösende Analyse über den ganzen Rahmen (der $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ misst) ausgeführt werden würde. Wenn 92 Orte innerhalb von größenordnungsmäßig 3 Minuten analysiert werden, wie es im Beispiel der Fall ist, würde es größenordnungsmäßig fünfeinhalb Stunden brauchen, um alle 10.000 Orte mit hoher Auflösung zu analysieren. Diese wesentliche Reduktion in der Analysezeit, bei Beibehaltung der Analyse mit hoher Massenauflösung und räumlicher Auflösung, stellt einen wesentlichen Vorteil über den Stand der Technik dar.

[0044] Es kann sein, dass die Analyse mit der hohen Massenauflösung und die zusätzlichen Daten, die davon abgeleitet werden, es nahe legen, dass der Clustering-Prozess, der nach der Analyse mit der niedrigeren Massenauflösung durchgeführt wird, verbessert werden kann. Zum Beispiel kann es im Beispiel von **Fig. 4** der Fall sein, dass die Clustering-Technik, die dazu verwendet wird, den Rand von Cluster 1 abzuschätzen, auf der Grundlage der Analyse mit der hohen Massenauflösung, die an jedem der Orte, die durch die weißen Quadrate/Diamanten identifiziert werden, ausgeführt wird, verbessert werden kann. **Fig. 5** zeigt wie Cluster 1 im Lichte der hochauflösenden Analyse als sich auf Material mit ungenügend ähnlichen Massenspektren beziehend erachtet werden kann. Daher kann das Clustering auf der Grundlage der hoch aufgelösten Massenspektraldaten ausgeführt werden, um zwei verschiedene Cluster, die in **Fig. 5** als 1.1 und 1.2 bezeichnet sind, zu erhalten. Im Flussdiagramm von **Fig. 2** dies durch die Rückkopplungsschleife in dem Prozess, der durchgeführt wird, wenn der „Ähnlichkeitswert“ für verschiedene hochaufgelöste Analyseorte als zu niedrig erachtet wird, dargestellt.

[0045] Es wurde beschrieben, wie die Technik für einen einzelnen Rahmen (umfassend 300 Pixel × 300 Pixel im Beispiel von Fig. 3 bis 5) durchzuführen ist. Nachdem der Prozess für einen ersten Rahmen fertiggestellt wurde, kann der gleiche Prozess der niedrigauflösenden Analyse, der Identifikation von Gebieten, Teilgebieten (Cluster) und repräsentativen Orten sowie der nachfolgenden hochauflösenden Analyse der Reihe nach für jeden Rahmen in der Probe wiederholt werden. (Wo nur ein Teil der Probe von Interesse ist, ist es nicht notwendig, dass jeder Teil der Probe innerhalb eines Rahmens fällt. Es ist nur notwendig, dass die Gesamtheit der Fläche der Probe, die von Interesse ist, durch einen Rahmen abgedeckt wird.)

[0046] Das Flussdiagramm in Fig. 2 stellt eine Gesamtsteuerungsfunktionalität bereit, wodurch eine große Fläche einer Probe mittels der zuvor beschriebenen Einrichtung und Techniken in Stadien analysiert werden kann, um die Analyse über einer großen Fläche (wie zum Beispiel über einer vollständigen Probe, die mehrere Quadratmillimeter groß ist) auszuführen. Dies soll einen Vorschlag bereitstellen, wie die verschiedenen Merkmale und Funktionen zusammen ausgeführt werden können, um eine Analyse herzustellen, die einerseits ein Konfidenzniveau bereitstellt, das nicht mittels nur einer niedrigen Auflösung erreicht werden kann, und andererseits innerhalb einer viel kürzeren Zeit hergestellt wird, als was benötigt werden würde, um eine hochauflösende Analyse der vollständigen Probe vorzunehmen. Variationen dieser Gesamtsteuerungsfunktionalität sind vorgesehen und würden noch innerhalb des Schutzzumfangs der beigefügten Ansprüche fallen.

[0047] Um die Ausrichtung der Abbilder und abgetasteten Orte sicherzustellen (d. h., wie sichergestellt wird, dass der gebündelte Strahl im Modus mit der hohen Massenauflösung den richtigen Punkt relativ zu den zuvor abgetasteten Punkten innerhalb des großflächigen Modus mit der niedrigen Massenauflösung abtastet), ist es möglich, zum Beispiel, dass das System auf fein strukturierten Einmessungsproben eingemessen wird und danach stabil und reproduzierbar gehalten wird. Zusätzlich oder alternativ könnte jede Probe Einmessungsstrukturen (Linien, Punkte, usw.) auf deren Seite aufweisen, sodass eine Systemreproduzierbarkeit andauernd überprüft wird.

[0048] Die Gesamtanalysestrategie hängt von den empfangenen Daten ab. D. h., dass nicht nur die Orte, die für die hochauflösende Analyse ausgewählt werden, nach der Berechnung der Analysedaten mit der niedrigen Auflösung ausgewählt werden, sondern auch, dass weitere Entscheidungen mit Bezug auf z. B. zusätzliche Orte, die daraufhin für die hochauflösende Analyse ausgewählt werden, auf der Grundlage von sowohl hochaufgelösten und niedrig-

aufgelösten Daten, die schon erhalten wurden, ausgewählt werden. Ferner kann der Controller wählen, eine weitere niedrige Auflösung auf der Grundlage der Daten, die von der vorhergehenden niedrigauflösenden Analyse in Kombination mit der vorhergehenden Analyse mit hoher Auflösung erhalten wurden, vorzunehmen. Ferner können Erfassungsbedingungen bei der folgenden Analyse durch den hochauflösenden Detektor von den Spektraldaten, die zuvor vom Detektor mit der niedrigen Auflösung (oder hohen Auflösung) erhalten wurden, abhängen. Ebenfalls können Erfassungsbedingungen bei der folgenden Analyse durch den hochauflösenden Detektor von den Spektraldaten, die zuvor vom Detektor mit der hohen Auflösung (oder niedrigen Auflösung) erhalten wurden, abhängen. Kurz gefasst kann die Gesamtanalysestrategie dynamisch sein und der Ansatz für spätere Analysen kann durch Daten, die von früheren Analysen erhalten werden, beeinflusst werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Durchführen einer bildgebenden Massenspektrometrie einer Probe, wobei das Verfahren Folgendes umfasst:

Durchführen einer ersten Massenanalyse der Probe mittels eines ersten Massenanalysators, der einen Multipixelionendetektor umfasst, damit erste Massenspektraldaten, die charakteristisch für die Pixel der Probe sind, erhalten werden, wodurch ein Massenspektralabbild der Probe erzeugt wird; Identifizieren von Clustern von Pixeln, die eine oder mehrere Eigenschaften der ersten Massenspektraldaten teilen; und

Durchführen einer zweiten Massenanalyse der Probe mittels eines zweiten Massenanalysators, damit zweite Massenspektraldaten an mindestens einem Ort in jedem Cluster erhalten werden, wobei die Anzahl an Orten in jedem Cluster wesentlich kleiner als die Anzahl der Pixel in jedem Cluster ist, wobei die zweite Massenanalyse eine höhere Massenauflösung als die erste Massenanalyse hat.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die erste Massenanalyse mindestens 10^2 -mal schneller als die zweite Massenanalyse durchgeführt wird, bevorzugt mindestens 10^3 -mal schneller als die zweite Massenanalyse, besonders bevorzugt 10^4 -mal schneller als zweite Massenanalyse.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei die zweite Massenanalyse eine Massenauflösung aufweist, die mindestens 10^2 -mal höher als die der ersten Massenanalyse ist, bevorzugt 10^3 -mal höher als die der ersten Massenanalyse, besonders bevorzugt 10^4 -mal höher als die der ersten Massenanalyse.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die ersten Massenspektraldaten eine höhere räumliche Auflösung als die zweiten Massenspektraldaten aufweisen.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste Massenanalysator eine Massenanalyse in mindestens 1000 Kanälen parallel, bevorzugt in mindestens 10.000 Kanälen parallel, durchführt.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der zweite Massenanalysator eine Massenanalyse in nicht mehr als 10 Kanälen parallel durchführt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei der zweite Massenanalysator eine Massenanalyse in 1 Kanal einzeln durchführt.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei im ersten Massenanalysator das Produkt der Anzahl von parallelen Detektionskanälen mal Auflösungsvermögen 10^6 überschreitet und bevorzugt 10^7 überschreitet.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei im ersten Massenanalysator das Produkt der Pixeldatenerfassungsrate mal Auflösungsvermögen 10^7 pro Sekunde überschreitet und bevorzugt 10^8 pro Sekunde überschreitet.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei im ersten Massenanalysator eine Rohbitrate 10^8 pro Sekunde überschreitet und bevorzugt 10^9 pro Sekunde überschreitet.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei im zweiten, höher auflösenden Massenanalysator das Produkt der Pixelrate mal Auflösungsvermögen 10^5 pro Sekunde überschreitet und bevorzugt 10^6 pro Sekunde überschreitet.

12. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Produkt der Pixelrate mal Auflösungsvermögen wesentlich höher für den ersten Massenanalysator als für den zweiten Massenanalysator ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ferner umfassend das Erhöhen der Leistung des Ionisationsstrahls für die zweite Massenanalyse im Vergleich zu der ersten Massenanalyse.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste Massenanalysator ein Flugzeitmassenanalysator ist.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der zweite Massenanalysator ein

Flugzeitmassenanalysator oder ein Massenanalysator mit elektrostatischer Falle oder ein FT-ICR-Massenanalysator ist.

16. Verfahren nach Anspruch 15, wobei der zweite Massenanalysator ein Massenanalysator mit elektrostatischer Falle ist und wobei der Massenanalysator mit elektrostatischer Falle ein Orbitrap-Massenanalysator ist.

17. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Anzahl an Clustern mindestens 10-mal kleiner als die Gesamtanzahl von Pixeln ist, bevorzugt mindestens 10^2 -mal kleiner als die Gesamtanzahl von Pixeln, besonders bevorzugt mindestens 10^3 -mal kleiner als die Gesamtanzahl von Pixeln.

18. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Schritt des Durchführens der ersten Massenanalyse der Probe das Durchführen mehrerer solcher Analysen nacheinander umfasst, wobei jede Analyse die Analyse eines Teilgebiets der Probe ist.

19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Schritt des Identifizierens von Clustern an Pixeln, die eine oder mehrere Eigenschaften von Massenspektraldaten teilen, die Verwendung eines k-medoid-Algorithmus umfasst.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Schritt des Identifizierens von Clustern eine oder mehrere der folgenden Techniken umfasst:
partitionierende Clustering-Verfahren;
hierarchische Clustering-Verfahren;
schwerpunkt-basierte Clustering-Verfahren;
verteilungsbasierte Clustering-Verfahren; und
dichtebasierte Clustering-Verfahren.

21. Massenspektrometrie-einrichtung, umfassend:

einen ersten Massenanalysator, der einen Multipixelionendetektor zum Vornehmen einer ersten Massenanalyse einer Probe umfasst, wobei der erste Massenanalysator dazu eingerichtet ist, erste Massenspektraldaten in der Form eines Massenspektralbilds der Probe bereitzustellen;

einen zweiten Massenanalysator, der dazu eingerichtet ist, eine zweite Massenanalyse der Probe vorzunehmen, damit zweite Massenspektraldaten mit einer höheren Massenauflösung als die der ersten Massenspektraldaten bereitgestellt werden;

einen Controller, der dazu ausgestaltet ist:
das Massenspektralabbild zu analysieren;
Cluster von spektral ähnlichen Pixeln innerhalb des Massenspektralbilds zu identifizieren;
den zweiten Massenanalysator dazu einzurichten, einen oder mehrere Orte innerhalb jedes Clusters

mit einer höheren Auflösung als der vom ersten Massenanalysator bereitgestellten zu analysieren, wobei die Anzahl an Orten in jedem Cluster wesentlich kleiner ist als die Anzahl von Pixeln in jedem Cluster.

22. Massenspektrometrieeinrichtung nach Anspruch 21, wobei der erste Massenanalysator ein Flugzeitmassenanalysator ist.

23. Massenspektrometrieeinrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 22, wobei der zweite Massenanalysator ein Flugzeitmassenanalysator oder ein Massenanalysator mit elektrostatischer Falle oder ein FT-ICR-Massenanalysator ist.

24. Massenspektrometrieeinrichtung nach Anspruch 23, wobei der zweite Massenanalysator ein Massenanalysator mit elektrostatischer Falle ist und wobei der Massenanalysator mit elektrostatischer Falle ein Orbitrap-Massenanalysator ist.

Es folgen 5 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

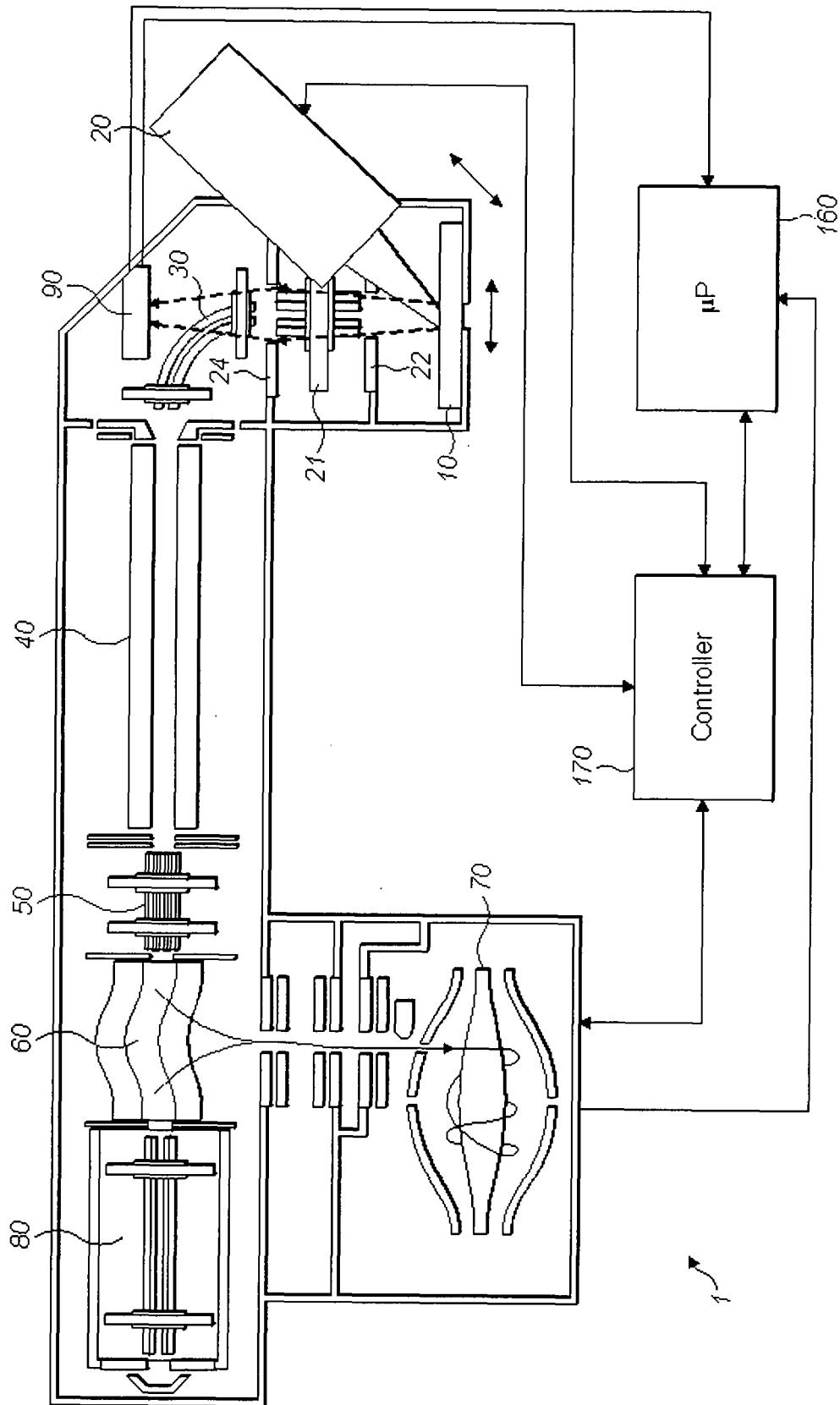


FIG. 1

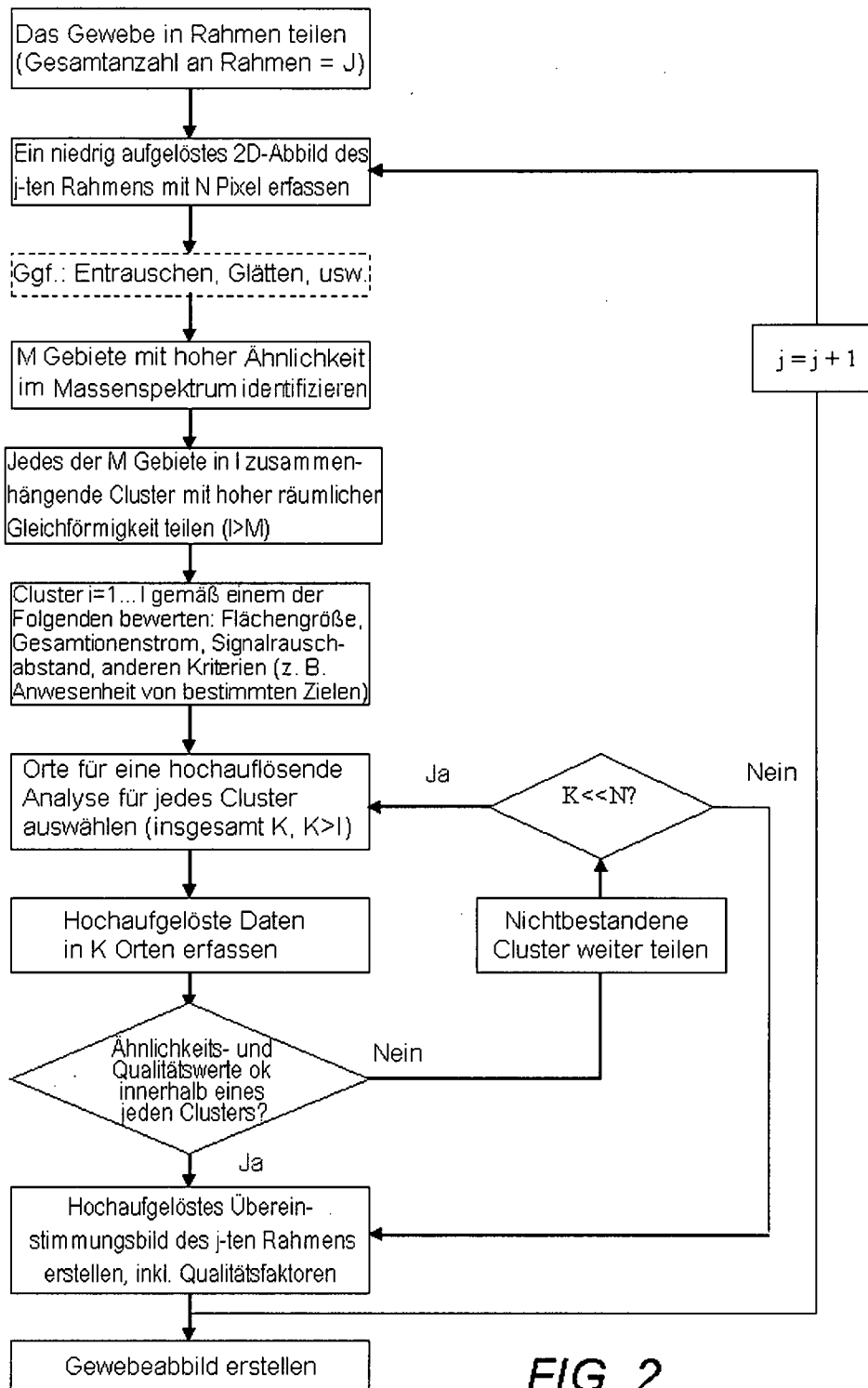


FIG. 2

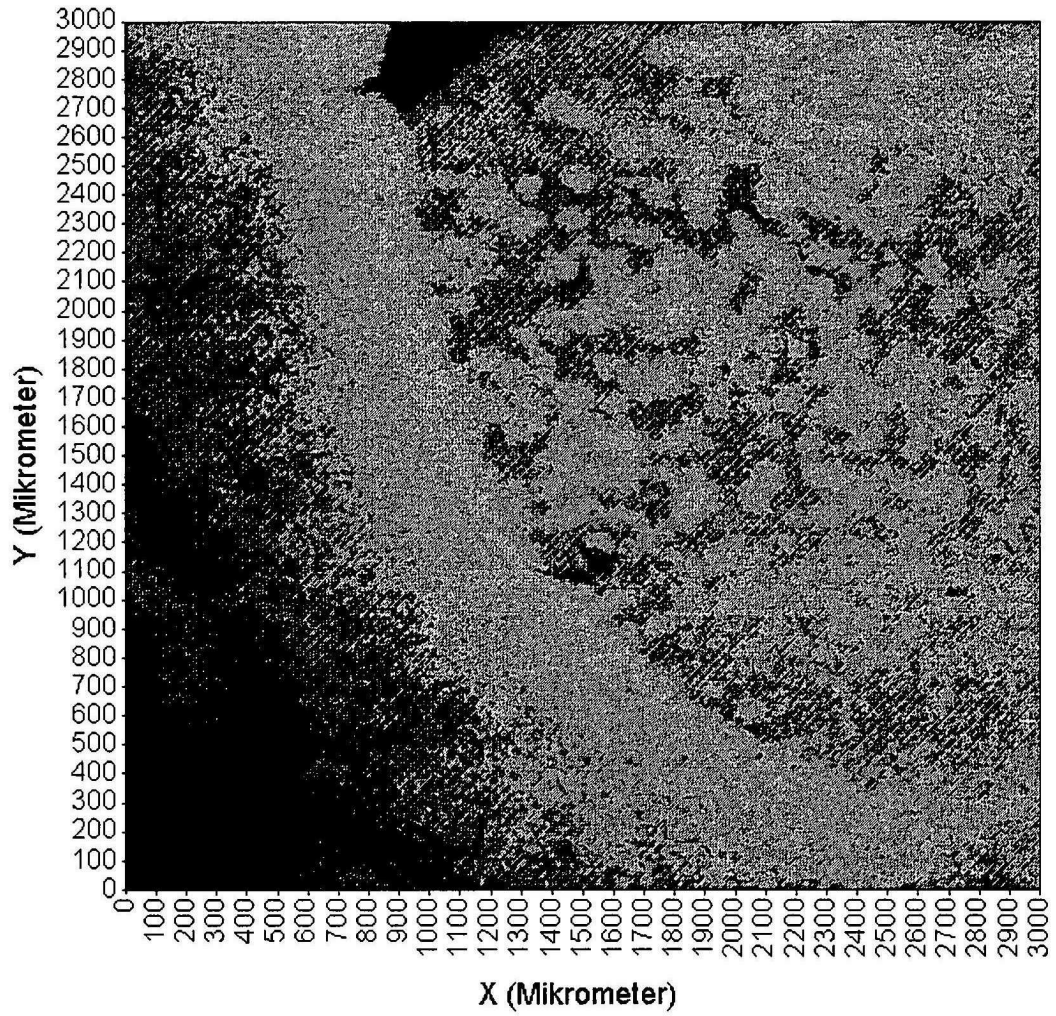


FIG. 3

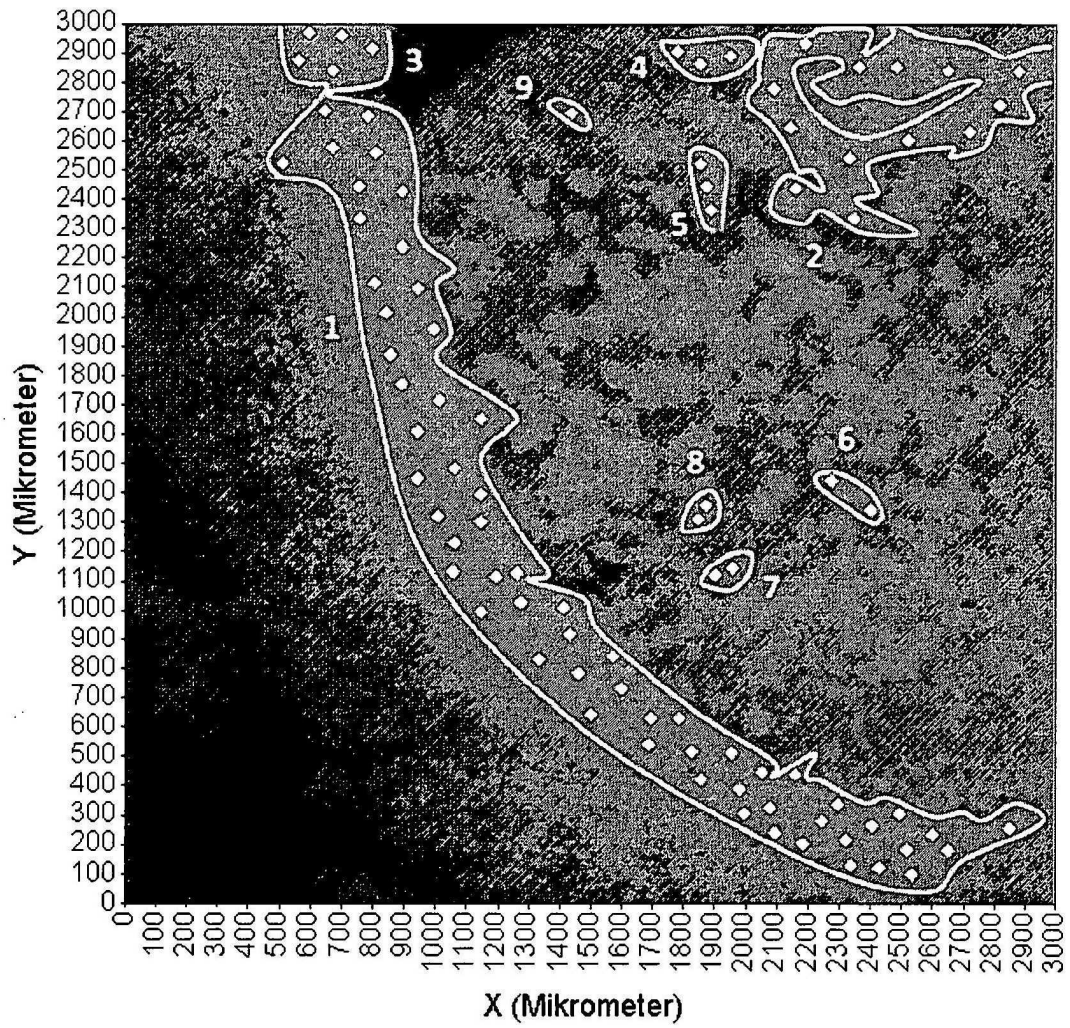


FIG. 4

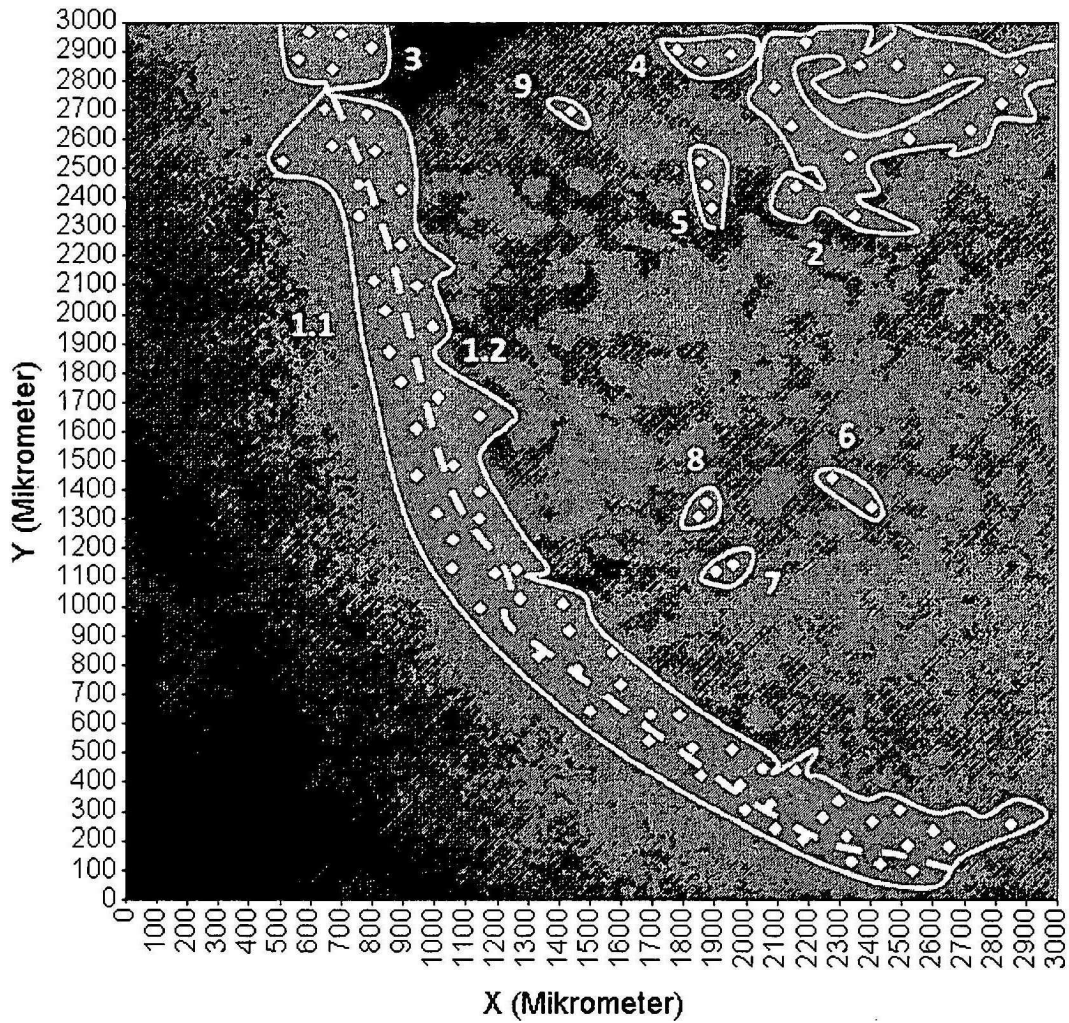


FIG. 5