

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 613 171 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **94102360.8**

(51) Int. Cl.⁵: **H01J 49/40**

(22) Anmeldetag: **17.02.94**

(30) Priorität: **23.02.93 DE 4305363**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
31.08.94 Patentblatt 94/35

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE FR GB IT NL

(71) Anmelder: **Linden, Hans Bernhard, Dr.**
Auf dem Berge 25
D-28844 Weyhe-Leeste (DE)

(72) Erfinder: **Linden, Hans Bernhard, Dr.**
Auf dem Berge 25
D-28844 Weyhe-Leeste (DE)

(74) Vertreter: **Bischof, Hans-Jochen, Dipl.-Ing.**
Schwalbenstrasse 10
Postfach 2105
D-28852 Syke (DE)

(54) Massenspektrometer zur flugzeitabhängigen Massentrennung.

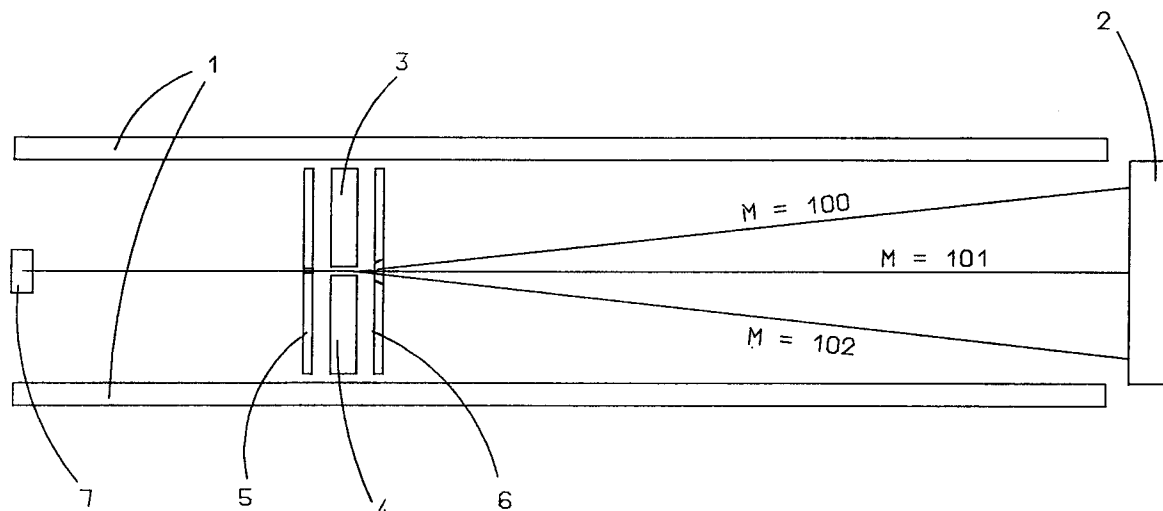
(57) Die Erfindung bezieht sich auf ein Massenspektrometer mit flugzeitabhängiger Massentrennung mit Hilfe von Ejektionselektroden, bei denen bei ausgeschaltetem Ejektionspotential alle Ionen geradeaus fliegen und bei dem in der Flugbahn des Ionenstroms Ablenkelektroden angeordnet sind, die mit zeitlich variablen Ablenkspannungen beaufschlagt

sind, so daß sich die örtliche Auflösung eines jeden Massenfensters unabhängig vom aufzulösenden Massenbereich nach der Gleichung

$$M_{\text{window}} \times U_{\text{deflect}} = \text{konstant}$$

ergibt.

Figur 1



EP 0 613 171 A1

Die Erfindung bezieht sich auf ein Massenspektrometer mit flugzeitabhängiger Massentrennung mit einer Mikro-Kanalplatten-Detektor-Anordnung sowie mit Ablenkelektroden, die mit zeitlich variablen Ablenkspannungen beaufschlagt sind, bei denen bei einem Ablenkpotential von Null Volt alle Ionen geradeaus fliegen und durch die Messung ihrer jeweiligen Flugzeiten detektiert werden.

Es sind Massenspektrometer bekannt, die mit magnetischen und/oder elektrischen Ablenkelementen arbeiten und die einen Ionenstrom in Abhängigkeit von Masse und Ladung auftrennen, so daß ein Massenspektrum entsteht.

Hochauflösende Geräte sind z.B. doppel-fokussierende magnetische Sektorinstrumente mit einer Auflösung von mehr als 150 000 und Ionen-Cyclotron-Resonanz-Massenspektrometer mit einer solchen von weit über 1 Million. Sehr schwere Ionen von einigen 100 000 Masseneinheiten sind diesen Geräten unzugänglich, da sie nicht mehr abgelenkt werden können bzw. ihre Cyclotronfrequenz zu ungenau bestimmt werden kann.

Eine andere Massenspektrometerart sind die Flugzeitmassenspektrometer, bei denen definierte Ionenpakete auf ihrem Flugweg wegen unterschiedlicher Geschwindigkeiten in zeitlich nacheinander auf einem Detektor auftreffende isobare Ionenpakete getrennt werden. Mit modernster Datenverarbeitung und Zeitmessung gewinnen die seit über 50 Jahren bekannten Flugzeitmassenspektrometer in den letzten Jahren beim Nachweis von sehr hohen Massen zunehmend an Bedeutung, obwohl sie bekannterweise eine deutlich schlechtere Auflösung haben.

Bei Flugzeitmassenspektrometern ist die Flugzeit nicht proportional zur Ionenmasse, sondern proportional zu ihrer Wurzel. Zu höheren Massen hin wird der pro Masseneinheit anfallende Flugzeitunterschied zunehmend kleiner. So unterscheiden sich die Flugzeiten der Massen 100 und 101 um 0,5 %, die der Massen 1000 und 1001 um 0,05 %, usw. Bei diesen Spektrometern sind Flugstrecken von 1 bis 2 m oder mehr üblich. Um die Flugzeitunterschiede der jeweiligen Massen zu erfassen, werden enorme Anforderungen an die Speicher- und Prozessorkapazität des Datensystems gestellt, das jedoch seine Grenzen hat.

Sehr schwere Ionen von einigen 100 000 Masseneinheiten sind mit Flugzeitmassenspektrometern zwar nachweisbar, aber bei den bekannten Systemen mit einer Ungenauigkeit von +/- einigen 100 Masseneinheiten behaftet. Zu einer Auflösung in Einzelmassen, die z.B. das Isotopenmuster einer Substanz erkennen ließe, ist die bekannte Flugzeitmassenspektrometrie somit bislang im hohen Massenbereich nicht in der Lage.

Darüber hinaus kann es im sehr hohen Massenbereich vorkommen, daß bei zeitlich unmittelbar

aufeinander folgenden Massen nur die erste ein Signal erzeugt und die anschließend eintreffende nicht nachgewiesen wird, weil sie innerhalb der Regenerationszeit des Detektors eintrifft.

Es sind auch Flugzeitmassenspektrometer mit Ablenkelektroden bekannt, bei denen die variablen Ablenkspannungen jedoch nicht die Erzeugung eines Massenspektrums bewirken. So werden durch Anlegen einer Spannung lediglich bestimmte Massenbereiche eliminiert, die nicht massenspektrometrisch analysiert werden sollen.

Es sind ferner Flugzeitmassenspektrometer bekannt zur Massen- und Energieanalyse mittels positionsempfindlicher Fluzeitmessung ("Rev. Sci. Instrum." 61 (1990), S 3134 - 3136). Hiernach werden gemäß Figur 1 Seite 3134 die Ionenmassen allein durch die Messung ihrer Flugzeiten bestimmt. Lediglich die Energieverteilung der Ionen kann durch die Messung des örtlichen Versatzes der Ionen entlang der Detektorebene zusätzlich bestimmt werden.

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Massenspektrometer zu schaffen, das mit flugzeitabhängiger Massentrennungen arbeitet und eine massenabhängige Aufspaltung der unterschiedlichen Teilchen in jeweils verschiedene Bahnen bewirkt gemäß ihrem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die Ionenpakete der Flugzeitmassenspektrometrie auf ihrem Flugweg an einer oder mehreren Ablenkelektroden vorbeifliegen, an denen zeitlich variable, gemäß einer kontinuierlichen Zeitfunktion ansteigende und/oder abfallende Ablenkspannungen anliegen, die zwischen zwei variablen Grenzwerten mit frei wählbaren Gradienten einstellbar sind, wodurch die gemäß ihrem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis zeitlich nacheinander vorbeifliegenden Ionenpakete unterschiedlich stark abgelenkt werden, so daß ein räumlich aufgelöstes Massenspektrum registrierbar ist, das zusätzlich zu und unabhängig von dem zeitlich aufgelösten Massenspektrum eine Massenbestimmung auf Grund des örtlich unterschiedlichen Auftreffens der Ionen auf der Detektorebene ermöglicht.

Durch diese Ausbildungsmerkmale wird erreicht, daß zeitlich nach einander auf einem Detektor eintreffende Massen nicht am gleichen Ort eintreffen, sondern in Abhängigkeit von ihrer Masse unterschiedlich stark abgelenkt werden und ein räumlich aufgelöstes Massenspektrum erzeugen.

Damit ergibt sich aus der Erfindung der Vorteil, daß die mit zunehmender Masse immer kleiner werdenden Flugzeitunterschiede für die Massenbestimmung bedeutungslos werden, weil die Massenbestimmung auf anderem Wege, nämlich durch die Bestimmung der unterschiedlich starken Ablenkung der Ionen erfolgt. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß die Massenauflösung mit zunehmender Masse

besser wird, weil das auf dem Detektor nachweisbare Massenfenster ausschließlich vom Wert des Spannungsgradienten abhängt, nicht aber vom untersuchten Massenbereich.

In Figur 1 ist die Erfindung näher dargestellt. Das Massenspektrometer besteht aus einem Massenspektrometergehäuse 1, das eine Länge von ca. 300 mm aufweist. In diesem Gehäuse ist eine Ionenquelle 7 angeordnet und eine Kanalplatte 2 als Detektor. Zwischen der Ionenquelle 7 und der Kanalplatte 2 sind zwei Ablenkelektroden 3 und 4 nach einer Wegstrecke gerechnet von der Ionenquelle 7 aus von ca. 100 mm senkrecht zur Flugrichtung der Ionen angeordnet. Des weiteren sind Abschirmelektroden 5 und 6 vorgesehen, die als Blenden und zur Begrenzung des elektrischen Feldes der Ablenkelektroden dienen.

Ionenpakete, die von der Ionenquelle 7 mit einer Energie von z.B. 1000 eV auf die Kanalplatte 2 zu beschleunigt werden, erfahren beim Durchgang zwischen den Ablenkelektroden 3 und 4 eine jeweilige Richtungsablenkung, die von den Potentialen abhängt, die in dem Augenblick an den Elektroden 3 und 4 anliegen, in dem die Ionen zwischen den Ablenkelektroden 3 und 4 hindurchfliegen. Sind die Potentiale symmetrisch z.B. auf beiden Ablenkelektroden 3 und 4 gleich Null, so fliegen alle Ionen geradeaus. Sind sie statisch asymmetrisch, z.B. -150 V an der Elektrode 3 und +150 V an der Elektrode 4, so werden alle Ionen bekanntlich gleich stark abgelenkt unabhängig von ihrer Masse.

Wird nun zeitabhängig graduell das Ablenkpotential einer der Ablenkelektroden, z.B. der Elektrode 3 verändert oder werden beide Elektrodenpotentiale asymmetrisch z.B. um Spannungswerte mit unterschiedlichen Vorzeichen verändert, so werden unterschiedliche Ionen unterschiedlich stark abgelenkt, und zwar in Abhängigkeit von ihrer Flugzeit, d.h. die Ionen, die zu einem späteren Zeitpunkt die Ablenkelektroden 3 und 4 passieren, werden anders abgelenkt als die Ionen, die zu einem früheren Zeitpunkt hindurchgefliegen sind. Die differenziellen Änderungen der Elektrodenpotentiale muß den Ionenflugzeiten der jeweiligen Massen entsprechen. Durch die angepaßte Änderung der Potentiale der Elektroden 3 und 4 erfahren nacheinander eintreffende Ionenpakete jeweils unterschiedliche Ablenkungen und treffen an unterschiedlichen Orten auf der Kanalplatte 2 auf.

Eine Zeitfunktion, die sich als besonders vorteilhaft erwiesen hat und nach der die Ablenkelektrodenpotentiale variiert werden können, setzt sich aus einem dynamischen und einem statischen Anteil zusammen gemäß der Gleichung:

$$U(t) = U_{\text{dyn}} - U_{\text{stat}} \quad \text{Gleichung 1}$$

mit:

$U(t)$ = Ablenkelektrodenspannung als Funktion der Zeit

U_{dyn} = dynamischer Spannungsanteil

U_{stat} = statischer Spannungsanteil

Die Erfindung kann vorteilhafterweise weiter ausgebildet werden, indem der dynamische Anteil mit dem Quadrat der Zeit variiert wird. Darüber hinaus kann der dynamische Spannungsanteil zur Ionenflugzeit versetzt werden entsprechend der Gleichung:

$$U_{\text{dyn}} = (t^2 - t_{\text{delay}}) \times U_{\text{deflect}} \quad \text{Gleichung 2}$$

mit:

t = Zeit, gemessen vom Start des Ionenpakets

t_{delay} = wählbare Verzögerungszeit

U_{deflect} = Ablenkspannungsgradient

Wird Gleichung 2 in Gleichung 1 eingesetzt, so ergibt sich:

$$U(t) = (t^2 - t_{\text{delay}}) \times U_{\text{deflect}} - U_{\text{stat}} \quad \text{Gleichung 3}$$

Eine flugzeitabhängige Massenablenkung wird erreicht, wenn eine nach Gleichung 3 zeitabhängige Spannung an eine der Ablenkelektroden 3 oder 4 gelegt wird. Eine vergleichsweise stärkere Ablenkung ergibt sich, wenn an die Elektroden 3 und 4 Potentiale unterschiedlichen Vorzeichens, beispielsweise an Elektrode 3 die Spannung $-U(t)$ und an Elektrode 4 die Spannung $+U(t)$ gelegt werden.

Aus der Flugzeitmassenspektrometrie ist die folgende Beziehung bekannt: $t^2 = c \times M(t) / U$ als Gleichung 4 bezeichnet mit:

$M(t)$ = Ionenmasse in Abhängigkeit von der Flugzeit

U = Beschleunigungsspannung und

c = eine Gerätekonstante.

Durch Einsetzen von Gleichung 4 in Gleichung 3 und Auflösen nach M ergibt sich:

$$M(t) = ((U(t) + U_{\text{stat}}) / U_{\text{deflect}} + t_{\text{delay}}) \times U/c \quad \text{Gleichung 5}$$

Bei $U(t) = 0$ sind beide Ablenkelektroden 3 und 4 spannungslos. Für die zu diesem Zeitpunkt zwischen den Ablenkelektroden 3 und 4 hindurch fliegende, nicht abgelenkte Masse vereinfacht sich Gleichung 5 wie folgt:

$$M_g = (U_{\text{stat}} / U_{\text{deflect}} + t_{\text{delay}}) \times U/c \quad \text{Gleichung 6}$$

mit:

M_g = geradeaus fliegende, nicht abgelenkte Masse.

Damit ist die Masse bestimmt, die in der Mitte des

abgebildeten Spektrums liegt. Für eine um den Betrag $+y$ abgelenkte Masse erhält man Gleichung 5 als:

$$M(t_{+y}) = ((U(t_{+y}) + U_{\text{stat}}) / U_{\text{deflect}} + t_{\text{delay}}) \times U / c \quad \text{Gleichung 7}$$

Für eine um den Betrag $-y$ abgelenkte Masse erhält man Gleichung 8 als:

$$M(t_{-y}) = ((U(t_{-y}) + U_{\text{stat}}) / U_{\text{deflect}} + t_{\text{delay}}) \times U / c \quad \text{Gleichung 8}$$

Da die Spannungen $U(t)$ für die nach oben und die nach unten gleich weit um die Beträge $+y$ bzw. $-y$ abgelenkten Massen im Betrag gleich, aber im Vorzeichen verschieden sind, erhält man durch Subtraktion der Gleichungen 7 und 8 für das auf dem Detektor auftreffende Massenfenster von $M(t_{+y})$ bis $M(t_{-y})$:

$$M_{\text{window}} \times U_{\text{deflect}} = \text{konstant} \quad \text{Gleichung 9}$$

mit

$$M_{\text{window}} = \text{Massenfenster } M(t_{+y}) - M(t_{-y})$$

Die fundamentale Gleichung 9 besagt, daß das Massenfenster, das auf dem Detektor nachgewiesen werden kann, bei einem derart ausgebildeten Gerät von der Masse der nachgewiesenen Ionen unabhängig ist. Wenn beim Übergang von kleinen zu hohen Massen das detektierbare Massenfenster gleich bleibt, stellt dies einen Zoomeffekt zu hohen Massen hin dar mit steigender Auflösung zu höheren Massen hin. Dies ist ein wertvoller Vorteil im Vergleich zu den bekannten mit höherer Masse kleiner werdenden Flugzeitdifferenzen.

Gegen Energieunschärfen der Ionenquellen kann ein in der Massenspektrometrie gebräuchlicher Energiefilter in den Figuren 1 und 2 senkrecht zum aufgefächerten Ionenstrom vorgesehen werden. Ein solcher Energiefilter, der zwischen der Ionenquelle 7 und den Ablenkelektroden 3 und 4 angeordnet ist, sorgt dafür, daß nur homoenergetische Ionen durch die Blende 5 gelangen. Wird der Energiefilter dagegen zwischen den Ablenkelektroden 3 und 4 einerseits und der Kanalplatte 2 andererseits angeordnet, so ergibt sich eine Signalausdehnung senkrecht zum aufgefächerten Ionenstrom mit einer zusätzlichen Information über die Energieverteilung der Ionenquelle, ohne daß dadurch die Massenauflösung wesentlich gestört wird.

In Figur 2 zeigt eine prinzipiell bekannte Fragmentiereinrichtung 8, die zum Zweck der MS/MS--Fragment-Ionenanalyse in die Flugbahn der nach ihrem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis aufgetrennten Ionen derart einführbar ist, daß nur Ionen einer gewünschten Masse die Fragmentiereinrichtung 8 passieren können. Des weiteren sind Separations-Elektroden 9 und 10 vorgesehen, die alle Ionen, die die Fragmentiereinrichtung 8 verlassen, nach ihrem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis örtlich auftrennen, und zwar sowohl die durch Fragmentation entstandenen Tochter-Ionen als auch unfragmentierte Mutter-Ionen.

Mehrere nacheinander in der Flugbahn angeordnete Einheiten von Fragmentiereinrichtungen 8 und Separations-Elektroden 9,10 sind für die Untersuchung konsekutiver Fragmentierungen durch MS/MS/MS...-Analysen vorgesehen.

Mehrere nacheinander in der Flugbahn angeordnete Einheiten von Fragmentiereinrichtungen 8 und Separations-Elektroden 9,10 sind für die Untersuchung konsekutiver Fragmentierungen durch MS/MS/MS...-Analysen vorgesehen.

Patentansprüche

1. Massenspektrometer mit flugzeitabhängiger Massentrennung mit einer Kanalplatte als Vielzahl von in der Detektorebene angeordneten Einzelelektroden sowie mit Ablenkelektroden, die mit zeitlich variablen Ablenkspannungen beaufschlagt sind, bei denen bei ausgeschaltetem Ablenkpotential alle Ionen geradeaus fliegen, **dadurch gekennzeichnet**, daß an den Ablenkelektroden (3,4) mit kontinuierlicher Zeitfunktion ansteigende und/oder abfallende Ablenkspannungen anliegen, die zwischen zwei variablen Grenzwerten mit frei wählbaren Gradienten einstellbar sind, so daß die Ionen gemäß ihrem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis auf unterschiedliche Flugbahnen ablenkbar sind und eine Massenbestimmung auf Grund ihres örtlich unterschiedlichen Auftreffens auf der Kanalplatte (2) ermöglichen.

2. Massenspektrometer nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ablenkspannungen an den Elektroden (3, 4) aus einem statischen und einem dynamischen Anteil zusammengesetzt sind.

3. Massenspektrometer nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die zeitlich variablen Ablenkspannungen der Gleichung

$$U(t) = (t^2 - t_{\text{delay}}) \times U_{\text{deflect}} - U_{\text{stat}}$$

folgt.

4. Massenspektrometer nach den Ansprüchen 1 - 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß mehrere Ablenkelektroden (3, 4) in der Flugbahn angeordnet sind.

5. Massenspektrometer nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ablenkelektroden (3,4) mit zeitlich variablen Potentialen unterschiedlicher Vorzeichen beaufschlagt

sind.

6. Massenspektrometer nach den Ansprüchen 1 - 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß der dynamische Anteil der Ablenkspannungen der Zeit proportional ist. 5

7. Massenspektrometer nach den Ansprüchen 1 - 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß der dynamische Anteil der Ablenkspannungen mit einer Verzögerung einsetzt. 10

8. Massenspektrometer nach den Ansprüchen 1 - 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Masse, die in der Mitte des abgebildeten Spektrums liegt, durch die Gleichung 15

$$M_g = (U_{\text{stat}} / U_{\text{deflect}} + t_{\text{delay}}) \times U / c$$

bestimmt ist. 20

9. Massenspektrometer nach einem der übrigen Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß senkrecht zur Richtung des aufgefächerten Ionenstrahls ein Energiefilter vorgesehen ist. 25

10. Massenspektrometer nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die örtlichen Auflösung des Massenfensters unabhängig vom aufzulösenden Massenbereich der Gleichung 30

$$M_{\text{window}} \times U_{\text{deflect}} = \text{konstant}$$

folgt. 35

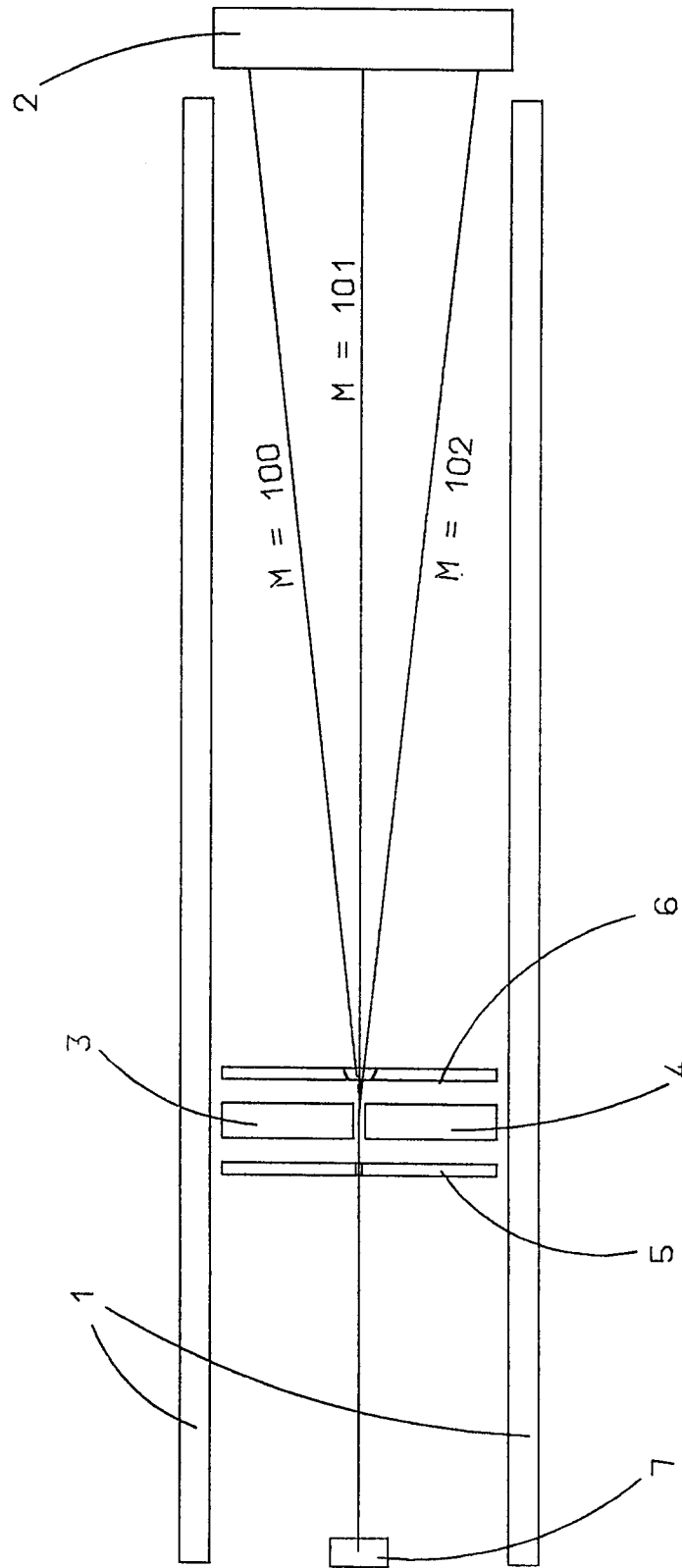
11. Massenspektrometer nach einem der übrigen Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Fragmentiereinrichtung (8) und Separations-Elektroden (9,10) in der Flugbahn angeordnet sind. 40

12. Massenspektrometer nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß mehrere Einheiten von Fragmentiereinrichtungen (8) und Separations-Elektroden (9,10) in der Flugbahn nacheinander angeordnet sind. 45

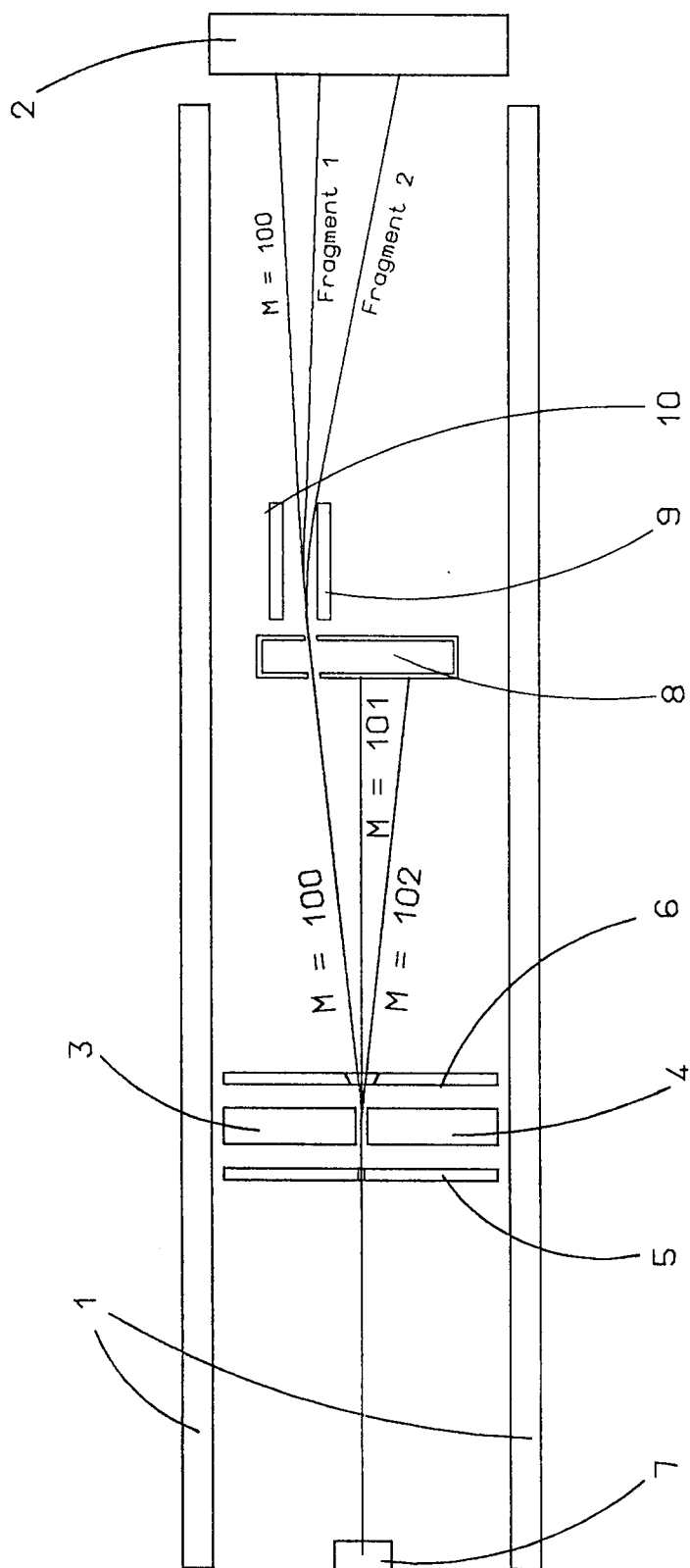
50

55

Figur 1



Figur 2





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 10 2360

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
D,A	REVIEW OF SCIENTIFIC INSTRUMENTS., Bd.61, Nr.10, Oktober 1990, NEW YORK US Seiten 3134 - 3136 J. E. POLLARD ET AL. 'TIME RESOLVED MASS AND ENERGY ANALYSIS BY POSITION-SENSITIVE TIME-OF-FLIGHT DETECTION' * Seite 3134; Abbildung 1 * ---	1	H01J49/40
A	ANALYTICAL CHEMISTRY, Bd.64, Nr.21, 1. November 1992, COLUMBUS US Seiten 1027 - 1039 R .J. COTTER ET AL. 'TIME-OF-FLIGHT MASS SPECTROMETRY FOR THE STRUCTURAL ANALYSIS OF BIOLOGICAL MOLECULES' * Seite 1033, Spalte 2, letzter Absatz - Spalte 3; Abbildung 7A * ---	1	
A	REVIEW OF SCIENTIFIC INSTRUMENTS., Bd.63, Nr.1, 1. Januar 1992, NEW YORK US Seiten 139 - 148 S. M. MICHAEL , C. MA ET AL. 'THE DESIGN OF AN ATMOSPHERIC PRESSURE IONISATION / TIME-OF-FLIGHT MASS SPECTROMETER USING A BEAM DEFLECTION METHOD' * Seite 140, linke Spalte; Abbildung 1 * ---	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.5) H01J
A	US-A-3 634 683 (BAKKER J. M. B.) * Zusammenfassung; Anspruch 1; Abbildung 1 * -----	1	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 31. Mai 1994	Prüfer Hulne, S
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			