



(12)

## Patentschrift

(21) Deutsches Aktenzeichen: **11 2019 006 947.0**  
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP2019/008104**  
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2020/178900**  
(86) PCT-Anmeldetag: **01.03.2019**  
(87) PCT-Veröffentlichungstag: **10.09.2020**  
(43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung  
in deutscher Übersetzung: **02.12.2021**  
(45) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: **28.09.2023**

(51) Int Cl.: **H01J 49/16** (2006.01)  
**H01J 49/04** (2006.01)  
**H01J 49/26** (2006.01)  
**G01N 1/28** (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).

(73) Patentinhaber:  
**SHIMADZU CORPORATION, Kyoto-shi, Kyoto, JP**

(74) Vertreter:  
**Müller-Boré & Partner Patentanwälte PartG mbB,  
80639 München, DE**

(72) Erfinder:  
**Terashima, Kenta, Kyoto-shi, Kyoto, JP; Ogata,  
Koretsugu, Kyoto-shi, Kyoto, JP**

(56) Ermittelter Stand der Technik:  
**US 2018 / 0 238 843 A1**  
**WO 2019/ 106 800 A1**

(54) Bezeichnung: **Matrixschichtaufbringungssystem und Matrixschichtaufbringungsverfahren**

(57) Hauptanspruch: Matrixschichtaufbringungssystem, das Folgendes aufweist:

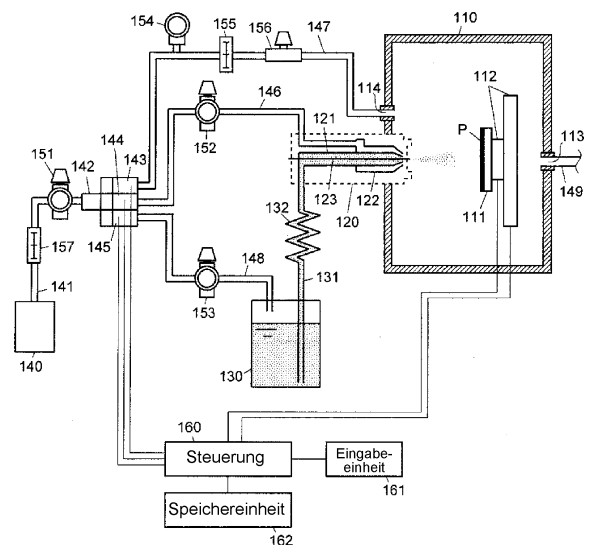
eine Kammer (110; 210), die dazu konfiguriert ist, einen Proben-tisch (111; 211) aufzunehmen, auf dem eine Proben-platte (P) platziert ist;

einen Zerstäuber, der angeordnet ist, eine Lösung, die eine Matrixsubstanz enthält, die für ein Matrix-unterstütztes Laser-Desorptions-/Ionisationsverfahren verwendet wird, zu dem Proben-tisch (111; 211) hin zu zerstäuben;

einen in der Kammer (110; 210) ausgebildeten Gaseinlass (114; 214);

eine Trockengaszufuhreinrichtung, die angeordnet ist, ein Trockengas mit einer konstanten Feuchtigkeit von einer Gasflasche oder einem Gasgenerator durch den Gaseinlass (114; 214) zuzuführen; und

eine Steuerung (160; 260), die dazu konfiguriert ist, die Trockengaszufuhreinrichtung und den Zerstäuber zu steuern, um das Trockengas durch den Gaseinlass (114; 214) zuzu-führen, um die Kammer (110; 210) mit dem Trockengas zu füllen, und dann die Lösung, die die Matrixsubstanz enthält, in einem Zustand, in dem die Zufuhr des Trockengases durch den Gaseinlass (114; 214) angehalten oder reduziert ist, zu zerstäuben.



**Beschreibung**

## TECHNISCHES GEBIET

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Matrixschichtaufbringungssystem und ein Matrixschichtaufbringungsverfahren zum Aufbringen einer Schicht einer Matrixsubstanz auf eine Probenplatte, die zum Durchführen massenspektrometrischer Bildgebung unter Verwendung eines Verfahrens von Matrix-unterstützter Laser-Desorption/Ionisation (matrix assisted laser desorption/ionization - MALDI) verwendet wird.

## STAND DER TECHNIK

**[0002]** Das MALDI-Verfahren ist eine Ionisationstechnik, die für eine Analyse einer Probe, die schlecht bzw. schwer Laserlicht absorbiert, oder einer Probe, die durch Laserlicht sehr leicht Schaden nehmen kann, (wie etwa Proteine), geeignet ist. Bei dieser Technik wird eine Matrixsubstanz, die Laserlicht leicht absorbiert und die leicht zu ionisieren ist, zuvor in eine zu messende Probe gemischt und die erhaltene Mischung wird mit Laserlicht bestrahlt, um die Probe zu ionisieren. Im Allgemeinen wird die Matrixsubstanz der Probe als eine Lösung hinzugegeben und die in der Probe enthaltene Messzielsubstanz wird in die Lösung der Matrixsubstanz (Matrixlösung) inkludiert. Danach wird sie getrocknet und das Lösungsmittel in der Lösung verdampft, um Kristallpartikel der Matrixsubstanz, die die Messzielsubstanz enthält, auszubilden. Dann werden diese Partikel mit Laserlicht bestrahlt, wodurch die Messzielsubstanz aufgrund einer Wechselwirkung zwischen der Messzielsubstanz, der Matrixsubstanz und dem Laserlicht ionisiert wird. Die MALDI-Methode wurde auf dem Gebiet der Biowissenschaften etc. häufig verwendet, da sie eine Analyse von Polymerverbindungen mit hohen Molekulargewichten ermöglicht, ohne diese wesentlich zu dissoziieren, und darüber hinaus, da sie auch eine hohe Empfindlichkeit hat und für Mikroanalyse geeignet ist.

**[0003]** In den letzten Jahren hat ein massenspektrometrisches Bildgebungsverfahren zum direkten Visualisieren einer zweidimensionalen Verteilung von Biomolekülen, Metaboliten oder dergleichen in einem Schnittpräparat biologischen Gewebes unter Verwendung eines MALDI-Massenspektrometers Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Beim massenspektrometrischen Bildgebungsverfahren kann ein zweidimensionales Bild, das die Intensitätsverteilung von Ionen mit einem spezifischen Masse-zu-Ladungsverhältnis darstellt, auf einer Probe, wie etwa einem Schnittpräparat biologischen Gewebes, erhalten werden. Daher werden beispielsweise durch Überprüfen der Verteilung von Substanzen, die für pathologische Gewebe, wie etwa Krebs, spezifisch sind, verschiedene Anwendungen in der Medizin, der

Wirkstoffentdeckung und der Biowissenschaft, wie etwa das Erfassen der Ausbreitung von Krankheiten und Bestätigen der therapeutischen Wirkungen von Medikamenten etc., erwartet.

**[0004]** Allgemeine Verfahren zum Herstellen einer Probe, d. h. Hinzugeben einer Matrixsubstanz zu einer Probe im massenspektrometrischen Bildgebungsverfahren, umfassen ein Verfahren (im Folgenden als ein Sprühverfahren bezeichnet) zum Sprühen und Aufbringen der Matrixlösung auf eine Platte, auf der die Probe, wie etwa ein Schnittpräparat biologischen Gewebes, platziert ist (siehe beispielsweise Patentliteratur 1). **Fig. 8** zeigt eine schematische Konfiguration eines Matrixschichtaufbringungssystems zum Herstellen einer Probe durch ein Sprühverfahren. Dieses Matrixschichtaufbringungssystem weist auf: eine Kammer 80, in der ein Probenstück 81 untergebracht ist, an dem eine Probenplatte P angebracht ist, und eine Zerstäubungsdüse 70 zum Sprühen einer Matrixsubstanz auf die Probenplatte P. Die Zerstäubungsdüse 70 weist ein Gasrohr 72, durch das das Zerstäubungsgas strömt, und ein Lösungsrohr 71, durch das die Matrixlösung strömt, auf. Diese haben eine Doppelrohrstruktur, bei der das Lösungsrohr 71 in das Gasrohr 72 eingesetzt ist und die Spitze des Lösungsrohrs 71 von der Spitze des Gasrohrs 72 umgeben ist. Ferner ist eine Nadel 73 in der Mitte des Lösungsrohrs 71 eingesetzt und die Spitze der Nadel 73 ragt leicht von der Spitze des Lösungsrohrs 71 hervor. Das Innere des Lösungsrohrs 71 ist mit einer Matrixlösung gefüllt und sein proximales Ende ist in einen Lösungsbehälter 75, der die Matrixlösung enthält, eingesetzt. Das proximale Ende des Gasrohrs 72 ist mit einer Gasquelle 74, wie etwa einer Gasflasche, verbunden. Es ist zu beachten, dass die Kammer 80 während des Zerstäubens nicht abgedichtet, sondern zur Umgebung hin offen ist, um Gas freizusetzen, das von der Spitze des Gasrohrs 72 nach außen in die Kammer 80 ausgestoßen wird.

**[0005]** Da die Spitze des Lösungsrohrs 71 von der Spitze des Gasrohrs 72, wie oben beschrieben, umgeben ist, wenn das von der Gasquelle 74 zugeführte Hochdruckzerstäubungsgas von der Spitze des Gasrohrs 72 ausgestoßen wird, wird der Druck der Umgebung der Spitze des Lösungsrohrs 71 herabgesetzt (Venturi-Effekt), und die Matrixlösung wird aus der Spitze gezogen. Die aus der Spitze des Lösungsrohrs 71 herausgezogene Matrixlösung wird durch das Zerstäubungsgas in feine Tröpfchen geschert und die feinen Tröpfchen werden gemeinsam mit dem Strom des Zerstäubungsgases von der Düse 70 ausgestoßen. Zu diesem Zeitpunkt strömt die Matrixlösung auf der Nadel 73, um die Schereffizienz der Matrixlösung durch das Zerstäubungsgas zu verbessern, was die Tröpfchen noch kleiner macht. Die Matrixlösung, die wie oben

beschrieben von der Zerstäubungsdüse 70 eingespritzt wird, fällt über die Probenplatte P auf dem Probenisch 81, der der Zerstäubungsdüse 70 zugewandt ist.

**[0006]** Wenn die Matrixlösung, die wie oben beschrieben zerstäubt wird, auf die Probenplatte P fällt, auf der eine Probe, wie etwa ein Schnittpräparat biologischen Gewebes, angebracht ist, werden Komponenten (Probenkomponenten), die in der Probe enthalten sind, in die Matrixlösung diffundiert, und dann werden Kristallpartikel, die die Probenkomponenten und die Matrixsubstanzen enthalten, auf der Probenplatte P durch Verdampfung des Lösungsmittels in der Matrixlösung, die die Probenkomponenten enthält, ausgebildet.

**[0007]** US 2018/ 0 238 843 A1 beschreibt ein System zum Abscheiden einer Chemikalie aus einer oder mehreren Komponenten auf einem Medium. Das System umfasst eine Sprühanordnung zum Abscheiden der Chemikalie, ein Medium zum Sammeln der einen oder mehreren Komponenten, die die Chemikalie bilden, und ein Gehäuse zum Unterbringen des Mediums und der Sprühanordnung. Die Sprühanordnung umfasst eine Kapillare zum Aufnehmen und Ausstoßen eines Fluids, das die eine oder mehrere Komponenten enthält, eine Düse zum Aufnehmen und Ausstoßen eines Gases in Richtung sowohl des Mediums als auch des Fluids, wenn das Fluid aus der Kapillare ausgestoßen wird, und eine Sprühheizung zum Erhitzen der Kapillare und des Gases. Das Gehäuse umfasst eine verschiebbare Schublade zum Stützen und Verschieben des Mediums. Das System umfasst ferner einen Medium-erhitzer zum Erhitzen des Mediums.

## LISTE DER ENTGEGENHALTUNGEN

### PATENTLITERATUR

**[0008]** Patentliteratur 1: JP 2016 - 114 400 A ([0004])

### KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

#### TECHNISCHES PROBLEM

**[0009]** Um ein massenspektrometrisches Bild zu erhalten, dass die Verteilung einer Zielsubstanz im massenspektrometrischen Bildgebungsverfahren genau darstellt, ist es notwendig, die Zielsubstanz mit hoher räumlicher Auflösung und hoher Empfindlichkeit nachzuweisen. Einer der wesentlichen Faktoren zum Bestimmen der räumlichen Auflösung bei der massenspektrometrischen Bildgebung unter Verwendung von MALDI ist eine Partikelgröße (Größe von Kristallpartikeln) der Matrixsubstanz in der vorbereiteten Probe, und je kleiner die Partikelgröße ist, desto höher ist die räumliche Auflösung, die

erhalten wird. Darüber hinaus ist einer der wesentlichen Faktoren zum Bestimmen der Nachweisempfindlichkeit beim massenspektrometrischen Bildgebungsverfahren die Extraktionseffizienz der Messzielsubstanz in der Probe in die Matrixlösung und je höher die Extraktionseffizienz ist, desto höher ist die Empfindlichkeit.

**[0010]** Jedoch weist das zuvor beschriebene Sprühverfahren ein Problem auf, das darin besteht, dass die Größe der Kristallpartikel, die auf der Probenplatte ausgebildet werden, und die Nachweisempfindlichkeit der Messzielsubstanz nicht stabil sind.

**[0011]** Die vorliegende Erfindung erfolgte, um die obigen Probleme zu lösen, und eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein Matrixschichtaufbringungssystem und ein Matrixschichtaufbringungsverfahren für MALDI bereitzustellen, die in der Lage sind, eine hohe räumliche Auflösung und hohe Nachweisempfindlichkeit stabil umzusetzen, wenn das massenspektrometrische Bildgebungsverfahren durchgeführt wird.

## LÖSUNG DES PROBLEMS

**[0012]** Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben intensive Untersuchungen durchgeführt, um die zuvor genannten Probleme zu lösen, und haben herausgefunden, dass sich die Feuchtigkeit in der Kammer zum Zeitpunkt des Zerstäubens der Matrixlösung auf die Größe und Form der auf der Probenplatte ausgebildeten Kristallpartikel und die Extraktionseffizienz der Messzielsubstanz in der Probe auswirkt. Somit wird die vorliegende Erfindung erzielt.

**[0013]** Gemäß der vorliegenden Erfindung, die vorgenommen wurde, um die obigen Probleme zu lösen, weist ein Matrixschichtaufbringungssystem auf:

eine Kammer, die dazu konfiguriert ist, einen Probenisch aufzunehmen, auf dem eine Probenplatte platziert ist;

einen Zerstäuber, der angeordnet ist, eine Lösung, die eine Matrixsubstanz enthält, die für ein Matrix-unterstütztes Laser-Desorptions-/Ionisationsverfahren verwendet wird, zu dem Probenisch hin zu zerstäuben;

einen in der Kammer ausgebildeten Gaseinlass;

eine Trockengaszufuhreinrichtung, die angeordnet ist, ein Trockengas mit einer konstanten Feuchtigkeit von einer Gasflasche oder einem Gasgenerator durch den Gaseinlass zuzuführen; und

eine Steuerung, die dazu konfiguriert ist, die Trockengaszufuhreinrichtung und den Zerstäuber zu steuern, um das Trockengas durch den

Gaseinlass zuzuführen, um die Kammer mit dem Trockengas zu füllen, und dann die Lösung, die die Matrixsubstanz enthält, in einem Zustand, in dem die Zufuhr des Trockengases durch den Gaseinlass angehalten oder reduziert ist, zu zerstäuben.

**[0014]** Hier ist das Trockengas ein Gas mit geringer Feuchtigkeit und ist bevorzugt ein Gas mit einer Feuchtigkeit von höchstens 30 % und stärker bevorzugt höchstens 15 %. Ferner ist „das Zerstäuben der Lösung, die die Matrixsubstanz enthält, in einem Zustand, in dem die Zufuhr des Trockengases durch den Gaseinlass angehalten oder reduziert ist“ nicht zwangsläufig auf einen Fall beschränkt, in dem das Zerstäuben gestartet wird, nachdem die Zufuhr des Trockengases durch den Gaseinlass angehalten oder reduziert wird, sondern schließt auch einen Fall ein, in dem das Zerstäuben zunächst gestartet wird und dann die Zufuhr des Gases durch den Gaseinlass etwas später angehalten oder reduziert wird.

**[0015]** Gemäß dem Matrixschichtaufbringungssystem der vorliegenden Erfindung mit der obigen Konfiguration wird, da die Lösung (Matrixlösung), die die Matrixsubstanz enthält, zerstäubt wird, nachdem die Luft in der Kammer mit dem Trockengas gefüllt wird, die Größe der auf der Probenplatte ausgebildeten Kristallpartikel von der Feuchtigkeit der Außenluft nicht wie im herkömmlichen Fall beeinträchtigt und massenspektrometrische Bildgebung kann immer mit stabiler räumlicher Auflösung durchgeführt werden. Darüber hinaus kann, verglichen mit dem Stand der Technik, die Größe der auf der Probenplatte ausgebildeten Kristallpartikel unterdrückt werden und kann eine hohe räumliche Auflösung erzielt werden. Nachdem das Innere der Kammer mit dem Trockengas gefüllt wurde, wird im Matrixschichtaufbringungssystem gemäß der vorliegenden Ausführungsform des Weiteren die Matrixlösung in einem Zustand zerstäubt, in dem die Zufuhr des Trockengases unterbrochen ist und somit steigt die Feuchtigkeit in der Kammer mit dem Fortschreiten des Zerstäubens. Demzufolge, verglichen mit einem Fall, in dem das Zerstäuben durchgeführt wird, während die Zufuhr des Trockengases zur Kammer fortgeführt wird, kann die Extraktionseffizienz der Probenkomponente durch die Matrixlösung verbessert werden und kann die Nachweisempfindlichkeit der Messzielsubstanz bei der massenspektrometrischen Bildgebung verbessert werden. In der vorliegenden Erfindung, wenn die Matrixlösung in einem Zustand zerstäubt wird, in dem die Zufuhr des Trockengases reduziert wird (ohne die Zufuhr des Trockengases vollständig abubrechen), ist die Durchflussrate des Trockengases während des Zerstäubens der Matrixlösung so festgelegt, dass die Feuchtigkeit in der Kammer mit dem Fortschreiten des Zerstäubens der Matrixlösung zunimmt. Eine derartige Durch-

flussrate des Trockengases kann beispielsweise versuchsweise im Voraus bestimmt werden.

**[0016]** Im Matrixschichtaufbringungssystem gemäß der vorliegenden Erfindung steuert die Steuerung ferner die Trockengaszufuhreinrichtung und den Zerstäuber, um das Zerstäuben der Lösung, die die Matrixsubstanz enthält, durch den Zerstäuber abubrechen, die Kammer durch Zuführen des Trockengases durch den Gaseinlass mit dem Trockengas erneut zu füllen und dann das Zerstäuben der Lösung, die die Matrixsubstanz enthält, durch den Zerstäuber erneut durchzuführen, während das Zuführen des Trockengases durch den Gaseinlass fortgeführt wird.

**[0017]** Im Matrixschichtaufbringungssystem der vorliegenden Erfindung mit der obigen Konfiguration wird das Innere einer Kammer zuerst mit einem Trockengas (Gasaustausch der ersten Stufe) gefüllt und das Zerstäuben einer Matrixlösung (Zerstäuben der ersten Stufe) wird in einem Zustand durchgeführt, in dem die Zufuhr des Trockengases zur Kammer angehalten oder reduziert ist. Danach wird das Innere der Kammer erneut mit einem Trockengas gefüllt (Gasaustausch der zweiten Stufe) und dann wird die Matrixlösung zerstäubt (Zerstäuben der zweiten Stufe), während die Zufuhr des Trockengases zur Kammer fortgeführt wird. In diesem „Zerstäuben der zweiten Stufe“ wird die Zufuhr des Trockengases fortgesetzt, wodurch eine Zunahme der Feuchtigkeit in Zusammenhang mit dem Zerstäuben der Matrixlösung verhindert wird. Daher kann die Aufbringungsmenge der Matrixsubstanz vergrößert werden, ohne die Kristallgröße zu vergrößern. Demzufolge kann die Ionisationseffizienz der Messzielsubstanz verbessert werden, ohne die räumliche Auflösung in der massenspektrometrischen Bildgebung zu verringern. Beim „Zerstäuben der zweiten Stufe“ ist die Durchflussrate des Trockengases festgelegt, um eine Zunahme der Feuchtigkeit in der Kammer mit dem Fortschreiten des Zerstäubens der Matrixlösung zu verhindern. Eine derartige Durchflussrate des Trockengases kann beispielsweise versuchsweise im Voraus bestimmt werden. Üblicherweise entspricht die Durchflussrate des Trockengases während des „Zerstäubens der zweiten Stufe“ der Durchflussrate des Trockengases während des „Gasaustauschs der zweiten Stufe“.

**[0018]** Das Matrixschichtaufbringungssystem gemäß der vorliegenden Erfindung weist bevorzugt ferner einen Trockengasdiffusor auf, der konfiguriert ist, einen Strom des Trockengases in der Kammer zu diffundieren.

**[0019]** Gemäß einer derartigen Konfiguration ist es möglich, zu verhindern, dass sich durch das Trockengas in der Kammer ein Feuchtigkeitsgradient bildet, und zu verhindern, dass der Zerstäubungs-

strom der Matrixlösung durch den Strom des Trockengases unterbrochen wird, selbst wenn die Matrixlösung zerstäubt wird, während das Trockengas der Kammer wie beim Zerstäuben der zweiten Stufe zugeführt wird.

**[0020]** Ein Matrixschichtaufbringungsverfahren gemäß der vorliegenden Erfindung, die vorgenommen wurde, um die obigen Probleme zu lösen, umfasst ferner:

Einhausen einer Probenplatte in einer Kammer; Füllen der Kammer mit einem Trockengas durch Zuführen des Trockengases mit einer konstanten Feuchtigkeit von einer Gasflasche oder einem Gasgenerator in die Kammer; und dann Zerstäuben einer Lösung, die eine Matrixsubstanz enthält, die für ein Matrix-unterstütztes Laser-Desorptions-/Ionisationsverfahren verwendet wird, zur Probenplatte hin, in einem Zustand, in dem die Zufuhr des Trockengases zur Kammer angehalten oder reduziert ist.

**[0021]** Das Matrixschichtaufbringungsverfahren gemäß der vorliegenden Erfindung kann ferner umfassen: Abbrechen des Zerstäubens der Lösung, die die Matrixsubstanz enthält; erneutes Füllen der Kammer mit dem Trockengas durch Zuführen des Trockengases zur Kammer; und dann erneutes Zerstäuben der Lösung, die die Matrixsubstanz enthält, zur Probenplatte, während die Zufuhr des Trockengases zur Kammer fortgeführt wird.

#### VORTEILHAFTE AUSWIRKUNGEN DER ERFINDUNG

**[0022]** Wie oben beschrieben, ist es gemäß dem Matrixschichtaufbringungssystem und dem erfindungsgemäßen Matrixschichtaufbringungsverfahren möglich, eine hohe räumliche Auflösung und eine hohe Nachweisempfindlichkeit stabil zu erzielen, wenn massenspektrometrische Bildgebung durchgeführt wird.

#### KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**Fig. 1** ist eine schematische Darstellung, die eine Hauptkonfiguration eines Matrixschichtaufbringungssystems gemäß einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zeigt.

**Fig. 2** ist ein Flussdiagramm, das ein Beispiel eines Betriebs einer Steuerung in dem Matrixschichtaufbringungssystem der ersten Ausführungsform zeigt.

**Fig. 3** ist eine schematische Ansicht, die eine Bewegungsbahn einer Mittelachse eines Zerstäubungsstroms auf einer Probenplatte zeigt.

**Fig. 4** ist eine schematische Darstellung, die eine Hauptkonfiguration eines Matrixschichtauf-

bringungssystems gemäß einer zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung zeigt.

**Fig. 5A** bis **Fig. 5C** sind Ansichten, die ein Konfigurationsbeispiel einer Diffusionsplatte gemäß der zweiten Ausführungsform zeigen, wobei **Fig. 5A** eine Konfiguration mit kreisförmigen Öffnungen auf der gesamten Oberfläche zeigt, **Fig. 5B** eine Konfiguration mit kreisförmigen Öffnungen in einem Teilbereich zeigt und **Fig. 5C** eine Konfiguration mit L-förmigen linearen Öffnungen zeigt.

**Fig. 6A** und **Fig. 6B** sind Ansichten, die ein Konfigurationsbeispiel eines Diffusionsrohrs gemäß der zweiten Ausführungsform zeigen, wobei **Fig. 6A** eine perspektivische Ansicht des Diffusionsrohrs ist und **Fig. 6B** eine perspektivische Ansicht ist, die eine Einbauposition des Diffusionsrohrs in einer Kammer zeigt.

**Fig. 7** ist ein Flussdiagramm, das einen Betrieb einer Steuerung in dem Matrixschichtaufbringungssystem gemäß der zweiten Ausführungsform zeigt.

**Fig. 8** ist ein schematisches Diagramm, das eine schematische Konfiguration eines herkömmlichen Matrixschichtaufbringungssystems vom Sprühtyp zeigt.

#### BESCHREIBUNG DER AUSFÜHRUNGSFORMEN

< Erste Ausführungsform >

**[0023]** Im Folgenden wird eine erste Ausführungsform eines Matrixschichtaufbringungssystems gemäß der vorliegenden Erfindung unter Bezugnahme auf die Zeichnungen beschrieben. **Fig. 1** ist eine schematische Darstellung, die eine Hauptkonfiguration eines Matrixschichtaufbringungssystems gemäß der vorliegenden Ausführungsform veranschaulicht. Das Matrixschichtaufbringungssystem gemäß der ersten Ausführungsform hat eine Kammer 110, in der eine Probenplatte P untergebracht ist, und eine Zerstäubungsdüse 120 zum Sprühen einer Lösung (Matrixlösung), die eine Matrixsubstanz enthält, auf die Probenplatte P.

**[0024]** In der Kammer 110 sind ein Probenstisch 111, auf dem die Probenplatte P platziert ist, und ein XY-Tisch 112 zum Bewegen des Probenstischs 111 untergebracht. Auf einer Wandoberfläche der Kammer 110, die dem Probenstisch 111 zugewandt ist, ist eine Zerstäubungsdüse 120 angebracht, und ein Gaseinlass 114 als ein Durchgangsloch ist ausgebildet. Vorzugsweise sind sowohl die Zerstäubungsdüse 120 als auch der Gaseinlass 114 nahe der Mitte der Wandoberfläche angeordnet. Dadurch ist es möglich, den Zerstäubungsstrom und den Austauschgasstrom (Trockengasstrom) in der Aufwärts-, Abwärts-, Links- und Rechtsrichtung axial symmet-

risch auszuführen und das Zerstäuben und den Gasaustausch gleichmäßig und effizient durchzuführen. Dahingegen ist ein Gasauslass 113 als ein Durchgangsloch auf einer Wandoberfläche der Kammer 110 auf der Rückseite des Probentisches 111 ausgebildet. Ferner ist eine Klappe (nicht dargestellt) zum Einsetzen und Entfernen der Probenplatte P auf der Wandoberfläche der Kammer 110 bereitgestellt, die orthogonal zur Wandoberfläche steht, an der die Zerstäubungsdüse 120 angebracht ist. Wenn die Klappe geschlossen ist, ist die Kammer 110 mit Ausnahme des Gaseinlasses 114 und des Gasauslasses 113 abgedichtet.

**[0025]** Die Zerstäubungsdüse 120 hat eine Doppelrohrstruktur, einschließlich eines Lösungsrohrs 121 und eines Gasrohrs 122, das koaxial mit dem Lösungsrohr 121 ist und als ein Außenzylinder angeordnet ist, um das Lösungsrohr 121 zu umgeben. Das Lösungsrohr 121 hat einen Innendurchmesser von etwa 0,3 mm am Spitzenabschnitt und eine Nadel 123 wird zum Leiten der Lösung beim Zerstäuben in die Mitte des Lösungsrohrs 121 eingesetzt. Die Spitzen des Lösungsrohrs 121 und des Gasrohrs 122 befinden sich im Wesentlichen an der gleichen Position in der Längsrichtung der Rohre 121 und 122 und die Spitze der Nadel 123 ragt etwas von der Spitze des Lösungsrohrs 121 vor.

**[0026]** Ein Ende eines Lösungszufuhrrohrs 131 ist mit dem proximalen Ende des Lösungsrohrs 121 verbunden und das andere Ende des Lösungszufuhrrohrs 131 ist auf dem unteren Abschnitt eines Lösungsbehälters 130 angeordnet, der ein abgedichteter Behälter ist, der die Matrixlösung beherbergt (unter der Mitte des Lösungsbehälters 130 in der Höhenrichtung, bevorzugt nahe der Bodenoberfläche). Darüber hinaus ist ein Widerstandsrohr 132 in einem Zwischenabschnitt des Lösungszufuhrrohrs 131 eingesetzt. Als Widerstandsrohr 132 wird ein Rohr mit einem ausreichend großen Widerstandswert verglichen mit dem Widerstandswert an der Spitze des Lösungsrohrs 121 der Zerstäubungsdüse 120 verwendet, beispielsweise ein Kapillarrohr mit einem Innendurchmesser von 0,075 mm und einer Länge von 20 mm. Als Widerstandsrohr 132 kann ein Kapillarrohr aus Siliciumdioxid, eine Kapillare aus PEEK (Polyetheretherketon)-Harz oder dergleichen verwendet werden. Jedoch wird im Hinblick auf die Haltbarkeit bevorzugt eine PEEK-Kapillare verwendet.

**[0027]** Ein Ende eines Zerstäubungsgasrohrs 146 ist mit dem proximalen Ende des Gasrohrs 122 verbunden und das andere Ende des Zerstäubungsgasrohrs 146 ist über einen Verteiler (Rohr mit mehreren Verzweigungen) 142 und einem gemeinsamen Rohr 141 mit einer Gasquelle 140 verbunden. Die Gasquelle 140 weist beispielsweise eine Gasflasche oder einen Gasgenerator auf und hat eine konstante

und niedrige Feuchtigkeit und beschickt ein gemeinsames Rohr 141 mit einem Inertgas mit einem absoluten Druck, der höher als der Atmosphärendruck ist. Vorzugsweise wird als eine derartige Gasquelle 140 eine Gasflasche mit verflüssigtem Stickstoff oder ein Stickstoffgasgenerator verwendet. Der Verteiler 142 hat ein Einlassende und drei Auslassenden, das zuvor genannte gemeinsame Rohr 141 ist mit dem Einlassende verbunden und das zuvor genannte Zerstäubungsgasrohr 146 ist mit einem der drei Auslassenden verbunden. Eines der verbleibenden zwei Auslassenden des Verteilers 142 ist mit einem Ende eines Druckbeaufschlagungsgasrohrs 148 verbunden und das andere Ende des Druckbeaufschlagungsgasrohrs 148 ist nahe der Decke im Lösungsbehälter 130 angeordnet (wenigstens höher als die Mitte des Lösungsbehälters 130 in der Höhenrichtung). Ein Ende eines Austauschgasrohrs 147 ist mit dem verbleibenden einen Auslassende des Verteilers 142 verbunden und das andere Ende des Austauschgasrohrs 147 ist mit dem Gaseinlass 114 der Kammer 110 verbunden. Ein Abgasrohr 149, das zu einer Strömungskammer (nicht dargestellt) führt, ist mit dem in der Kammer 110 bereitgestellten Gasauslass 113 verbunden.

**[0028]** Magnetventile sind jeweils auf den drei Auslassenden des Verteilers 142 befestigt. Im Folgenden wird von diesen Magnetventilen das am Auslassende, mit dem das Austauschgasrohr 147 verbunden ist, bereitgestellte Magnetventil als ein Gasaustauschventil 143 bezeichnet, das am Auslassende, mit dem das Zerstäubungsgasrohr 146 verbunden ist, bereitgestellte Magnetventil als ein Zerstäubungsventil 144 bezeichnet und das am Auslassende, mit dem das Druckbeaufschlagungsgasrohr 148 verbunden ist, bereitgestellte Magnetventil als ein Druckbeaufschlagungsventil 145 bezeichnet. In der vorliegenden Ausführungsform entsprechen die Gasquelle 140, das gemeinsame Rohr 141, der Verteiler 142, das Gasaustauschventil 143 und das Austauschgasrohr 147 der Trockengaszufuhreinrichtung in der vorliegenden Erfindung und entsprechen die Zerstäubungsdüse 120, das Zerstäubungsventil 144 und das Druckbeaufschlagungsventil 145 dem Zerstäuber in der vorliegenden Erfindung.

**[0029]** Das gemeinsame Rohr 141, das Zerstäubungsgasrohr 146 und das Druckbeaufschlagungsgasrohr 148 sind mit manuellen Druckregelventilen 151, 152 beziehungsweise 153 versehen. Ferner ist das gemeinsame Rohr 141 ferner mit einem Strömungswächter 157 versehen und ist das Austauschgasrohr 147 mit einem Druckmesser 154, einem Strömungswächter 155 und einem manuellen Durchflussregelventil 156 versehen. Im Folgenden werden die Gase, die durch das Austauschgasrohr 147, das Zerstäubungsgasrohr 146 und das Druckbeaufschlagungsgasrohr 148 strömen, als Austauschgas (ent-

sprechend dem Trockengas in der vorliegenden Erfindung), Zerstäubungsgas, beziehungsweise Druckbeaufschlagungsgas bezeichnet.

**[0030]** Des Weiteren weist das Matrixschichtaufbringungssystem gemäß der vorliegenden Ausführungsform eine Steuerung 160 (entsprechend einer Steuerung in der vorliegenden Erfindung) zum Steuern der Vorgänge des XY-Tischs 112 und der Magnetventile 143, 144 und 145 auf. Die Funktion der Steuerung 160 wird dadurch umgesetzt, dass ein Computer mit einer CPU und einem Speicher veranlasst wird, ein vorgegebenes Steuerungsprogramm auszuführen. Eine Eingabeeinheit 161, die ein Zeigergerät, wie etwa eine Maus, eine Tastatur und dergleichen, aufweist, und eine Speichereinheit 162, die eine Festplattenvorrichtung oder einen Flash-Speicher aufweist, sind mit der Steuerung 160 verbunden. Die Speichereinheit 162 speichert das Steuerprogramm und speichert verschiedene Einstellungselemente, die unter Verwendung der Eingabeeinheit 161 von dem Benutzer eingegeben werden.

**[0031]** Im Folgenden wird eine Vorgehensweise zum Vorbereiten (Aufbringen) einer Probe unter Verwendung des Matrixschichtaufbringungssystems gemäß der vorliegenden Ausführungsform unter Bezugnahme auf das Flussdiagramm aus **Fig. 2** beschrieben.

**[0032]** Wenn das Aufbringen durch das Matrixschichtaufbringungssystem gemäß der vorliegenden Ausführungsform durchgeführt wird, öffnet ein Arbeiter (Benutzer) zunächst eine Klappe der Kammer 110 und platziert eine Probenplatte P, auf der eine Probe, wie etwa ein Schnittpräparat haftet, auf den Probentisch 111. Anschließend schließt der Benutzer die Klappe der Kammer 110, stellt die Öffnungsgrade der Druckregelventile 151, 152, 153 und den Öffnungsgrad des Durchflussregelventils 156 nach Bedarf manuell ein und bedient dann die Eingabeeinheit 161, um eine Anweisung zum Starten des Aufbringens einzugeben. In der vorliegenden Ausführungsform werden die Druckregelventile 151, 152, 153 und das Durchflussregelventil 156 manuell bedient. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass diese von einem Motor angetrieben werden, und die Steuerung 160 kann dazu konfiguriert sein, die Öffnungsgrade der Druckregelventile 151, 152, 153 und des Durchflussregelventils 156 auf der Grundlage eines Sollwerts, der über die Eingabeeinheit 161 im Voraus vom Benutzer eingegeben wird, zu steuern.

**[0033]** Wenn eine Anweisung zum Starten des Aufbringens von der Eingabeeinheit 161 eingegeben wird (Ja in Schritt S 11), sendet die Steuerung 160 zuerst ein Steuersignal an das Gasaustauschventil 143, um das Ventil 143 zu öffnen (Schritt S12). Demzufolge strömt das von der Gasquelle 140 zugeführte

Inertgas durch den Verteiler 142 und das Austauschgasrohr 147 in das Innere der Kammer 110. Während das Austauschgas auf diese Weise in das Innere der Kammer 110 eingeführt wird, wird die in der Kammer 110 vorhandene Luft von dem Gasauslass 113 abgelassen.

**[0034]** Danach, wenn eine vorgegebene Zeit T verstrichen ist (Ja in Schritt S13), sendet die Steuerung 160 ein Steuersignal an das Gasaustauschventil 143, um das Ventil 143 zu schließen (Schritt S 14). In Bezug auf die Zeit T wird eine Zeit, die zum vollständigen Austauschen der Luft in der Kammer 110 durch das Inertgas (Austauschgas) ausreicht, durch den Benutzer im Voraus auf der Grundlage des Volumens der Kammer 110, der Durchflussrate des Austauschgases und dergleichen bestimmt und in der Speichereinheit 162 gespeichert.

**[0035]** Hier wird das Gasaustauschventil 143 geschlossen, wenn eine vorgegebene Zeit T verstrichen ist, seit das Gasaustauschventil 143 geöffnet wurde. Stattdessen kann das Gasaustauschventil 143 geschlossen werden, wenn beispielsweise der Benutzer anweist, mit dem Zerstäuben der Matrixlösung zu beginnen (das heißt, wenn die Zerstäubungsstartanweisung von der Eingabeeinheit 161 an die Steuerung 160 eingegeben wird). Ferner kann das Gasaustauschventil 143 geschlossen werden, wenn eine vorgegebene Menge des Austauschgases der Kammer 110 zugeführt wird, nachdem der Gasaustausch gestartet wurde. In diesem Fall wird beispielsweise eine Konfiguration übernommen, bei der das Messergebnis durch den Strömungswächter 155 oder den Strömungswächter 157 in die Steuerung 160 eingegeben wird und die Steuerung 160 die Zufuhrmenge des Austauschgases von der Gasaustauschstartzeit auf der Grundlage der Eingabe berechnet. In Schritt S 14 kann, statt das Gasaustauschventil 143 zu schließen (das heißt, die Zufuhr des Austauschgases vollständig abzubrechen), die Durchflussrate des Austauschgases durch Einstellen des Durchflussregelventils 156 reduziert werden, während das Gasaustauschventil 143 im offenen Zustand gehalten wird.

**[0036]** Danach sendet die Steuerung 160 ein Steuersignal an das Zerstäubungsventil 144 und das Druckbeaufschlagungsventil 145, um diese Ventile 144 und 145 zu öffnen (Schritt S15). Zu diesem Zeitpunkt strömt durch Öffnen des Zerstäubungsventils 144 das von der Gasquelle 140 dem Verteiler 142 zugeführte Inertgas auch weiter in das Zerstäubungsgasrohr 146. Ferner strömt durch Öffnen des Druckbeaufschlagungsventils 145 das von der Gasquelle 140 dem Verteiler 142 zugeführte Inertgas auch in das Druckbeaufschlagungsgasrohr 148. Demzufolge wird das Inertgas (Druckbeaufschlagungsgas) von der Spitze des Druckbeaufschlagungsgasrohrs 148 in den oberen Raum des

Lösungsbehälters 130 eingeführt und wird die flüssige Oberfläche der Matrixlösung im Lösungsbehälter 130 durch das Druckbeaufschlagungsgas unter Druck gesetzt. Demzufolge wird die Matrixlösung in das Lösungszufuhrrohr 131 eingeführt und von dem Lösungsrohr 121 der Zerstäubungsdüse 120 über das Widerstandsrohr 132 abgelassen.

**[0037]** In Schritt S15 kann entweder das Druckbeaufschlagungsventil 145 oder das Zerstäubungsventil 144 zuerst geöffnet werden oder können beide gleichzeitig geöffnet werden. Zusätzlich werden hier das Druckbeaufschlagungsventil und das Zerstäubungsventil in Schritt S15 geöffnet, nachdem das Gasaustauschventil 143 in Schritt S14 geschlossen wurde, jedoch können Schritte S14 und S 15 in der umgekehrten Reihenfolge durchgeführt werden. Das heißt beispielsweise, wenn eine vorgegebene Zeit T verstrichen ist, nachdem das Gasaustauschventil 143 in Schritt S12 geöffnet wurde, können das Druckbeaufschlagungsventil 145 und das Zerstäubungsventil 144 zuerst geöffnet werden und das Gasaustauschventil 143 kann unmittelbar danach geschlossen werden. Alternativ dazu können Schritt S14 und S15 gleichzeitig durchgeführt werden.

**[0038]** Wie oben beschrieben, wird das Inertgas (Zerstäubungsgas) aus der Spitze des Gasrohrs 122 der Zerstäubungsdüse 120 ausgestoßen und die aus der Spitze des Lösungsrohrs 121 strömende Matrixlösung wird durch das Zerstäubungsgas zu feinen Tröpfchen geschert, und die Tröpfchen werden zusammen mit dem Zerstäubungsgas aus der Zerstäubungsdüse 120 ausgestoßen.

**[0039]** Wenn das Zerstäuben der Matrixlösung gestartet wird, sendet die Steuerung 160 ein Steuersignal an den XY-Tisch 112, um die Bewegung des Probenstischs 111 zu starten (Schritt S16). Nachdem der XY-Tisch 112 das Steuersignal empfangen hat, bewegt er den Probenstisch 111, sodass die Matrixlösung gleichmäßig auf der gesamten Oberfläche der Probenplatte P zerstäubt wird. Die Bewegungsbahn L der Mittelachse des Zerstäubungsstroms (das heißt der Strom der von der Zerstäubungsdüse 120 zerstäubten Matrixlösung) auf der Probenplatte P zu diesem Zeitpunkt ist in **Fig. 3** schematisch dargestellt. Wie in der Zeichnung veranschaulicht, bewegt der XY-Tisch 112 den Probenstisch 111 zickzackförmig, sodass die Mittelachse des Zerstäubungsstroms eine zickzackförmige Bewegungsbahn L auf der Probenplatte P zeichnet. Wenn die Mittelachse des Zerstäubungsstroms den Endpunkt E von dem Startpunkt S der Bewegungsbahn L erreicht, steuert die Steuerung 160 den XY-Tisch 112, um die Mittelachse erneut zum Startpunkt S der Bewegungsbahn L zurückzuführen. Danach steuert die Steuerung 160 den XY-Tisch 112, sodass sich die Mittelachse erneut

zickzackförmig vom Startpunkt S zum Endpunkt E der Bewegungsbahn L bewegt.

**[0040]** In der Annahme, dass die Bewegung der Mittelachse des Zerstäubungsstroms vom Startpunkt S zum Endpunkt E der zickzackförmigen Bewegungsbahn L, wie oben beschrieben, eine einmalige Bewegung ist, wenn der XY-Tisch 112 eine vorgegebene Anzahl von Malen bewegt wird (das heißt Ja in Schritt S17), bricht die Steuerung 160 die Bewegung des Probenstischs 111 durch den XY-Tisch 112 ab (Schritt S 18). Des Weiteren schließt die Steuerung 160 das Zerstäubungsventil 144 und das Druckbeaufschlagungsventil 145, um das Zerstäuben der Matrixlösung zur Probenplatte P abubrechen (Schritt S19). Hier werden die Bewegung des Probenstischs 111 und das Zerstäuben der Matrixlösung angehalten, wenn die Bewegung des Probenstischs 111 eine vorgegebene Anzahl von Malen durchgeführt wird, jedoch ist die vorliegende Erfindung nicht darauf beschränkt, und die Bewegung des Probenstischs 111 und das Zerstäuben der Matrixlösung können zu einem Zeitpunkt angehalten werden, wenn eine vorgegebene Zeit von der Zeit, zu der das Zerstäuben gestartet wird (das heißt die Zeit, zu der sowohl das Zerstäubungsventil 144 als auch das Druckbeaufschlagungsventil 145 geöffnet werden), verstrichen ist.

**[0041]** Wie oben beschrieben, wenn das Aufbringen der Matrixschicht auf die Probenplatte P abgeschlossen ist, öffnet der Benutzer die Klappe der Kammer 110 und nimmt die Probenplatte P heraus. Danach wird, wenn das Aufbringen auf eine weitere Probenplatte P kontinuierlich durchgeführt wird, eine neue Probenplatte P auf den Probenstisch 111 gelegt und der obige Vorgang wird wiederholt durchgeführt.

**[0042]** Wie oben beschrieben wird in dem Matrixschichtaufbringungssystem gemäß der vorliegenden Ausführungsform die Luft in der Kammer 110 durch das von der Gasquelle 140 zugeführte Inertgas ersetzt und dann wird die Matrixlösung zerstäubt. Daher gibt es keine Abweichung in der Größe der Kristallpartikel, die auf der Probenplatte P ausgebildet werden, aufgrund der Feuchtigkeit der Außenluft, wie im herkömmlichen Fall, und es ist möglich, immer eine massenspektrometrische Bildgebung mit stabiler räumlicher Auflösung durchzuführen. Darüber hinaus, da ein Gas mit geringerer Feuchtigkeit (Trockengas) als das Inertgas verwendet wird, kann die Größe der auf der Probenplatte ausgebildeten Kristallpartikel verglichen mit einem Fall, in dem ein derartiger Gasaustausch nicht durchgeführt wird, klein gehalten werden und es kann in der massenspektrometrischen Bildgebung eine hohe Auflösung erzielt werden. Im Matrixschichtaufbringungssystem gemäß der vorliegenden Ausführungsform steigt darüber hinaus, da die Matrixlösung zerstäubt wird, nachdem das Einleiten des Trockengases, wie oben



beschrieben, angehalten oder reduziert wird, die Feuchtigkeit in der Kammer 110 mit dem Fortschreiten des Zerstäubens. Daher kann, verglichen mit einem Fall, in dem das Zerstäuben durchgeführt wird, während das Einleiten des Trockengases mit der gleichen Durchflussrate fortgesetzt wird wie zum Zeitpunkt des Durchführens des Gasaustausches, die Extraktionseffizienz der Probenkomponente durch die auf der Probenplatte P zerstäubte Matrixlösung verbessert werden und kann die Nachweisempfindlichkeit der Messzielsubstanz bei der massenspektrometrischen Bildgebung verbessert werden.

< Zweite Ausführungsform >

**[0043]** Als Nächstes wird eine zweite Ausführungsform eines Matrixschichtaufbringungssystems gemäß der vorliegenden Erfindung beschrieben. Im Matrixschichtaufbringungssystem gemäß der vorliegenden Ausführungsform, ähnlich der ersten Ausführungsform, nachdem das Innere der Kammer durch ein Trockengas ersetzt wurde, wird die Matrixlösung in einem Zustand, in dem das Einleiten des Trockengases unterbrochen ist, zerstäubt (Zerstäuben der ersten Stufe) und, nachdem das Innere der Kammer erneut durch das Trockengas ersetzt wurde, wird die Matrixlösung zerstäubt (Zerstäuben der zweiten Stufe), während das Einleiten des Trockengases fortgesetzt wird.

**[0044]** Fig. 4 zeigt eine Hauptkonfiguration des Matrixschichtaufbringungssystems gemäß der vorliegenden Ausführungsform. In der Zeichnung werden die gleichen oder entsprechende Komponenten wie jene, die in Fig. 1 veranschaulicht sind, in den letzten zwei Ziffern durch die gleichen Bezugszeichen gekennzeichnet und die Beschreibung davon entfällt dementsprechend. Dieses Matrixschichtaufbringungssystem weist zusätzlich zur Konfiguration, die der des Matrixschichtaufbringungssystems gemäß der ersten Ausführungsform ähnlich ist, in einer Kammer 210 auf: zwei Austauschgasdiffusoren, bei denen es sich um eine Diffusionsplatte 215 zum Diffundieren des von einem Gaseinlass 214 eingeführten Austauschgases und eine Überströmplatte 217 zum Diffundieren eines Stroms aus Gas (Luft oder Austauschgas) durch Umleiten des Gasstroms zu einem Gasauslass 213 handelt. Diese dienen zum Verhindern, dass ein Feuchtigkeitsgradient in der Kammer durch das Einleiten eines Inertgases ausgebildet wird oder dass ein Zerstäubungsstrom der Matrixlösung während des Zerstäubens der zweiten Stufe durch das Inertgas gestört wird.

**[0045]** Die Diffusionsplatte 215 ist eine Platte mit mehreren darin ausgebildeten Öffnungen 216 und beispielsweise kann ein Stanzmetall oder dergleichen verwendet werden. Im Matrixschichtaufbringungssystem, das in Fig. 4 dargestellt ist, ist der

Innenraum der Kammer 210 durch die Diffusionsplatte 215 in zwei geteilt und das von dem Gaseinlass 214 in einen Raum eingeführte Austauschgas läuft durch beliebige der mehreren Öffnungen 216, die auf der Diffusionsplatte 215 bereitgestellt sind, und strömt in den anderen Raum (den Raum, in dem ein Probenstück 211 angeordnet ist). Dahingegen ist die Überströmplatte 217 eine Platte, deren Bereich größer als der Öffnungsbereich des Gasauslasses 213 und kleiner als der Querschnittsbereich der Kammer 210 in einer Ebene orthogonal zur Mittelachse des Zerstäubungsstroms ist, und ist in einem Zustand, in dem sie zu der Wandoberfläche, auf der der Gasauslass 213 bereitgestellt ist, parallel ist und um mehrere Zentimeter von der Wandoberfläche getrennt ist, vor dem Gasauslass 213 angeordnet.

**[0046]** Als Diffusionsplatte 215 kann beispielsweise eine Platte mit den Öffnungen 216 auf der gesamten Oberfläche, wie in Fig. 5A dargestellt, verwendet werden, oder kann eine Platte mit den Öffnungen 216 nur in einem Teilbereich (beispielsweise an Außenkantenabschnitten), wie in Fig. 5B dargestellt, verwendet werden. Wenn die Größe (Öffnungsbereich) der Öffnung 216 zunimmt, nimmt die Geschwindigkeit zum Austauschen des Gases in der Kammer 210 zu, jedoch nimmt die Wirkung des Diffundierens des Stroms des Austauschgases ab. Dahingegen, wenn die Öffnung 216 kleiner ist, ist die Wirkung des Diffundierens des Stroms des Austauschgases verbessert, die Geschwindigkeit zum Austauschen des Gases in der Kammer 210 wird jedoch langsamer. Daher kann die Größe der Öffnung 216 auf der Grundlage einer gewünschten Gasaustauschgeschwindigkeit und Gleichmäßigkeit des Matrixkristalls angemessen bestimmt werden. Jedoch, um den Strom des Austauschgases zuverlässig zu diffundieren, ist die Größe jeder Öffnung 216 bevorzugt kleiner bemessen als die Größe der Öffnung am Auslassabschnitt des Gaseinlasses 214 für das Austauschgas. Darüber hinaus ist die Form der Öffnung 216 nicht auf einen Kreis beschränkt, sondern kann ein Polygon, eine Linie oder Ähnliches sein und kann beispielsweise, wie in Fig. 5C dargestellt, eine Form sein, die durch Schneiden eines Teilbereichs der Diffusionsplatte 215 in eine L-förmige lineare Form erhalten wird.

**[0047]** Ferner, statt der Diffusionsplatte 215, wie oben beschrieben, kann ein Rohr mit mehreren Öffnungen 219 auf einer Umfangsoberfläche (im Folgenden als ein Diffusionsrohr 218 bezeichnet), wie in Fig. 6A dargestellt, in der Kammer 210 angeordnet sein. Wie in Fig. 6B dargestellt, ist das Diffusionsrohr 218 (sind die Diffusionsrohre) bevorzugt entlang einer oder mehrerer Seiten (vier Seiten in Fig. 6B) parallel zur Mittelachse Z einer Zerstäubungsdüse 220 aus den entsprechenden Seiten eines rechteckigen Parallelepipedraums in der Kammer 210 ange-

ordnet. Die distale Endseite jedes dieser Diffusionsrohre 218 ist geschlossen und die proximale Endseite davon ist mit dem Gaseinlass 214 verbunden.

**[0048]** Wie oben beschrieben kann der Austauschgasdiffusor in der vorliegenden Erfindung verschiedene Formen annehmen, solange er eine Funktion zum Diffundieren des Stroms des Austauschgases, das in die Kammer 210 eingeführt wird, aufweist. Falls jedoch die Diffusionsplatte 215 eine flache Platte mit Öffnungen 216 ist, wie in **Fig. 5A** bis **Fig. 5C** dargestellt, da der Austauschgasdiffusor lediglich durch Ausbilden von Öffnungen 216 in einer Metallplatte durch eine Lochstanze oder dergleichen und dann Einbauen der Metallplatte in der Kammer 210 ausgebildet werden kann, wird die Produktion der Diffusionsplatte 215 vereinfacht. Zusätzlich zu einer derart einfachen Produktion durch Ausbilden einer Plattenform mit Öffnungen 216 auf der gesamten Oberfläche, wie in **Fig. 5A** dargestellt, ist es des Weiteren möglich, die Gleichmäßigkeit des Austauschgases in der Kammer 210 weiter zu verbessern.

**[0049]** Um eine Störung des Zerstäubungsstroms aufgrund des Austauschgases zu verringern, ist jedoch die lineare Ausstoßgeschwindigkeit des Austauschgases in der Kammer 210 bevorzugt ausreichend niedriger als die lineare Ausstoßgeschwindigkeit des Zerstäubungsgases. Dies kann beispielsweise umgesetzt werden, indem der Öffnungsbereich des Gaseinlasses 214 ausreichend größer ausgeführt wird als der Öffnungsbereich eines Gasrohrs 222. Darüber hinaus passen das Druckeinstellventil 252 für das Zerstäubungsgas und ein Durchflussregelventil 256 für das Austauschgas die Durchflussrate des Austauschgases an, um größer als die Durchflussrate des Zerstäubungsgases zum Zeitpunkt der Durchführung des Zerstäubens zu sein. Dies ermöglicht es, die Austauschgeschwindigkeit des Gases in der Kammer 210 zu erhöhen und eine Änderung der Feuchtigkeit in der Kammer 210 aufgrund des Zerstäubens der Matrixlösung zu unterdrücken.

**[0050]** Im Folgenden wird eine Vorgehensweise zum Herstellen einer Probe unter Verwendung des Matrixschichtaufbringungssystems gemäß der vorliegenden Ausführungsform unter Bezugnahme auf das Flussdiagramm aus **Fig. 7** beschrieben. Der Vorgang von der Eingabe einer Aufbringungsstartanweisung durch den Benutzer bis zum Abschließen des Zerstäubens der ersten Stufe (das heißt Schritte S31 bis S39 in **Fig. 7**) ähnelt den Schritten S11 bis S19 in **Fig. 2** und somit entfällt deren Beschreibung.

**[0051]** Wenn das Zerstäubens der ersten Stufe abgeschlossen ist, öffnet eine Steuerung 260 das Gasaustauschventil 243 (Schritt S40) und beginnt erneut

mit dem Einleiten des Austauschgases in die Kammer 210.

**[0052]** Danach, wenn eine vorgegebene Zeit  $T'$  verstrichen ist (Ja in Schritt S41), öffnet die Steuerung 260 das Druckbeaufschlagungsventil 245 und das Zerstäubungsventil 244, um mit dem Zerstäuben der Matrixlösung zu beginnen (Zerstäuben in der zweiten Stufe) (Schritt S42). Des Weiteren sendet eine Steuerung 260 ein Steuersignal an einen XY-Tisch 212, um mit der Bewegung des Probenstischs 211 zu beginnen (Schritt S43).

**[0053]** Die oben beschriebene Zeit  $T'$  ist eine Zeit, die zum vollständigen Austauschen des Gases in der Kammer 210 durch das Inertgas (Austauschgas) ausreicht, und ist üblicherweise die gleiche Zeit wie die Ausführungszeit des Gasaustauschs, der vor dem Start des Zerstäubens der ersten Stufe durchgeführt wird (das heißt die Zeit  $T$  in Schritt S33), ist jedoch nicht unbedingt darauf beschränkt.

**[0054]** Darüber hinaus wird hier das Zerstäuben der zweiten Stufe gestartet, wenn die vorgegebene Zeit  $T'$  verstreicht, nachdem das Gasaustauschventil 243 geöffnet wird, aber stattdessen kann beispielsweise das Zerstäuben der zweiten Stufe gestartet werden, wenn der Benutzer das Starten des Zerstäubens der Matrixlösung anweist (das heißt, wenn die Zerstäubungsstartanweisung von der Eingabeeinheit 261 der Steuerung 260 eingegeben wird). Ferner kann das Zerstäuben der zweiten Stufe gestartet werden, wenn eine vorgegebene Menge des Austauschgases an die Kammer 210 zugeführt wird, nachdem der Gasaustausch gestartet wird.

**[0055]** Das Gasaustauschventil 243 wird offen gehalten und das Austauschgas wird von dem Gaseinlass 214 kontinuierlich eingeführt, während die Matrixlösung, wie oben beschrieben, zur Probenplatte  $P$  zerstäubt wird (Zerstäuben der zweiten Stufe). Im System gemäß der vorliegenden Ausführungsform, wie oben beschrieben, ist der Raum in der Kammer 210 durch die Diffusionsplatte 215 in zwei unterteilt und das in die Kammer 210 eingeführte Austauschgas strömt in einen der durch die Diffusionsplatten 215 unterteilten Räume. Dann wird das Inertgas diffundiert, indem es durch die Öffnung 216, die in der Diffusionsplatte 215 ausgebildet ist, läuft, und strömt mit einer geringen Durchflussrate in den anderen Raum (den Raum, in dem die Probenplatte  $P$  angeordnet ist) in der Kammer 210. Das Inertgas, das in den Raum geströmt ist, in dem die Probenplatte  $P$  angeordnet ist, wird weiter diffundiert, indem es mit der Überströmplatte 217, die vor dem Gasauslass 213 angeordnet ist, zusammenprallt und diese umgeht, und wird dann von dem Gasauslass 213 abgelassen. Daher ist es möglich, zu verhindern, dass ein Feuchtigkeitsgradient in der Kammer 210 durch das Einleiten des Austauschga-

ses in die Kammer 210 ausgebildet wird, oder zu verhindern, dass der Zerstäubungsstrom der Matrixlösung während des Zerstäubens der zweiten Stufe durch das Austauschgas gestört wird.

**[0056]** Auch während des Zerstäubens der zweiten Stufe bewegt der XY-Tisch 212 den Proben Tisch 211 derart, dass sich die Mittelachse des Zerstäubungsstroms zickzackförmig bezogen auf die Probenplatte P bewegt, wie in **Fig. 3** dargestellt.

**[0057]** Wenn die Bewegung des XY-Tisches 212 eine vorgegebene Anzahl von Malen durchgeführt wird (das heißt Ja in Schritt S44), bricht die Steuerung 260 die Bewegung des Proben Tisches 211 durch den XY-Tisch 212 ab (Schritt S45). Des Weiteren schließt die Steuerung 260 das Zerstäubungsventil 244 und das Druckbeaufschlagungsventil 245, um das Zerstäuben der Matrixlösung auf die Probenplatte P abubrechen, und schließt das Austauschgasventil 243, um das Einleiten des Austauschgases in die Kammer 210 abubrechen (Schritt S46). Hier werden die Bewegung des Proben Tisches 211 und das Zerstäuben der Matrixlösung angehalten, wenn die Bewegung des Proben Tisches 211 eine vorgegebene Anzahl von Malen durchgeführt wird, jedoch ist die vorliegende Erfindung nicht darauf beschränkt, und die Bewegung des Proben Tisches 211 und das Zerstäuben der Matrixlösung können angehalten werden, wenn eine vorgegebene Zeit von der Zeit, zu der das Zerstäuben gestartet wird (das heißt, wenn sowohl das Zerstäubungsventil 244 als auch das Druckbeaufschlagungsventil 245 geöffnet werden), verstrichen ist.

**[0058]** Die „vorgegebene Anzahl von Malen“ (das heißt, die Anzahl von Malen des überlappenden Zerstäubens der Matrixlösung auf die Probenplatte P beim Zerstäuben der ersten Stufe) in Schritt S37 ist bevorzugt so oft wie möglich in einem Bereich, in dem die auf der Probenplatte P ausgebildeten Kristallpartikel nicht zu groß werden. Darüber hinaus ist die „vorgegebene Anzahl von Malen“ (das heißt die Anzahl von Malen des überlappenden Zerstäubens der Matrixlösung auf die Probenplatte P beim Zerstäuben der zweiten Stufe) in Schritt S44 bevorzugt die Anzahl von Malen, die durch Subtrahieren der Anzahl von Malen des überlappenden Zerstäubens beim Zerstäuben der ersten Stufe von der Anzahl von Malen des überlappenden Zerstäubens der Matrixlösung auf die Probenplatte P, die zum Erzielen einer ausreichenden Ionisationseffizienz notwendig ist, erhalten wird. Diese Anzahlen von Malen können versuchsweise im Voraus bestimmt werden.

**[0059]** Wie oben beschrieben, wenn das Aufbringen der Matrixschicht auf der Probenplatte P abgeschlossen ist, öffnet der Benutzer die Klappe der Kammer 210 und nimmt die Probenplatte P heraus. Danach wird, wenn das Aufbringen kontinuierlich auf einer

weiteren Probenplatte P durchgeführt wird, eine neue Probenplatte P auf den Proben Tisch 211 gelegt und der obige Vorgang wird wiederholt durchgeführt.

**[0060]** Im Matrixschichtaufbringungssystem gemäß der vorliegenden Ausführungsform wird beim Zerstäuben der zweiten Stufe, wie oben beschrieben, die Matrixlösung zerstäubt, während das Austauschgas in die Kammer 210 eingeführt wird, wodurch eine Zunahme der Feuchtigkeit in der Kammer 210 während der Ausführung des Zerstäubens verhindert wird. Daher kann die Menge der Matrixsubstanz, die auf die Probenplatte P aufgebracht wird, vergrößert werden, ohne die Kristallgröße zu vergrößern. Demzufolge kann die Ionisationseffizienz der Messzielsubstanz verbessert werden, ohne die räumliche Auflösung in der massenspektrometrischen Bildgebung zu verringern.

**[0061]** Wie oben beschrieben wurden die Ausführungsformen zum Ausführen der vorliegenden Erfindung beschrieben. Jedoch ist die vorliegende Erfindung nicht auf die oben beschriebenen Ausführungsformen beschränkt und kann innerhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung entsprechend geändert werden.

**[0062]** Beispielsweise führt das Matrixschichtaufbringungssystem gemäß der vorliegenden Erfindung in der obigen Ausführungsform das Zerstäuben der Matrixlösung durch das Sprühverfahren durch. Jedoch ist die vorliegende Erfindung nicht darauf beschränkt und ist auch auf eine Vorrichtung zum Zerstäuben einer Matrixlösung (siehe Patentliteratur 1) durch das Verfahren durch Elektrospray-Abscheidung (electrospray deposition - ESD) anwendbar.

**[0063]** In der oben beschriebenen ersten und zweiten Ausführungsform wird die Probenplatte P mittels des XY-Tisches 112, 212 bewegt. Alternativ dazu kann die Zerstäubungsdüse 120, 220 in einer Ebene parallel zu der Probenplatte P bewegt werden.

**[0064]** Des Weiteren wird die Matrixlösung in der oben beschriebenen ersten und zweiten Ausführungsform zugeführt, indem die flüssige Oberfläche der Matrixlösung im Lösungsbehälter 130, 230 mit dem von der Gasquelle 140, 240 zugeführten Gas mit Druck beaufschlagt wird. Jedoch kann die Matrixlösung durch ein anderes Verfahren, beispielsweise eine Spritzenpumpe, mit Druck beaufschlagt und zugeführt werden. Darüber hinaus kann eine Konfiguration übernommen werden, bei der die Matrixlösung nicht mit Druck beaufschlagt oder zugeführt wird, sondern die Matrixlösung in einem Lösungsbehälter 75 durch den Venturi-Effekt in ein Lösungsrohr 71 einer Zerstäubungsdüse 70 gesaugt wird, wie im herkömmlichen Matrixschichtaufbringungssystem, das in **Fig. 8** dargestellt wird.

## LISTE DER BEZUGSZEICHEN

110, 210	Kammer
111, 211	Probentisch
112, 212	XY-Tisch
113, 213	Gasauslass
114, 214	Gaseinlass
215	Diffusionsplatte
216	Öffnung
217	Überströmplatte
218	Diffusionsrohr
219	Öffnung
120, 220	Zerstäubungsdüse
130, 230	Lösungsbehälter
131, 231	Lösungszufuhrrohr
132, 232	Widerstandsrohr
140, 240	Gasquelle
141, 241	Gemeinsames Rohr
142, 242	Verteiler
143, 243	Gasaustauschventil
144, 244	Zerstäubungsventil
145, 245	Druckbeaufschlagungsventil
146, 246	Zerstäubungsgasrohr
147, 247	Austauschgasrohr
148, 248	Druckbeaufschlagungsgasrohr
149, 249	Abgasrohr
160, 260	Steuerung
161, 261	Eingabeeinheit
162, 262	Speichereinheit
P	Probenplatte

**Patentansprüche**

1. Matrixschichtaufbringungssystem, das Folgendes aufweist:  
eine Kammer (110; 210), die dazu konfiguriert ist, einen Probentisch (111; 211) aufzunehmen, auf dem eine Probenplatte (P) platziert ist;  
einen Zerstäuber, der angeordnet ist, eine Lösung, die eine Matrixsubstanz enthält, die für ein Matrix-unterstütztes Laser-Desorptions-/Ionisationsverfahren verwendet wird, zu dem Probentisch (111; 211) hin zu zerstäuben;  
einen in der Kammer (110; 210) ausgebildeten Gaseinlass (114; 214);  
eine Trockengaszufuhreinrichtung, die angeordnet ist, ein Trockengas mit einer konstanten Feuchtig-

keit von einer Gasflasche oder einem Gasgenerator durch den Gaseinlass (114; 214) zuzuführen; und eine Steuerung (160; 260), die dazu konfiguriert ist, die Trockengaszufuhreinrichtung und den Zerstäuber zu steuern, um das Trockengas durch den Gaseinlass (114; 214) zuzuführen, um die Kammer (110; 210) mit dem Trockengas zu füllen, und dann die Lösung, die die Matrixsubstanz enthält, in einem Zustand, in dem die Zufuhr des Trockengases durch den Gaseinlass (114; 214) angehalten oder reduziert ist, zu zerstäuben.

2. Matrixschichtaufbringungssystem nach Anspruch 1, wobei die Steuerung (160; 260) ferner die Trockengaszufuhreinrichtung und den Zerstäuber steuert, um das Zerstäuben der Lösung, die die Matrixsubstanz enthält, durch den Zerstäuber abbrechen, die Kammer (110; 210) durch Zuführen des Trockengases durch den Gaseinlass (114; 214) mit dem Trockengas erneut zu füllen und dann das Zerstäuben der Lösung, die die Matrixsubstanz enthält, durch den Zerstäuber erneut durchzuführen, während das Zuführen des Trockengases durch den Gaseinlass (114; 214) fortgeführt wird.

3. Matrixschichtaufbringungssystem nach Anspruch 2, ferner aufweisend:  
einen Trockengasdiffusor, der konfiguriert ist, einen Strom des Trockengases in der Kammer (110; 210) zu diffundieren.

4. Matrixschichtaufbringungsverfahren, umfassend:  
Einhausen einer Probenplatte (P) in einer Kammer (110; 210);  
Füllen der Kammer (110; 210) mit einem Trockengas durch Zuführen des Trockengases mit einer konstanten Feuchtigkeit von einer Gasflasche oder einem Gasgenerator in die Kammer (110; 210); und dann  
Zerstäuben einer Lösung, die eine Matrixsubstanz enthält, die für ein Matrix-unterstütztes Laser-Desorptions-/Ionisationsverfahren verwendet wird, zur Probenplatte (P) hin, in einem Zustand, in dem die Zufuhr des Trockengases zur Kammer (110; 210) angehalten oder reduziert ist.

5. Matrixschichtaufbringungsverfahren nach Anspruch 4, umfassend:  
Abbrechen des Zerstäubens der Lösung, die die Matrixsubstanz enthält;  
Füllen der Kammer (110; 210) mit dem Trockengas durch erneutes Zuführen des Trockengases zur Kammer (110; 210); und dann  
erneutes Zerstäuben der Lösung, die die Matrixsubstanz enthält, zur Probenplatte (P), während die Zufuhr des Trockengases zur Kammer (110; 210) fortgeführt wird.

Es folgen 6 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1

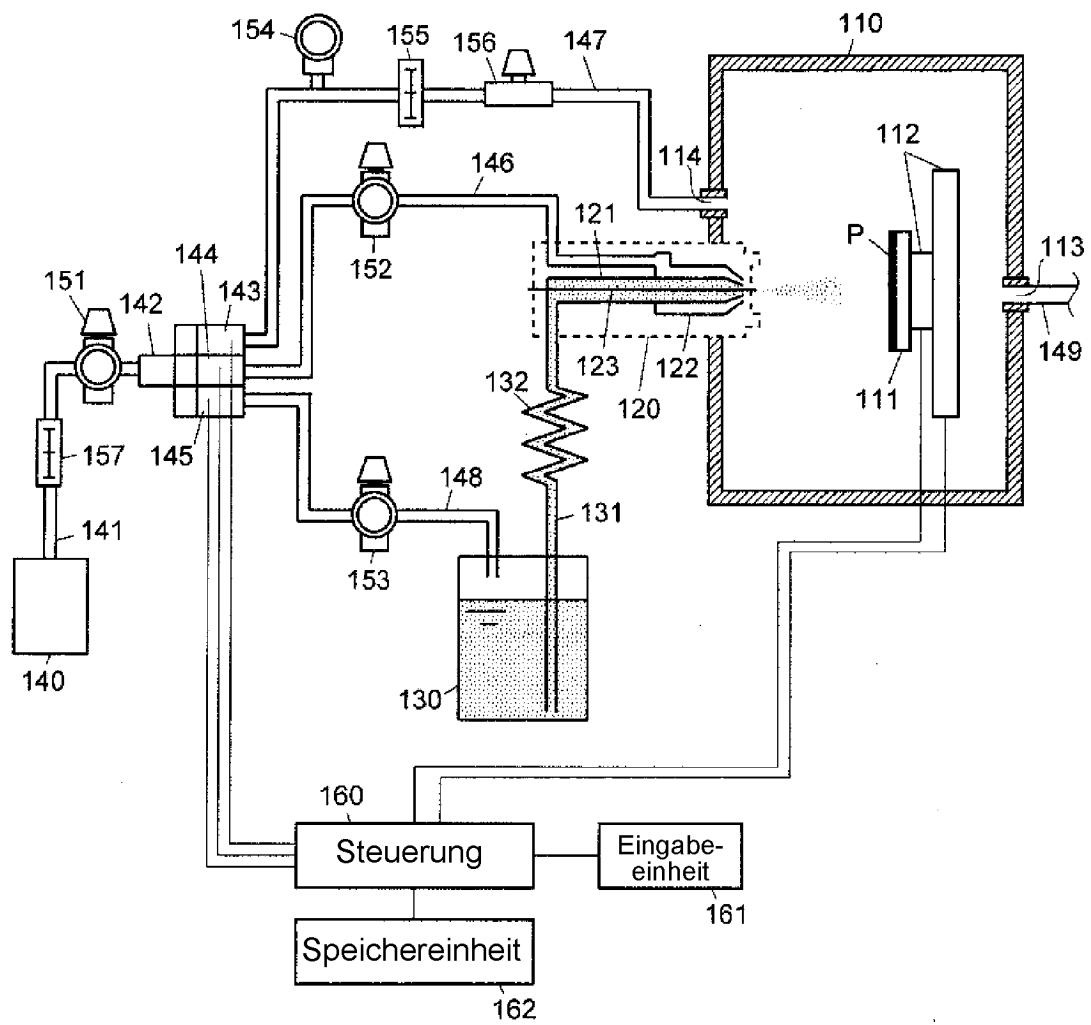


Fig. 2

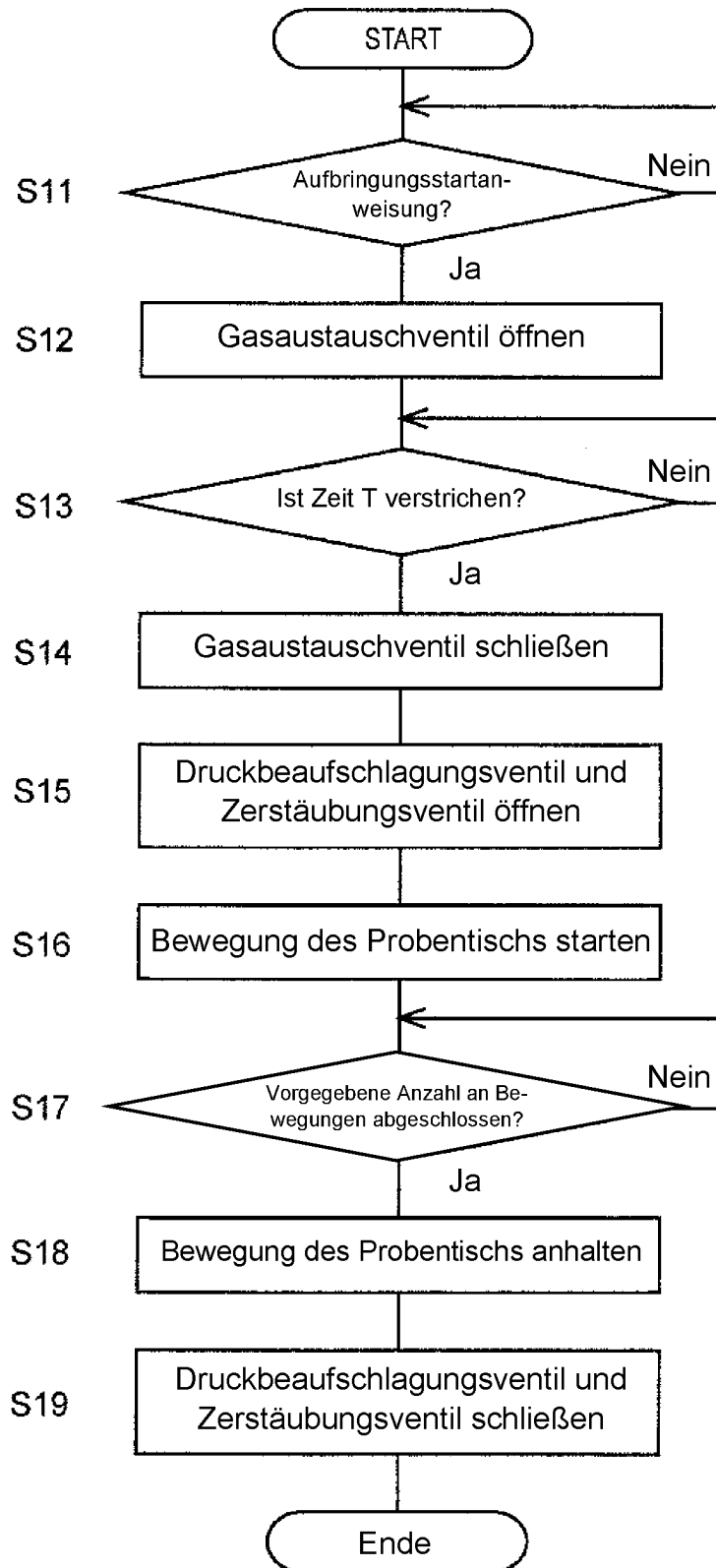


Fig. 3

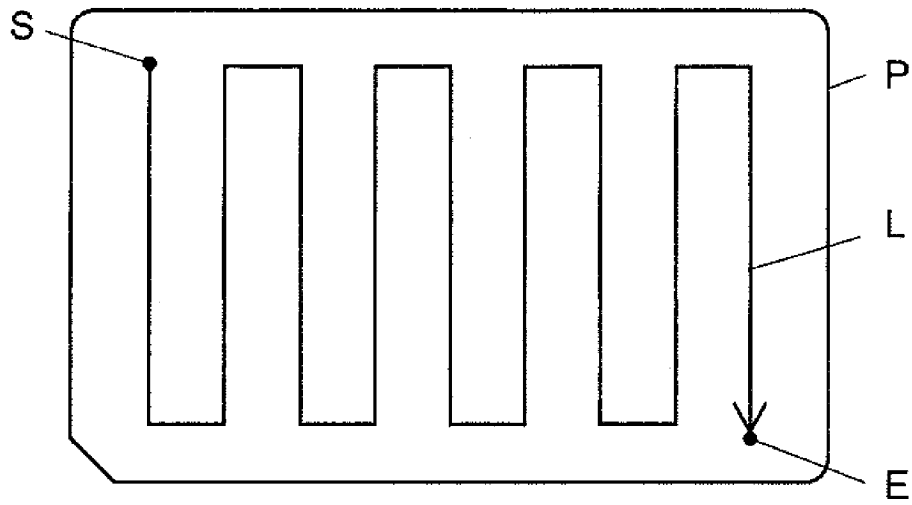


Fig. 4

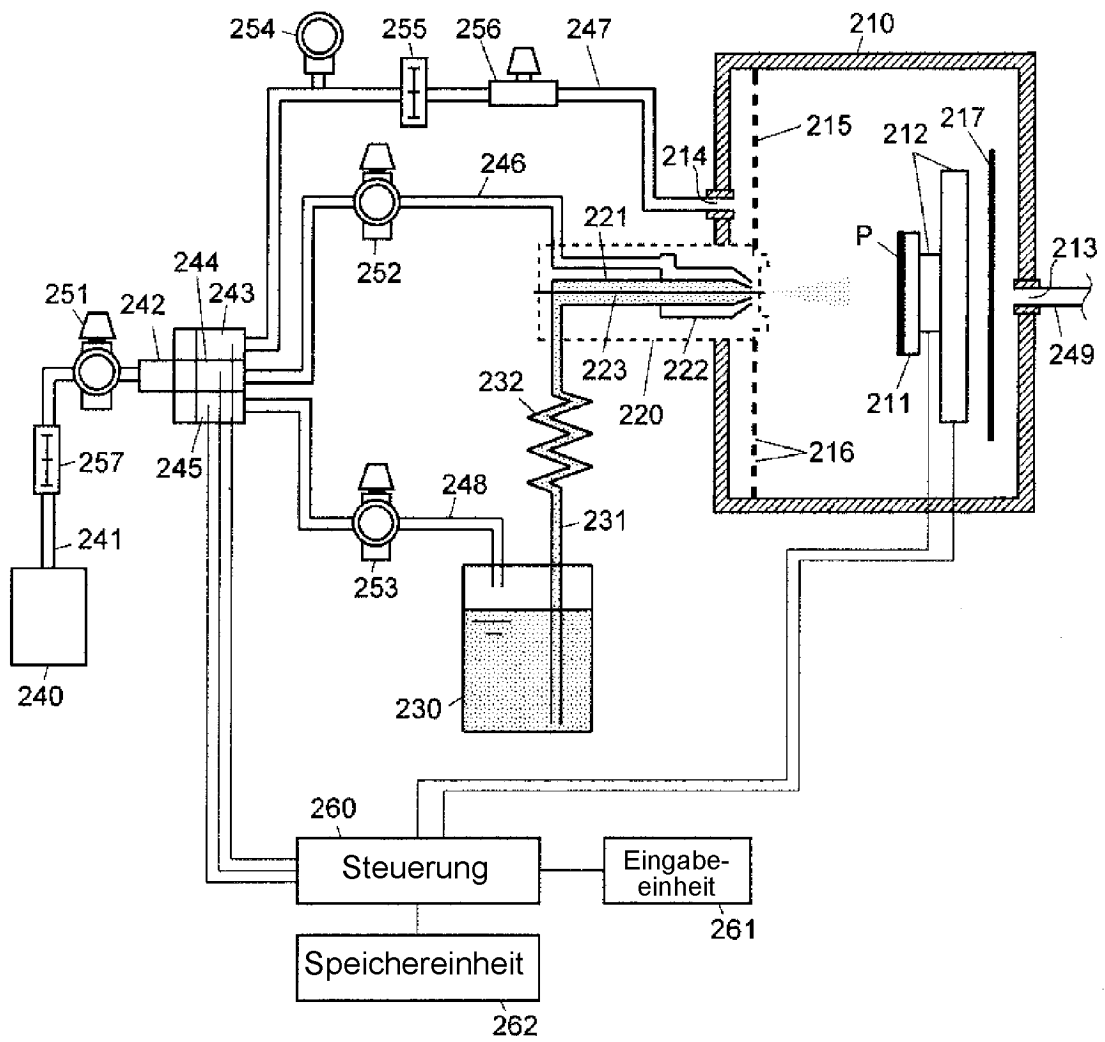


Fig. 5A

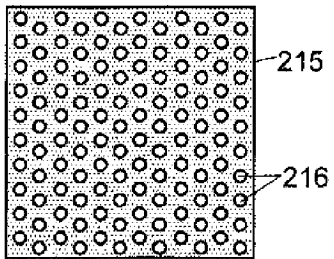


Fig. 5B

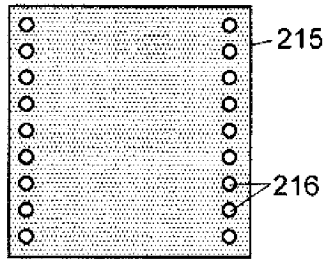


Fig. 5C

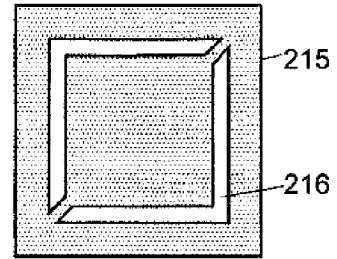


Fig. 6A

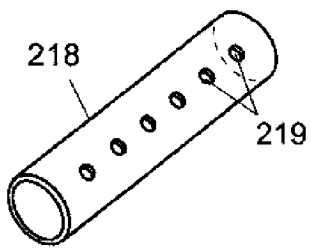


Fig. 6B

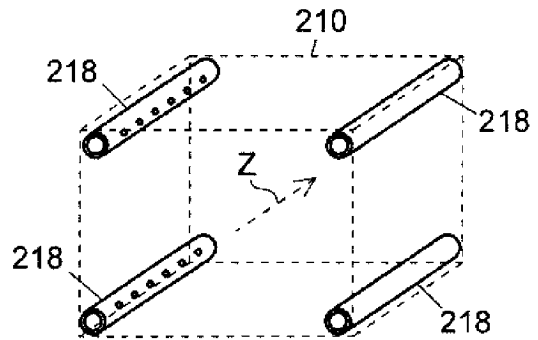




Fig. 7

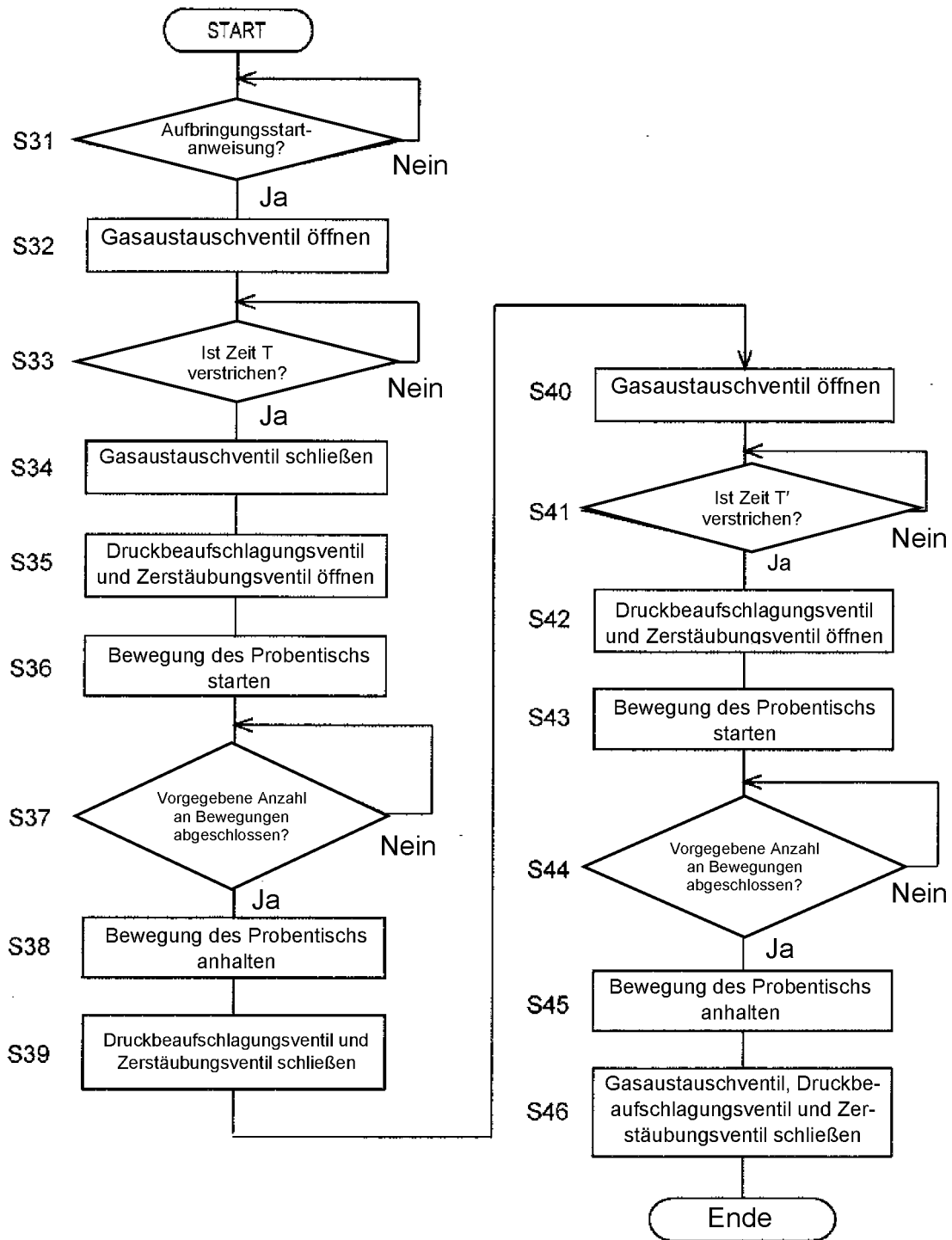
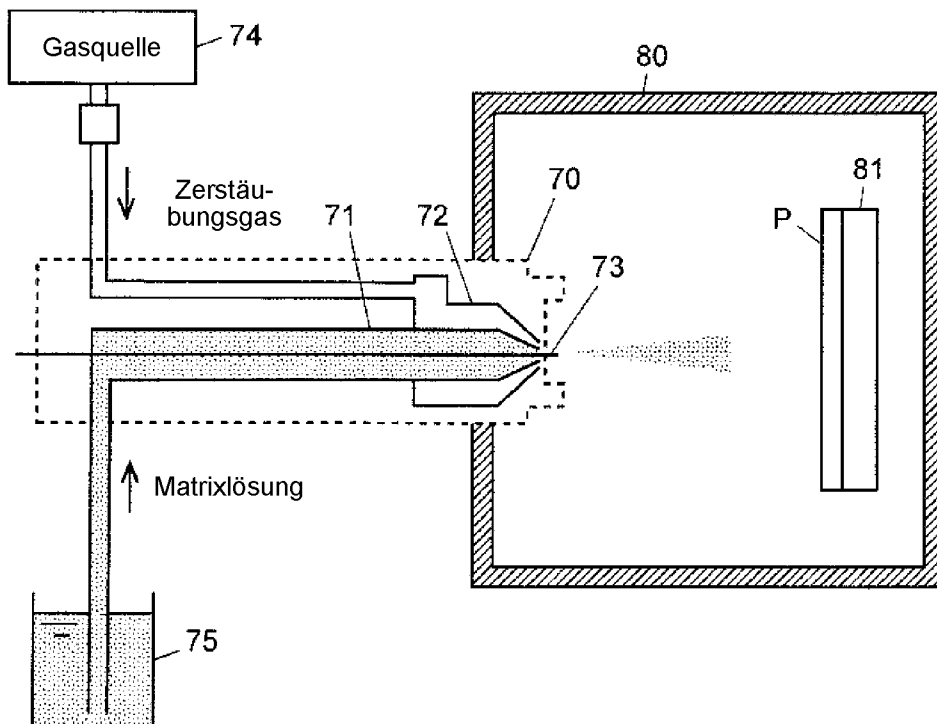


Fig. 8



Stand der Technik