

# Durchsatzsteigerung von Trenntechniken durch „Multiplexing“\*\*

Oliver Trapp\*

Die Suche nach hoch effizienten Katalysatoren, potenziellen Wirkstoffen und Leitstrukturen oder Krankheitsmarkern in der medizinischen Diagnostik ist von großem wissenschaftlichem und ökonomischem Interesse.<sup>[1,2]</sup> Parallelisierte Hochdurchsatzuntersuchungen in Kombination mit raffinierten analytischen Techniken werden gegenwärtig angewendet, um Reaktionsprodukte zu identifizieren und zu quantifizieren und um Umsätze zu bestimmen.<sup>[3–5]</sup> In Abhängigkeit von der Probenkomplexität solcher Hochdurchsatzuntersuchungen wird Chromatographie oder Elektrophorese mit Spektroskopie oder Massenspektrometrie gekoppelt, um die Zusammensetzung zu analysieren.<sup>[6]</sup> Da diese zeitaufwändigen Trennoperationen die Gesamtleistung limitieren, wird intensiv nach Ansätzen gesucht, um die Geschwindigkeit durch Optimierung kontinuierlicher Probeninjektionen oder durch die Verwendung schneller und parallelisierter Trenntechniken zu steigern.<sup>[7,8]</sup> Ein anderer Ansatz zur Verbesserung der analytischen Leistung greift auf die Miniaturisierung zurück, um die Analysenzeit zu reduzieren und den Probendurchsatz zu steigern,<sup>[9–11]</sup> jedoch erfordert dies häufig aufwändige Optimierungen bei variierenden Analytkonzentrationen. Dennoch ist die kontinuierliche Probenanalyse in Echtzeit bei parallelisierten Hochdurchsatzverfahren für kinetische Untersuchungen von Katalysatoren oder zum Nachweis von Aktivierungs- und Desaktivierungsprozessen wünschenswert. Häufig ist dies jedoch auf Einzelreaktoren beschränkt oder muss sequenziell durchgeführt werden; so benötigt etwa die GC-Analyse der Gasphasenzusammensetzung eines 7 × 7-Parallelreaktors mit einer typischen Analysenzeit von 20 min pro Probe über 16 h reine Messzeit pro Zyklus. Wie in der CW-Spektroskopie ist der Gesamtauslastungszyklus gering, und typischerweise wird die meiste Zeit mit der Aufnahme von Detektorhintergrundsignal verschwendet. Trotz dieser Einschränkungen sind kinetische Untersuchungen an großen Katalysatorbibliotheken sehr bedeutsam, um für die zukünftige Entwicklung neuer Materialien und Katalysatoren Einblicke in die Reaktionsmechanismen zu gewinnen. Die größte Herausforderung ist die Steigerung des Auslastungszyklus des

Trennsystems, um maximale Information bei minimaler Analysenzeit zu erhalten.

In der Spektroskopie<sup>[12]</sup> und Massenspektrometrie<sup>[13,14]</sup> werden häufig „Multiplexing“-Verfahren, wie Fourier- und Hadamard-Transformation (FT und HT)<sup>[15]</sup> verwendet, um den Auslastungszyklus zu erhöhen und das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR, Fellgett-Vorteil) zu verbessern. Frühere Versuche, Multiplexing-Verfahren auf Trennmethode anzuwenden, beschränkten sich auf die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses für eine einzelne Probe.<sup>[16–19]</sup>

Im Folgenden wird ein neues, auf Multiplexing beruhendes Verfahren beschrieben, das den Durchsatz eines chromatographischen Systems inhärent steigert (Abbildung 1).

Im Unterschied zu einer herkömmlichen chromatographischen Trennung besteht hierbei das Chromatogramm aus  $2^{n-1}$  überlappenden Chromatogrammen, z.B. 1023 in Abbildung 1b, das die Analytkonzentrationen von 100 unterschiedlichen Proben darstellt (Abbildung 1c).

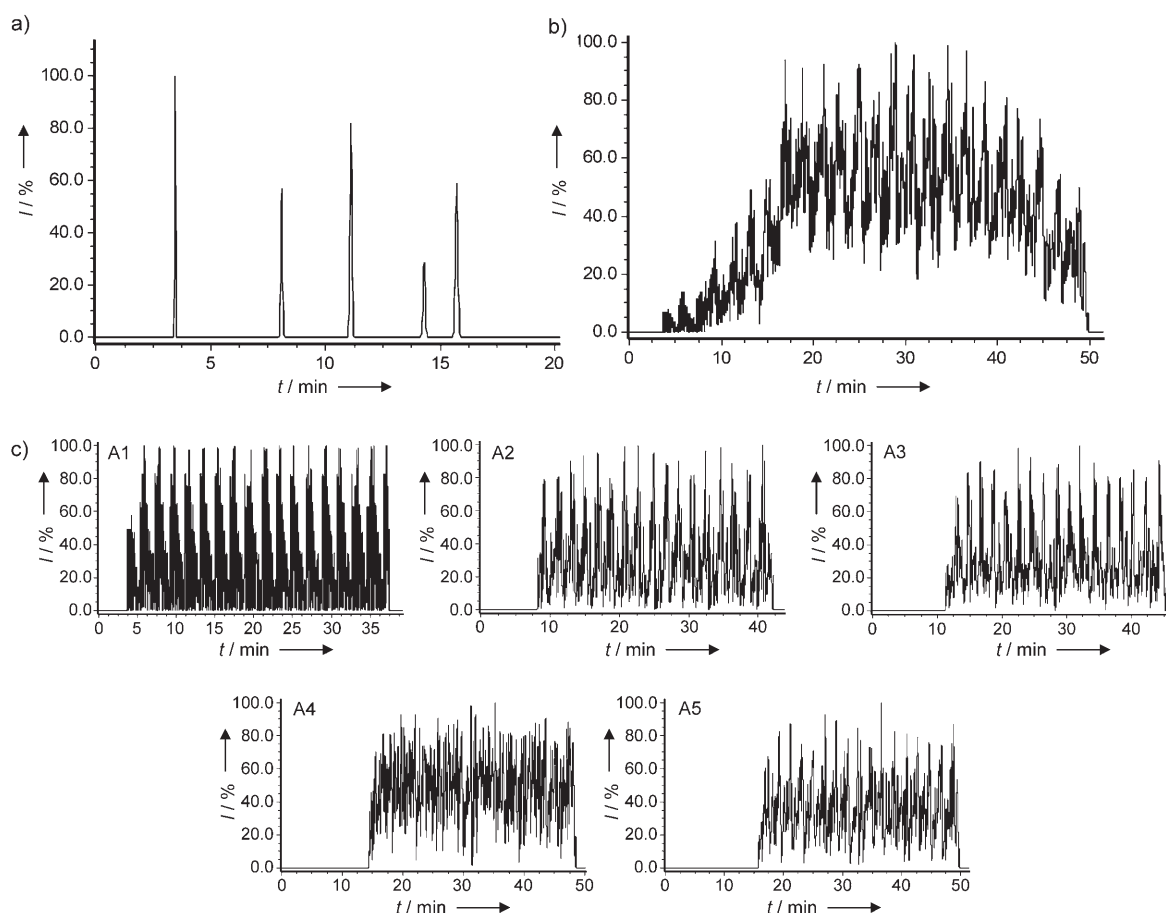
In Abbildung 2 ist der experimentelle Aufbau zur Probenanalyse aus einem chemischen *N*-fach-Parallelreaktor schematisch dargestellt.

Die Proben werden kontinuierlich in einen 6-Kanal-Multiplexinginjektor überführt, der sich auf einem GC-Injektor befindet (Abbildung 2a). Diese Proben werden durch den Multiplexinginjektor schnell entsprechend einer binären *n*-Bit-Pseudozufallssequenz auf die Trennsäule injiziert (Barcode, siehe Abbildung 2b, schwarzer Barcode). Die binäre Pseudozufallssequenz ist wiederum in Untersequenzen unterteilt („Barcodelets“, siehe Abbildung 2b: farbiger Barcode, der den einzelnen Reaktorkanälen zugeordnet ist), die die einzelnen Proben mit ähnlicher Analytzusammensetzung aber unterschiedlicher Konzentration kodiert. Diese Barcodelets werden verwendet, um die zeitversetzten und sich wiederholenden Injektionen einer Probe mit einem Computer zu steuern. Strukturierte, sich wiederholende Injektionen sind für die eindeutige Identifizierung der einzelnen Proben notwendig. Die Analyte jeder einzelnen Injektion werden auf der Trennsäule getrennt und liefern zeitversetzte Chromatogramme (Abbildung 2b). Das gemessene Chromatogramm stellt eine Faltung dieser überlappenden, zeitversetzten Chromatogramme dar (Abbildung 2c). Die Information der einzelnen Analyte ist in der kompletten Modulationssequenz enthalten (Barcode), während die einzelne Probeninformation innerhalb der Untersequenzen (Barcodelets) der strukturierten Sequenz gespeichert ist. Um den Probendurchsatz zu erhöhen, wurden 1) lange binäre Pseudozufallssequenzen zur Modulation einer großen Anzahl von Probeninjektionen, 2) kurze Injektionsintervalle, 3) stabile und reproduzierbare Probeninjektionen auf die Trennsäule verwendet, und schließlich 4) die binäre Pseudozufallssequenz in Untersequenzen mit gleichem und ausreichendem Informationsgehalt zur Kodierung einzelner Proben unter-

[\*] Dr. O. Trapp  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim/Ruhr (Deutschland)  
Fax: (+49) 208-306-2995  
E-Mail: trapp@mpi-muelheim.mpg.de  
Homepage: [http://www.mpi-muelheim.mpg.de/kofo/institut/arbeitsbereiche/trapp/trapp\\_e.html](http://www.mpi-muelheim.mpg.de/kofo/institut/arbeitsbereiche/trapp/trapp_e.html)

[\*\*] Ich danke dem MPI für Kohlenforschung und der DFG (Emmy Noether-Nachwuchsgruppe TR 542/3-1) für die großzügige finanzielle Unterstützung. Ich bedanke mich bei B. List, M. T. Reetz, F. Schüth und R. N. Zare für hilfreiche Diskussionen und Hinweise.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



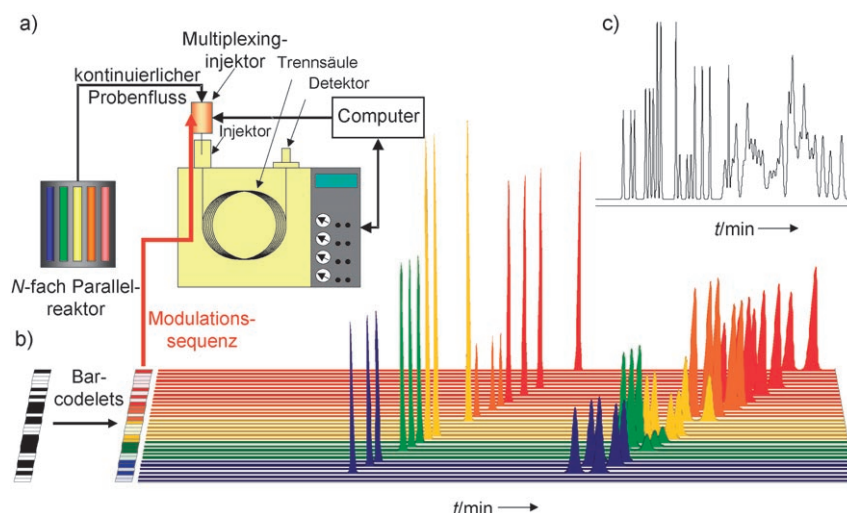
**Abbildung 1.** a) Konventionelles Gaschromatogramm einer Probe mit 5 Analyten. b) Gefaltetes Chromatogramm von 1000 Probeninjektionen, das durch Hochdurchsatz-Multiplexing-GC (htMPGC) von 100 Proben mit 5 Analyten unterschiedlicher Konzentration erhalten wurde. Durchsatz: 120 Proben pro Stunde. c) Zeitaufgelöste Analytkonzentrationen (A1–A5), die durch Dekonvolution von b) erhalten wurden.

teilt. Lange  $n$ -Bit-Pseudozufallssequenzen mit  $N$  Elementen ( $N = 2^n - 1$ ), die von Hadamard-Matrizen abgeleitet werden, bestehen zu je 50 % aus den Elementen „0“ (keine Probeninjektion) und „1“ (Probeninjektion), sodass der Gesamtauslastungszyklus a priori auf 50 % gesteigert wird. Die Sequenzen sind einzigartig, und daher kann die kodierte Information später durch Anwendung der HT eindeutig identifiziert werden. Weiterhin wird mit steigender Sequenzlänge  $N$  das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert (Maximale Verbesserung  $\sqrt{N/2}$ ).

Um einen hohen Probendurchsatz bei minimaler Gesamtanalysenzeit zu erreichen, werden präzise Injektionsintervalle (Zeitintervalle  $\Delta t$ ) zwischen 500 und 2000 ms sowie kurze, reproduzierbare Injektionspulse angewendet. Da es notwendig ist, unterschiedliche Proben nacheinander und ohne Verzögerung zu injizieren, wurde ein 6-Kanal-Durchfluss-Split/Splitless-Multiplexinginjektor entworfen und mit einer Injektionsnadel auf einen herkömmlichen Splitinjektor eines GC montiert (Abbildung 2a). Die Proben werden im Probeneinlass des beheizten Multiplexinginjektors kontinuierlich verdampft und durch kurze Druckstöße (bis hinab zu 1 ms) mit 400 kPa durch ein elektromagnetisches Ventil injiziert, um hoch reproduzierbare Probenmengen zu erhalten (siehe die Hintergrundinformationen). Verglichen mit einem

herkömmlichen Injektionssystem, beispielsweise einem automatischen Flüssigprobenwechsler, führen diese Injektionspulse zu sehr geringen Probenvolumina. Im Durchschnitt verringert sich die Peakbreite  $w_h$  um den Faktor 3 ( $\pm 20\%$ ), was wiederum die Trenneffizienz ( $\approx (1/w_h)^2$ ) und das Multiplex-Chromatogramm verbessert.

Während typischerweise das Zeitintervall  $\Delta t$  gleichzeitig die Dauer des Injektionspulses definiert und zu rechteckigen Konzentrationsprofilen auf der Trennsäule führt, wurden hier die Injektionspulse deutlich kürzer gewählt (im Millisekundenbereich) als das Zeitintervall  $\Delta t$ , um die Auflösung der erhaltenen Chromatogramme zu verbessern und so die Informationsdichte weiter zu steigern. Der Splitinjektor und der elektronisch gesteuerte Gasfluss des GC reduzieren Druck- und Flussschwankungen und minimieren Abweichungen in den Retentionszeiten  $t_R$  der injizierten Analyte. Weiterhin konnte eine Vermischung der Proben verhindert werden, indem die Injektionsnadel und die Probeneinlässe durch den Trägergasfluss aus dem Split/Splitless-Injektor des GC gespült werden. Mit diesem Injektionssystem wurde eine ausgezeichnete Signalstabilität für wiederholende Probeninjektionen von Analyten mit unterschiedlicher Konzentration erreicht (siehe die Hintergrundinformationen). Gleiche Signalthöhen können den gleichen Analyten zugeordnet



**Abbildung 2.** Hochdurchsatz-Multiplexing-Gaschromatographie (htMPGC). a) Schematischer experimenteller Aufbau zur Probenanalyse eines  $N$ -fach-Parallelreaktors. Die Proben werden gemäß einer binären  $n$ -Bit-Pseudozufallssequenz (hier  $n=5$ ) mit  $2^n-1$  Zeitintervallen der Länge  $\Delta t$  (im Sekundenbereich) nacheinander durch kurze Druckpulse (1–5 ms) mit dem Multiplexinginjektor auf die Trennsäule injiziert. Diese Sequenz ist aufgeteilt in Barcodelets, die jeweils einen Kanal des  $N$ -fach-Parallelreaktors zur eindeutigen Identifizierung der Proben kodieren. b) Zeitlich verschobene Chromatogramme, die durch wiederholte Probeninjektion gemäß der Barcodelets der  $n$ -Bit-Pseudozufallssequenz erhalten werden. c) Ein gefaltetes Chromatogramm, das die Summation der Chromatogramme in (b) darstellt.

werden, Abweichungen werden durch Überlappung unterschiedlicher Proben verursacht. Mit dem Multiplexinginjektor wurden bis zu 3000 Injektionen pro Stunde ( $\Delta t=0.6$  s, 50 % Auslastungszyklus) von unterschiedlichen Probeneinlässen erreicht.

Zur eindeutigen Selbstkodierung der einzelnen Probeninjektionen wurde die binäre  $n$ -Bit-Zufallssequenz (Barcode) in Abschnitte gleichen Informationsgehalts unterteilt (Barcodelets). In Abhängigkeit von der Zahl der Analyte pro Probe wurde jeder Probe im Experiment eine Zahl aufeinanderfolgender Injektionen zwischen 5 und 50 zugeordnet. Mit steigender Probenkomplexität sind mehr aufeinanderfolgende Injektionen notwendig.

Die Minimalzahl aufeinanderfolgender Injektionen  $r_{\min}$  kann aus der Zahl der Elemente „1“ in der Modulationssequenz und der Maximalzahl analysierbarer Proben  $i_{\max}$  erhalten werden.

$$r_{\min} = \frac{N}{2i_{\max}} \quad (1)$$

Für die eindeutige Bestimmung eines einzelnen Analyten  $j$  einer Probe  $i$  darf das Produkt ( $j_{\max} \times i_{\max}$ ) der Maximalzahl von Analyten  $j_{\max}$  und der maximalen Probenzahl  $i_{\max}$  die Maximalzahl von Datenpunkten, die durch Hochdurchsatz-Multiplexing-GC (htMPGC) erhalten werden, nicht überschreiten.

Die Zahl der Datenpunkte ergibt sich aus der Summe aus Sequenzlänge  $N$  und dem Verhältnis von maximaler Retentionszeit  $t_{\max}^{\text{max}}$  zu Zeitintervall  $\Delta t$ , multipliziert mit der Datenaufnahmefrequenz  $f$  [Hz]. Die maximale Probenzahl  $i_{\max}$  kann mit Gleichung (2) eindeutig bestimmt werden.

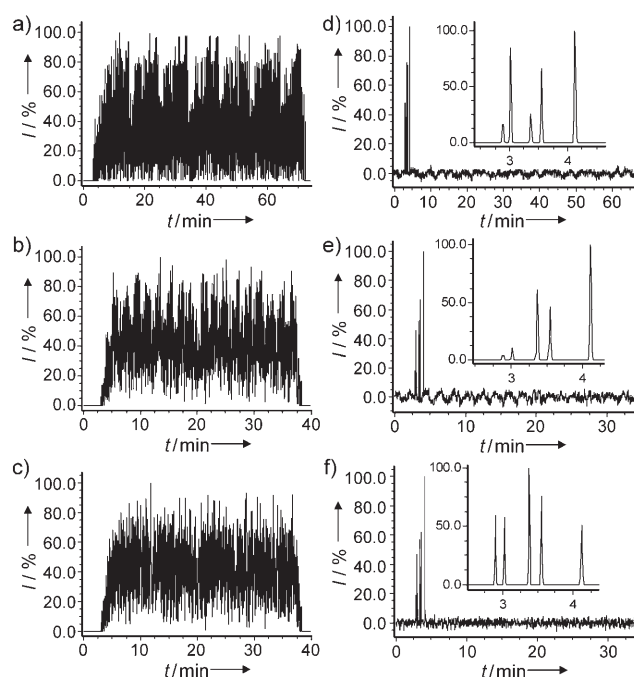
$$i_{\max} = f \frac{N + (t_{\max}^{\text{max}}/\Delta t)}{j_{\max}} \quad (2)$$

Der Probendurchsatz  $P$  einer htMPGC-Analyse wird durch das Verhältnis der maximalen Probenzahl  $i_{\max}$  und der Gesamtdauer  $t_{\max}$  ausgedrückt [Gl. (3)].

$$P = \frac{i_{\max}}{t_{\max}} \quad (3)$$

Hier wurde die Leistungsfähigkeit dieses Verfahrens durch die Analyse von 100 Proben aus den 5 Analyten Methanol,  $n$ -Butanol,  $tert$ -Butanol,  $n$ -Heptan und Toluol in unterschiedlichen Konzentrationen gezeigt (Abbildung 3).

Die Proben wurden nacheinander mit dem 6-Kanal-Durchfluss-Split/Splitless-Multiplexinginjektor nach den Vorgaben von binärer  $n$ -Bit-Zufallssequenz, Zeitintervall  $\Delta t$  und der Zahl aufeinanderfolgender Injektionen auf die Trennsäule

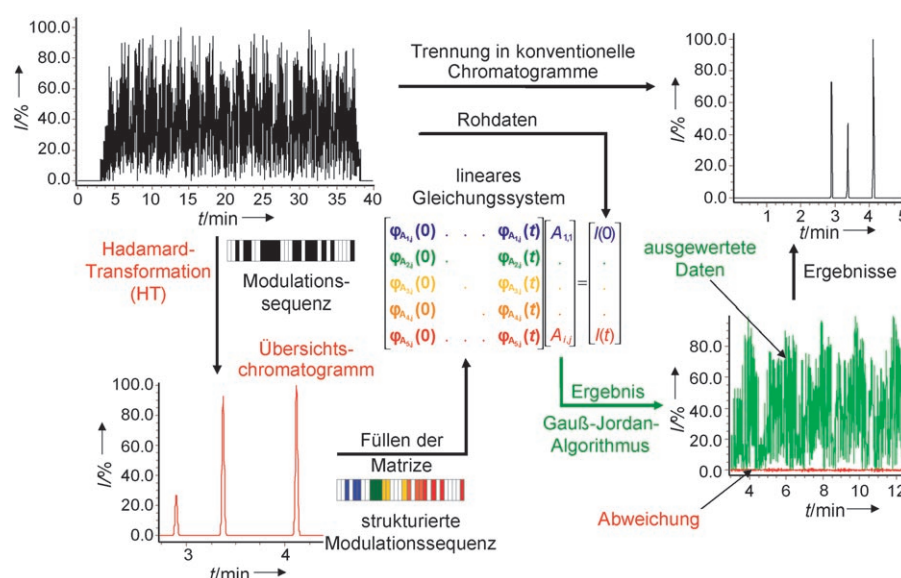


**Abbildung 3.** Experimentelle htMPGC-Daten. Proben mit 5 Analyten unterschiedlicher Konzentrationen wurden mit dem 6-Kanal-Durchfluss-Split/Splitless-Multiplexinginjektor gemäß einer binären 11-Bit-Pseudozufallssequenz (2047 Zeitintervalle) mit Injektionspulsen von 1 ms erhalten. a) Zeitintervall  $\Delta t=2$  s (900 Injektionen pro Stunde), 25 Injektionen pro Probe (32 Proben pro Stunde). b)  $\Delta t=1$  s (1800 Injektionen pro Stunde), 10 Injektionen pro Stunde (150 Proben pro Stunde). c)  $\Delta t=1$  s (1800 Injektionen pro Stunde), 5 Injektionen pro Stunde (299 Proben pro Stunde). d)–f) Hadamard-transformierte Chromatogramme der Rohdaten in a)–c). Die kleinen Chromatogramme zeigen die Zusammensetzung ausgewählter Proben nach der Datendekonvolution.

säule injiziert. Die Ergebnisse dreier Experimente mit einer 11-Bit-Sequenz (2047 Elemente) und abnehmendem Zeitintervall  $\Delta t$  (von 2 s bis 1 s) und sinkender Zahl aufeinanderfolgender Injektionen pro Probe (von 25 bis 5) sind in Abbildung 3a–c dargestellt (32, 150 bzw. 299 Proben pro Stunde). Durch Reduktion des Zeitintervalls  $\Delta t$  auf 600 ms (3000 Probeninjektionen pro Stunde, 5 aufeinanderfolgende Injektionen) konnte der Durchsatz auf 453 Proben pro Stunde erhöht werden, was einer Steigerung um einen Faktor 38 verglichen mit der jeweiligen konventionellen Trennung entspricht (siehe die Hintergrundinformationen). Dies stellt eine außerordentliche Verbesserung gegenüber dem derzeitigen Stand der Technik dar (12 Proben pro Stunde).

Trotz der schnellen Modulation (900 Injektionen pro Stunde für Abbildung 3a, 1800 Injektionen für Abbildung 3c und Abbildung 3e) kann in diesen Chromatogrammen eine Grundlinientrennung beobachtet werden. Wegen der unterschiedlichen Probenzusammensetzungen hat die Einhüllende für längere Zeitintervalle  $\Delta t$  und mehr aufeinanderfolgende Injektionen eine ausgeprägte Sägezahnstruktur. In Abbildung 3d–f sind die jeweiligen Hadamard-transformierten Übersichtschromatogramme gezeigt, die durch ein scheinbares Hintergrundrauschen charakterisiert sind, was aus der Überlagerung der unterschiedlichen Analytkonzentrationen der Proben herrührt. Als vergrößerte Einschübe sind Chromatogramme einzelner Proben gezeigt, die nach der Datenentfaltung erhalten wurden. Um die relativen Analytkonzentrationen in jeder Probe zu bestimmen, wurde ein Entfaltungsalgorithmus für die Rohdaten entwickelt (Abbildung 4).

Zunächst wird das Rohchromatogramm durch HT in ein Übersichtschromatogramm überführt, das die Information über die Zahl der Analyte, ihre Retentionszeiten  $t_R$  und Peakbreiten  $w_h$  enthält. Diese Daten werden zum Aufstellen der Matrix  $\varphi_{A_{ij}}(t)$  gemäß der strukturierten Modulationssequenz verwendet. Deshalb werden im ersten Schritt Elutionsprofile für die einzelnen Analyten unter Berücksichtigung der chromatographischen Daten und der Barcodelets berechnet, die eine einzelne Reihe dieser Matrix darstellen. Die gesamte Matrix  $\varphi_{A_{ij}}(t)$  repräsentiert die Peakformen der einzelnen Probeninjektionen und ihrer Analyte. Das Produkt aus der Matrix und dem unbekannten Konzentrationsvektor ( $A_i$ ) stellt die gefalteten Rohdaten dar (siehe Abbildung 4). Zur Lösung dieses linearen Gleichungssystems wird ein Gauß-Jordan-Algorithmus angewendet. Dabei wurde festgestellt, dass die Rechenzeit durch Aufteilen des Chromatogramms



**Abbildung 4.** Flussdiagramm des Datendekonvolutionsprozesses für htMPGC-Chromatogramme zur Bestimmung der relativen Analytkonzentrationen der jeweiligen Proben. Die HT des Rohchromatogramms (links oben) ergibt eine Übersicht der Analytpeaks. Die Retentionszeiten und Formen der Analytpeaks werden zum Aufstellen der Matrix  $\varphi_{A_{ij}}(t)$  mit normierten Peakprofilen gemäß der strukturierten Modulationssequenz verwendet. Jede Matrixreihe repräsentiert das Chromatogramm eines wiederholt injizierten Analyten einer einzelnen Probe. Die Multiplikation dieser Matrix mit dem Konzentrationsvektor der Analyten aller Proben entspricht dem Rohchromatogramm, dargestellt als Vektor  $I(t)$ . Dieses lineare Gleichungssystem wird mit einem Gauß-Jordan-Algorithmus gelöst, um die Analytkonzentrationen zur Berechnung der konventionellen Chromatogramme der jeweiligen Proben zu erhalten (rechts oben, Chromatogramm der Probe Nr. 7).

und des linearen Gleichungssystems in kürzere Abschnitte und getrenntes Lösen beträchtlich reduziert wird (siehe die Hintergrundinformationen). Das Endergebnis ist der Konzentrationsvektor ( $A_i$ ), der mit der normierten Analytpeakform-Matrix  $\varphi_{A_{ij}}(t)$  multipliziert werden kann, um ein konventionelles Chromatogramm einer einzelnen Probe zu erhalten. Die relativen Peakflächen wurden durch Integration dieser Unterchromatogramme bestimmt. Abweichungen bei der Integration, die durch den Dekonvolutionsprozess verursacht werden, werden durch Subtraktion der entfalteten Chromatogramme vom Rohchromatogramm bestimmt (Abbildung 4). In Tabelle 1 sind die statistischen Daten für das Experiment mit 102 Proben zusammengefasst (Abbildung 3b und e). Die maximale mittlere Standardabweichung zwischen

**Tabelle 1:** Statistik und Ergebnisse aus der Entfaltung einer htMPGC-Analyse von 102 Proben mit jeweils 5 Analyten.<sup>[a]</sup>

Injektionskanal	Mittlere Standardabweichung des Peakverhältnisses [%]	Mittlere Abweichung vom konventionell bestimmten Peakverhältnis [%]
1	0.98	0.10
2	0.91	0.35
3	1.47	0.41
4	1.19	0.63
5	0.65	0.37
6	0.89	0.28
Durchschnitt	1.02	0.36

[a] Binäre 11-Bit-Pseudozufallssequenz (2.047 Zeitintervalle), Injektionspulse von 1 ms, Zeitintervalle  $\Delta t = 1$  s, 10 Injektionen pro Probe.



experimentellen und ausgewerteten Daten beträgt 1.47 %, und die durchschnittliche Standardabweichung ist 1.02 % der Peakflächenverhältnisse, bezogen auf die zuerst eluierte Fraktion jeder Probe. Die Daten wurden auch mit den Peakflächenverhältnissen konventionell gemessener Proben verglichen. Hier beträgt die maximale Abweichung 0.63 % und der Durchschnitt 0.36 %, was die hohe Übereinstimmung zwischen der konventionellen GC und der htMPGC demonstriert.

Die hier beschriebene Technik steigert den Informationsgehalt und reduziert zugleich die Gesamtzeit der chromatographischen Analyse. Die zeitaufgelöste Quantifizierung von Analyten, gerade auch in komplexeren Probenmischungen, ist besonders interessant in Hinblick auf Echtzeitanalysen für kinetische und mechanistische Untersuchungen in Parallelreaktoren. Die Kopplung mit Massenspektrometrie oder einer zusätzlichen Chromatographiemethode könnte die Informationsdichte weiter erhöhen und zugleich die Reaktionsprodukte identifizieren. Die Anwendung des vorgestellten Verfahrens auf andere chromatographische und elektrophoretische, insbesondere auf ultraschnelle Trenntechniken, kann ebenfalls in Betracht gezogen werden, um den Probandurchsatz in zukünftigen Anwendungen zu maximieren.

Eingegangen am 19. Dezember 2006,  
veränderte Fassung am 22. März 2007  
Online veröffentlicht am 21. Juni 2007

**Stichwörter:** Analytische Methoden · Chromatographie · Hadamard-Transformation · Hochdurchsatz-Screening · Multiplexing

- [1] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 292–320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 284–310.
- [2] P. S. Dittrich, A. Manz, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 210–218.
- [3] K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 410–451; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 406–446.
- [4] C. Jäkel, R. Paciello, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2912–2942.
- [5] F. Schüth, L. Baumes, F. Clerc, D. Demuth, D. Farrusseng, J. Llamas-Galilea, C. Klanner, J. Klein, A. Martinez-Joaristi, J. Procelewska, M. Saupe, S. Schunk, M. Schwickardi, W. Strehlau, T. Zech, *Catal. Today* **2006**, *117*, 284–290.
- [6] R. Aebersold, M. Mann, *Nature* **2003**, *422*, 198–207.
- [7] S. Yao, D. S. Anex, W. B. Caldwell, D. W. Arnold, K. B. Smith, P. G. Schultz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 5372–5377.
- [8] B. M. Paegel, C. A. Emrich, G. J. Wedemayer, J. R. Scherer, R. A. Mathies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 574–579.
- [9] D. J. Harrison, K. Fluri, K. Seiler, Z. Fan, C. S. Effenhauser, A. Manz, *Science* **1993**, *261*, 895–897.
- [10] G. M. Whitesides, *Nature* **2006**, *442*, 368–373.
- [11] D. Janasek, J. Franzke, A. Manz, *Nature* **2006**, *442*, 374–380.
- [12] R. R. Ernst, W. A. Anderson, *Rev. Sci. Instrum.* **1966**, *37*, 93–102.
- [13] M. B. Comisarow, A. G. Marshall, *Chem. Phys. Lett.* **1974**, *25*, 282–283.
- [14] O. Trapp, J. R. Kimmel, O. K. Yoon, I. A. Zuleta, F. M. Fernandez, R. N. Zare, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6703–6707; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6541–6544.
- [15] A. G. Marshall, *Fourier, Hadamard, and Hilbert Transforms in Chemistry*, Plenum, New York, **1982**.
- [16] R. Annino, M.-F. Gonnord, G. Guiochon, *Anal. Chem.* **1979**, *51*, 379–382.
- [17] D. C. Villalanti, M. F. Burke, J. B. Phillips, *Anal. Chem.* **1979**, *51*, 2222–2225.
- [18] T. Kaneta, Y. Yamaguchi, T. Imasaka, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 5444–5446.
- [19] K. L. Braun, S. Hapuarachchi, F. M. Fernandez, C. A. Aspinwall, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 1628–1635.