

Mikrofluidische Glas-Chips mit integriertem Nanospray-Emitter zur Kopplung mit der Massenspektrometrie**

Peter Hoffmann, Ulrich Häusig, Philipp Schulze und Detlev Belder*

Die Anwendung mikrofluidischer Systeme in der Chemie ermöglicht die Miniaturisierung chemischer Prozesse in Chip-Laboreien, in denen chemische Vorgänge in haarfeinen Kanälen statt in großen Gefäßen ablaufen. Mit derartigen Lab-on-a-Chip-Systemen lassen sich chemische Reaktionen und Analysen in bisher ungeahnter Geschwindigkeit ausführen.^[1] Die Verheißenungen solcher Chip-Laboreien sind groß, man verspricht sich z.B. neue analytische Methoden für die Hochdurchsatzanalytik in den Lebenswissenschaften und der klassischen Chemie.^[2,3]

Die Miniaturisierung chemischer Prozesse ist mit vielen Vorteilen verbunden, der Nachweis entsprechend winziger Substanzmengen ist jedoch eine sehr große Herausforderung bei der Realisierung von Chip-Laboreien. Um geringste Probenmengen in Chip-Systemen nachzuweisen, wird häufig die sehr empfindliche Fluoreszenzdetektion eingesetzt,^[4] die allerdings eine meist problematische Fluoreszenzmarkierung voraussetzt (außer bei der nativen Fluoreszenzdetektion).^[5]

Die Kopplung mikrofluidischer Chips mit der Massenspektrometrie ist ein besonders attraktiver Ansatz, da mit den Massenspektren auch Strukturinformationen zur Identifizierung der Analyte erhalten werden.^[6] Kopplungen mikrofluidischer Chips mit der Elektrospray-Massenspektrometrie sind bereits in den frühen Jahren der Lab-on-a-Chip-Forschung beschrieben worden.^[7] In diesem Fall wurde ein sehr einfacher Ansatz gewählt, indem der Elektrospray direkt an der äußeren Öffnung eines mikrofluidischen Chips erzeugt wurde. Dabei bildet sich jedoch ein relativ großer Tropfen an der Sprühkante, der als Totvolumen wirkt und die Effizienz vorgesetzter Trennverfahren nachhaltig stört. Zudem wird ein stabiler Elektrospray nur durch Anlegen eines externen Drucks für das Fördern der Flüssigkeit im Kanal erhalten.

Gemäß den grundlegenden Arbeiten von Mann und Wilm zur Nanospray-Ionisierung, bei der fein ausgezogene Glas-Kapillaren eingesetzt werden, lässt sich die Effizienz des Elektrosprayprozesses durch Verkleinerung der Emitterfläche signifikant verbessern.^[8] Im Vergleich zur klassischen Elektrosprayionisierung zeichnet sich die Nanospray-Ionisierung durch eine sehr hohe Spraystabilität bei sehr geringen

Flussgeschwindigkeiten, eine verbesserte Ionisierungseffizienz und eine verringerte Ionensuppression aus.^[9]

Die derzeit am häufigsten genutzte Methode zur Kopplung mikrofluidischer Chips mit der Massenspektrometrie ist die Verwendung von manuell eingepassten, externen Kapillaremittern.^[10] Mit diesem Ansatz konnte eindrucksvoll das Potenzial der Chip-MS-Kopplung belegt werden.^[11] Der große Nachteil dieser Technik ist jedoch die aufwendige und fehleranfällige Assemblierung, bei der Totvolumina zwischen dem Fluidikanal und dem Kapillaremitter auftreten. Dieses Problem kann mit mikrofluidischen Chips, bei denen der Emitter im Chip integriert ist, vermieden werden. Solche monolithischen Emitter-Chips lassen sich elegant in Kunststoffen herstellen, z.B. durch Anwendung replikativer Abformtechniken wie Mikrospritzguss oder durch Laserablation.^[12]

Wie in der makroskopischen Laborwelt ist Glas, wegen der chemischen Resistenz und optischen Transparenz, auch für viele Chip-Laboreien das bevorzugte Material. Jedoch sind Glas-Chips mit feinen Elektrospray-Emittern deutlich schwieriger zu fertigen als Kunststoff-Chips.^[13] Wir haben nun ein Verfahren entwickelt, mit dem sich übliche mikrofluidische Glas-Chips mit einem Nanospray-Emitter versehen lassen. Als Ausgangspunkt wurden kommerziell verfügbare mikrofluidische Chips, mit einfacher Kreuzstruktur aus Borofloat-Glas für die Elektrophorese, verwendet.^[14] Mit einer CNC-Maschine wird aus den Chips zunächst ein Mikrozapfen von 0.3 mm Durchmesser gefräst, der das Kanalende zentrisch umschließt. Dies ist ein automatisierter Prozess, der nur ca. 10 min benötigt. Der vorstehende Mikrozapfen mit dem konzentrischen Kanal wird dann mit einer Platinwendel erhitzt und mit einem selbstgebauten Ziehgerät zu einer feinen Spalte ausgezogen.^[15] Schematisch ist ein solcher Chip in Abbildung 1 dargestellt.

Nach diesem Verfahren lassen sich in einfacher und reproduzierbarer Weise sehr feine, sich verjüngende Spitzen mit schmalen Emitteröffnungen von wenigen Mikrometern fertigen, die ähnliche Abmessungen wie übliche Nanospray-Spitzen aufweisen. In Abbildung 2 sind die Spitze eines mikrofluidischen Chips im Größenvergleich zu einem Streich-

[*] P. Hoffmann, P. Schulze, Prof. Dr. D. Belder

Institut für Analytische Chemie, Chemo- und Biosensorik
Universität Regensburg, 93040 Regensburg (Deutschland)
Fax: (+49) 941-943-4491
E-Mail: detlev.belder@chemie.uni-regensburg.de

U. Häusig
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)

[**] Wir danken der Firma Shimadzu Europa GmbH für die Bereitstellung eines Massenspektrometers LCMS-2010 EV.



Abbildung 1. Mikrofluidischer Glas-Chip mit integriertem Nanospray-Emitter. SO: Probenausgangsgefäß, SI: Probeneinlassgefäß, BI: Puffer-einlassgefäß, MS: Einlass des Massenspektrometers.

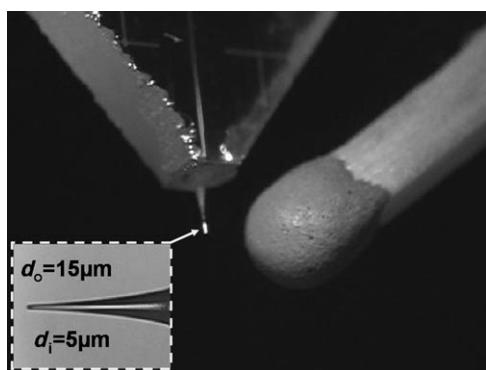


Abbildung 2. Emitter-Spitze des mikrofluidischen Chips im Größenvergleich mit einem Streichholzkopf sowie lichtmikroskopische Aufnahme mit Angabe der Spitzendimensionen (d_o : Außendurchmesser, d_i : Innendurchmesser).

holzkopf und die mikroskopisch vergrößerte Emitter-Spitze gezeigt.

Diese Nanospray-Glas-Chips wurden nun in einem Elektrospray-MS-Experiment eingesetzt. Hierzu wurden die Mikrokanäle mit einer angesäuerten Methanol/Wasser-Lösung gefüllt und unter Verwendung einer im Eigenbau gefertigten Chip-MS-Quelle vor dem Eingang eines Elektrospray-Massenspektrometers positioniert.^[16] In Abbildung 3 ist eine mikroskopische Aufnahme des Sprayprozesses gezeigt. Die Nanospray-Spitze des Chips ist in einem Abstand von 1.5 mm vor dem MS-Eingang positioniert.

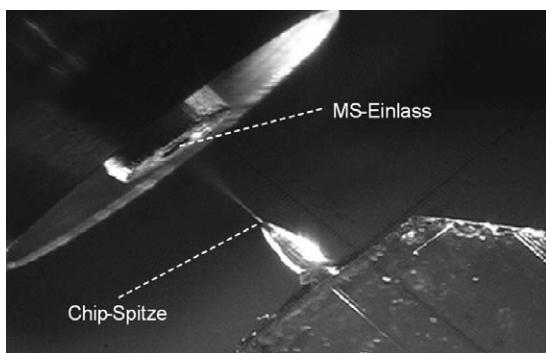


Abbildung 3. Visualisierung des Elektrosprayprozesses bei einer Spannung von 4 kV und einem externen Fluss von $0.5 \mu\text{L min}^{-1}$ (MeOH/H₂O 50:50 (v/v), 0.001% HOAc).

Ein großer Vorteil der sehr feinen Spitzen ist, dass, wie bei der Verwendung üblicher Nanospray-Spitzen, ein stabiler Elektrospray auch ohne externen Druck erhalten wird. Die enge Verwandtschaft dieser Chip-MS-Kopplung zur Nanospray-Massenspektrometrie wird außerdem aus der ermittelten sehr geringen Flussgeschwindigkeit von nur 25nL min^{-1} deutlich.^[17] Auch die Massenspektren sind mit denen kommerzieller Nanospray-Spitzen vergleichbar, wie Abbildung 4 zeigt. In diesem Testexperiment wurden jeweils $1 \mu\text{g mL}^{-1}$ Ephedrin in einer angesäuerten MeOH/Wasser-Lösung im elektrischen Feld versprüht, ohne Applizierung eines externen Drucks.

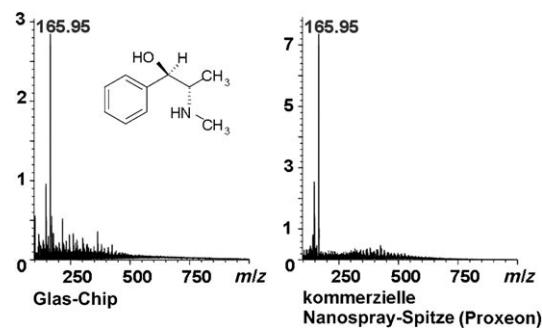


Abbildung 4. Signalintensitäten ($\times 10^6$) von $1 \mu\text{g mL}^{-1}$ Ephedrin in MeOH/H₂O 50:50 (v/v) und 0.001% HOAc.

Während in einfachen ESI-Experimenten durchaus vergleichbare Daten wie mit kommerziellen Nanospray-Spitzen erhalten werden, erschließt sich das volle Potenzial mikrofluidischer Chips erst durch den Gebrauch der Mikrofluidikstruktur für chemische Prozesse. So können chemische Reaktionen in den Kanälen direkt massenspektrometrisch verfolgt werden. Als Modellsystem aus dem Bereich der Bioanalytik haben wir den tryptischen Verdau des Proteins Rinderserumalbumin (BSA) ausgewählt. Das Experiment ist in Abbildung 5 dargestellt. Das zu bestimmende Protein und

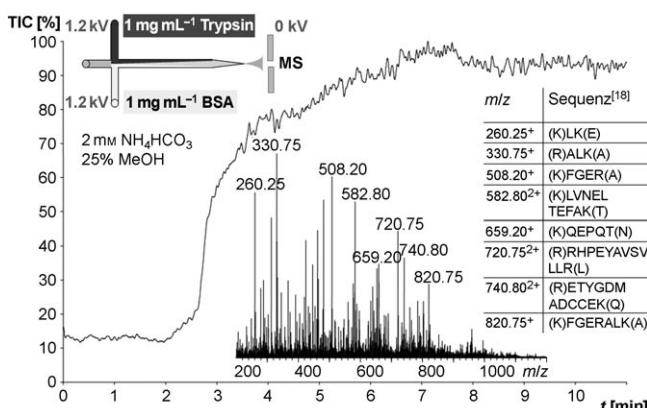


Abbildung 5. Verdau von $1 \mu\text{g mL}^{-1}$ BSA mit 1 mg mL^{-1} Trypsin in $2 \text{ mM NH}_4\text{HCO}_3$ und 25% Methanol (v/v): experimenteller Aufbau und datenbankgestützte Zuordnung dominanter Signale zu entsprechenden Peptiden. TIC = Gesamtionenstrom.

Trypsin werden in gegenüberliegende Mikrogefäße pipettiert, durch Anlegen von jeweils 1.2 kV zur Chip-Spitze transportiert und dort als Elektrospray versprüht. Der Flüssigkeitstransport erfolgt allein durch Elektroosmose und Elektrophorese. Trotz der gewöhnlich schlechten Durchmischung in geraden Mikrofluidikanälen wird bereits nach ca. 3 Minuten ein Anstieg des Gesamtionenstroms beobachtet. Hieraus können Massenspektren mit charakteristischen Peptidfragmenten extrahiert werden, die eine datenbankgestützte Identifizierung des BSA ermöglichen.^[18] Mit einem komplexeren mikrofluidischen System mit mehreren Kanälen bestünde die Möglichkeit, viele Proteine in kurzer Zeit zu

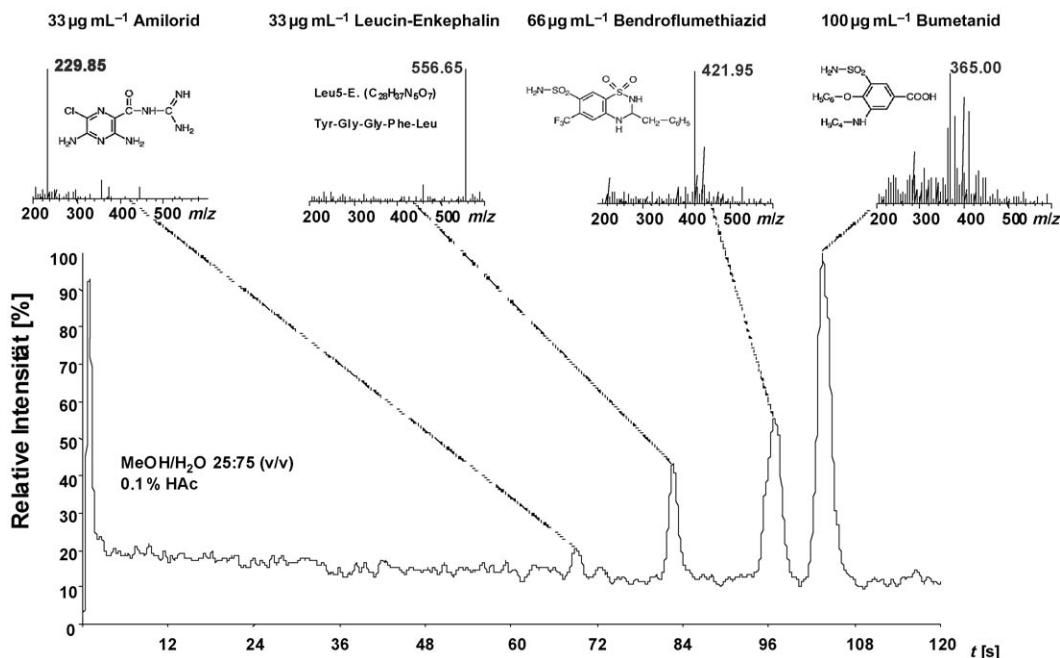


Abbildung 6. Totvolumenfreie MCE/MS. Darstellung des Gesamtionenstroms und der extrahierten Massenspektren.^[21]

identifizieren. Da sich die Reaktanten allein durch Spannung dosieren lassen, kann auf externe Pumpen verzichtet werden.

Eine wichtige Perspektive bei der Entwicklung eines Glas-Chips mit integriertem Nanospray-Emitter war die experimentelle Kopplung der Mikrochip-Elektrophorese (MCE) mit der Massenspektrometrie (MS).^[19] Die MCE, die eine Weiterentwicklung der Kapillarelektrophorese ist, ist derzeit eine der erfolgreichsten Chip-basierten Analysetechniken.^[20] Wir konnten nun erstmals einen Elektrophoreseschip aus Glas totvolumenfrei und ohne Applizierung eines externen Drucks mit der Massenspektrometrie koppeln. Abbildung 6 zeigt die Trennung und Detektion eines Gemisches von vier Pharmazeutika. Als Elektrolytgemisch wurde eine wässrige 0.1-proz. Essigsäurelösung mit 25% Methanolanteil verwendet. Aus dem in Abbildung 6 gezeigten Gesamtionenstrom und den entsprechenden Massenspektren wird das Potenzial für die schnelle Analytik deutlich. Die elektrophoretische Trennung mit MS-Detektion ist in etwa 100 s beendet, und durch Anwendung höherer Feldstärken ließe sich die Analysengeschwindigkeit noch erhöhen.

Wir haben hier erstmals die Kopplung eines mikrofluidischen Glas-Chips mit monolithisch integrierter Nanospray-Spitze mit einer massenspektrometrischen Detektion beschrieben. Das gekoppelte System konnte zur Verfolgung einer einfachen biochemischen Reaktion eingesetzt werden. Mit dem gleichen Ansatz gelang es außerdem, die Mikrochip-Elektrophorese mit der Massenspektrometrie zu koppeln. Die Nanospray-Chips sollen in Zukunft zur massenspektrometrischen Kopplung komplexerer Lab-on-a-Chip-Systeme eingesetzt werden, insbesondere für chemische Synthesen mit nachfolgender Analyse der Produkte auf einem Chip.^[22] Mithilfe dieser Systeme könnte es gelingen, auch geringste Probenmengen zu analysieren. Führt man sich die enormen Fortschritte in der Mikrosystemtechnik vor Augen, mit der

Möglichkeit, selbst Massenspektrometer auf Chipgröße zu schrumpfen,^[23] ergeben sich faszinierende Perspektiven für die Entwicklung von Chip-Labotarien.

Eingegangen am 20. Dezember 2006
Online veröffentlicht am 22. Mai 2007

Stichwörter: Chip-Labotarien · Elektrophorese · Massenspektrometrie · Mikrofluidik · Nanospray

- [1] a) G. M. Whitesides, *Nature* **2006**, *442*, 368–373; b) D. Janasek, J. Franzke, A. Manz, *Nature* **2006**, *442*, 374–380; c) A. J. de Mello, *Nature* **2006**, *442*, 394–402.
- [2] a) M. Tyers, M. Mann, *Nature* **2003**, *422*, 193–197; b) S. Hanash, *Nature* **2003**, *422*, 226–232; c) S. Fields, *Science* **2001**, *291*, 1221–1224.
- [3] P. Kündig, *Science* **2006**, *314*, 430–431.
- [4] a) D. Belder, A. Dege, M. Maass, M. Ludwig, *Electrophoresis* **2002**, *23*, 2355–2361; b) M. A. McClain, C. T. Culbertson, S. C. Jacobson, N. L. Allbritton, C. E. Sims, J. M. Ramsey, *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 5646–5655; c) W. Hellmich, C. Pelargus, K. Leffhalm, A. Ros, D. Anselmetti, *Electrophoresis* **2005**, *26*, 3689–3696.
- [5] a) P. Schulze, M. Ludwig, F. Kohler, D. Belder, *Anal. Chem.* **2005**, *77*, 1325–1329; b) W. Hellmich, D. Greif, C. Pelargus, D. Anselmetti, A. Ros, *J. Chromatogr. A* **2006**, *1130*, 195–200; c) M. Schüttelpehl, C. Müller, H. Neuweiler, M. Sauer, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 663–669.
- [6] S. L. S. Freire, A. R. Wheeler, *Lab Chip* **2006**, *6*, 1415–1423.
- [7] a) R. S. Ramsey, J. M. Ramsey, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 1174–1178; b) Q. Xue, F. Foret, Y. M. Dunayevskiy, P. M. Zavracky, N. E. McGruer, B. L. Karger, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 426–430.
- [8] a) M. Wilm, M. Mann, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1994**, *136*, 167–180; b) M. Wilm, M. Mann, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 1–8.

- [9] a) M. Karas, U. Bahr, T. Dülcks, *Fresenius J. Anal. Chem.* **2000**, 366, 669–676; b) A. Schmidt, M. Karas, T. Dülcks, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2003**, 14, 492–500.
- [10] a) D. Figeyns, Y. Ning, R. Aebersold, *Anal. Chem.* **1997**, 69, 3153–3160; b) J. Li, J. F. Kelly, I. Chernushevich, D. J. Harrison, P. Thibault, *Anal. Chem.* **2000**, 72, 599–609; c) Y. Tachibana, K. Otsuka, S. Terabe, A. Arai, K. Suzuki, S. Nakamura, *J. Chromatogr. A* **2003**, 1011, 181–192; d) Y. Tachibana, K. Otsuka, S. Terabe, A. Arai, K. Suzuki, S. Nakamura, *J. Chromatogr. A* **2004**, 1025, 287–296; e) I. M. Lazar, R. M. Ramsey, J. M. Ramsey, *Anal. Chem.* **2001**, 73, 1733–1739; f) C. Wang, R. Oleschuk, F. Ouchen, J. Li, P. Thibault, D. J. Harrison, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2000**, 14, 1377–1383; g) B. Zhang, F. Foret, B. L. Karger, *Anal. Chem.* **2000**, 72, 1015–1022.
- [11] a) I. M. Lazar, R. S. Ramsey, S. Sundberg, J. M. Ramsey, *Anal. Chem.* **1999**, 71, 3627–3631; b) J. H. Chan, A. T. Timperman, D. Qin, R. Aebersold, *Anal. Chem.* **1999**, 71, 4437–4444.
- [12] a) A. Muck, A. Svatos, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2004**, 18, 1459–1464; b) A. Zamfir, S. Vakhrushev, A. Sterling, H. J. Niebel, M. Allen, J. Peter-Katalinic, *Anal. Chem.* **2004**, 76, 2046–2054; c) M. Schilling, W. Nigge, A. Rudzinski, A. Neyer, R. Hergenröder, *Lab Chip* **2004**, 4, 220–224; d) L. Licklider, X.-Q. Wang, A. Desai, Y.-C. Tai, T. D. Lee, *Anal. Chem.* **2000**, 72, 367–375; e) M. Svedberg, A. Pettersson, S. Nilsson, J. Bergquist, L. Nyholm, F. Nikolajeff, K. Markides, *Anal. Chem.* **2003**, 75, 3934–3940; f) S. Le Gac, C. Rolando, S. Arscott, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2006**, 17, 75–80; g) C.-H. Yuan, J. Shiea, *Anal. Chem.* **2001**, 73, 1080–1083; h) J.-S. Kim, D. R. Knapp, *Electrophoresis* **2001**, 22, 3993–3999; i) S. Arscott, S. Le Gac, C. Druon, P. Tabourier, C. Rolando, *J. Micromech. Microeng.* **2004**, 14, 310–316; j) J. S. Rossier, N. Youhnovski, N. Lion, E. Damoc, S. Becker, F. Reymond, H. H. Girault, M. Przybylski, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 55–60; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 53–58; k) S. Tuomikoski, T. Sikanen, R. A. Ketola, R. Kostiainen, T. Kotiaho, S. Franssila, *Electrophoresis* **2005**, 26, 4691–4702; l) J. M. Iannaccone, J. A. Jakubowski, P. W. Bohn, J. V. Sweedler, *Electrophoresis* **2005**, 26, 4684–4690; m) V. Gobry, J. V. Oostrum, M. Martinelli, T. C. Rohner, F. Reymond, J. S. Rossier, H. H. Girault, *Proteomics* **2002**, 2, 405–412; n) K. Huikko, P. Östman, K. Grigoras, S. Tuomikoski, V.-M. Tiainen, A. Soininen, K. Puolanne, A. Manz, S. Franssila, R. Kostiainen, T. Kotiaho, *Lab Chip* **2003**, 3, 67–72; o) S. Le Gac, S. Arscott, C. Rolando, *Electrophoresis* **2003**, 24, 3640–3647; p) M. Svedberg, M. Veszelei, J. Axelsson, M. Vangbo, F. Nikolajeff, *Lab Chip* **2004**, 4, 322–327; q) S. Le Gac, C. Cren-Olive, C. Rolando, S. Arscott, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2004**, 15, 409–412; r) A. J. deMello, *Lab Chip* **2001**, 1, 7N–12N.
- [13] a) D. Petersen, S. Varjo, O. Geschke, M.-L. Riekola, J. P. Kutter, *Proc. of the Micro-TAS 2002 Symposium* (Hrsg.: Y. Baba, S. Shoji, A. van den Berg), Nara, Japan, Nov 3–7, **2002**, S. 691–693; b) G. E. Yue, M. G. Roper, E. D. Jeffery, C. J. Easley, C. Balchunas, J. P. Landers, J. P. Ferrance, *Lab Chip* **2005**, 5, 619–627.
- [14] X8050-Glas-Chips mit 50 µm Kanalbreite und 20 µm Kanaltiefe von Micronit Microfluidics BV (Niederlande).
- [15] D. Belder, P. Schulze, U. Häsig, P. Hoffmann, (Studiengesellschaft Kohle mbH), DE 102006051877.2, **2006**.
- [16] Elektrospray-Massenspektrometer LCMS-2010 EV, Shimadzu Europa GmbH.
- [17] Die Flussgeschwindigkeit wurde aus der Wanderungsgeschwindigkeit von 20 µmol L⁻¹ ungeladenem Maltosemonohydrat in MeOH/H₂O 30:70 (v/v), analog wie in Lit. [9b] beschrieben, durch Multiplikation mit dem Querschnitt des verwendeten Mikrofluidikkanals bestimmt.^[14] Hierzu wurde im Mikrogefäß eine Spannung von 1.25 kV angelegt.
- [18] Bioanalytical Research Group, EMBL, Heidelberg, www.narrador.embl-heidelberg.de/GroupPages/homepage.html.
- [19] a) J. Li, C. Wang, J. F. Kelly, D. J. Harrison, P. Thibault, *Electrophoresis* **2000**, 21, 198–210; b) J. Li, J. F. Kelly, I. Chernushevich, D. J. Harrison, P. Thibault, *Anal. Chem.* **2000**, 72, 599–609; c) Y. Tachibana, K. Otsuka, S. Terabe, A. Arai, K. Suzuki, S. Nakamura, *J. Chromatogr. A* **2003**, 1011, 181–192; d) Y. Tachibana, K. Otsuka, S. Terabe, A. Arai, K. Suzuki, S. Nakamura, *J. Chromatogr. A* **2004**, 1025, 287–296; e) C. Wang, R. Oleschuk, F. Ouchen, J. Li, P. Thibault, D. J. Harrison, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2000**, 14, 1377–1383; f) B. Zhang, F. Foret, B. L. Karger, *Anal. Chem.* **2000**, 72, 1015–1022; g) Y. Deng, J. Henion, *Anal. Chem.* **2001**, 73, 639–646; h) W.-C. Sung, S.-Y. Huang, P.-L. Liao, G.-B. Lee, C.-W. Li, S.-H. Chen, *Electrophoresis* **2003**, 24, 3648–3654; i) P. Lindberg, A. P. Dahlin, S. K. Bergström, S. Thorslund, P. E. Andrén, F. Nikolajeff, J. Bergquist, *Electrophoresis* **2006**, 27, 2075–2082; j) S. Thorslund, P. Lindberg, P. A. Andrén, F. Nikolajeff, J. Bergquist, *Electrophoresis* **2005**, 26, 4674–4683; k) J. Kameoka, H. G. Craighead, H. Zhang, J. Henion, *Anal. Chem.* **2001**, 73, 1935–1941.
- [20] a) P. S. Dittrich, K. Tachikawa, A. Manz, *Anal. Chem.* **2006**, 78, 3887–3908; b) D. Janasek, J. Franzke, A. Manz, *Nature* **2006**, 442, 374–380; c) N. Lion, F. Reymond, H. H. Girault, J. S. Rossier, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2004**, 15, 31–37.
- [21] Zur Injektion wurden am Proben-, Puffer- und Massenspektrometereinlass jeweils 0 kV und am Probenauslass –1 kV angelegt; zur Auf trennung wurde dann auf folgende Potentiale umgeschaltet: Puffereinlass 4 kV, Probeneinlass und -auslass je 1.75 kV, MS-Einlass 0 kV.
- [22] a) D. Belder, M. Ludwig, L.-W. Wang, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2523–2526; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2463–2466; b) J. Wang, G. Sui, V. P. Mocharla, R. J. Lin, M. E. Phelps, H. C. Kolb, H.-R. Tseng, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5402–5407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5276–5281.
- [23] a) E. R. Badman, R. G. Cooks, *J. Mass Spectrom.* **2000**, 35, 659; b) M. G. Blain, L. S. Riter, D. Cruz, D. E. Austin, G. X. Wu, W. R. Plass, R. G. Cooks, *Int. J. Mass Spectrom.* **2004**, 236, 91–104; c) S. Pau, C. S. Pai, Y. L. Low, J. Moxom, P. T. A. Reilly, W. B. Whitten, J. M. Ramsey, *Phys. Rev. Lett.* **2006**, 96, 120801; d) L. Gao, Q. Y. Song, G. E. Patterson, R. G. Cooks, Z. Ouyang, *Anal. Chem.* **2006**, 78, 5994–6002; e) „Microsaic Ionchip: The First Commercially Available Mass Spectrometer Chip“: A. Finlay, R. R. A. Syms, S. Wright, A. Malcolm, Pittcon, **2006**, Orlando, 681–1.