



CH 690 405 A5

19



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

11 CH 690 405 A5

51 Int. Cl.⁷: H 01 J 049/02**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnummer: 02424/94

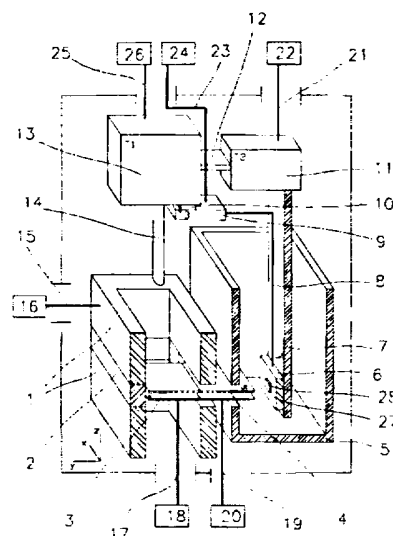
22 Anmeldungsdatum: 03.08.1994

24 Patent erteilt: 31.08.2000

45 Patentschrift
veröffentlicht: 31.08.200073 Inhaber:
Damian Twerenbold, 57a, rue des Prés,
2017 Boudry (CH)72 Erfinder:
Twerenbold, Damian, Boudry (CH)**54 Kryogenetisches Massenspektrometer für die Massenbestimmung schwerer Makromoleküle, einschliesslich langer DNA-Fragmente.**

57 Das kryogenetische Massenspektrometer besteht aus einem Vakuumbehälter, in dem sich ein supraleitender Magnet (1), ein Massenseparationsbehälter (3), eine Durchführung (4) und ein phononsensitives kryogenetisches Detektorsystem (6) befinden. Das Detektorsystem (6) besteht aus Absorbern (27) und Phononsensoren (28). Der Massenseparationsbehälter (3) befindet sich im Magnetfeld des Magneten (1) und wird, zusammen mit der Durchführung (4), durch ein Hochspannungsgerät (20) auf einem elektrischen Potential U₁ gehalten, das sich vom elektrischen Potential U₂ des Detektorsystems (6) unterscheidet. Das Detektorsystem (6) wird vom Magnetfeld des Magneten (1) durch ein magnetisches Schild (5) abgeschirmt, und durch einen mit einem Kühlfinger (7) verbundenen Kryostaten (11) auf die Betriebstemperatur T₂ abkühlt. Das kryogenetische Massenspektrometer dient der Massenbestimmung schwerer Makromoleküle, einschliesslich langer DNA-Fragmente für die DNA-Sequenzanalyse. Die Makromoleküle werden durch den Ladungsmechanismus (18) aufgeladen, durch das Magnetfeld im Massenseparationsbehälter (3) nach ihrem Ladungs/Masse-Verhältnis separiert, gelangen über die Durchführung (4) in die elektrostatische Beschleunigungsstrecke und werden über die im Absorber (27) des Detektorsystems (6) induzierten Phononen in den Phononsensoren (28) nachgewiesen.

Mittels der Orts- und Zeitinformation des Detektorsystems (6) lässt sich deren Masse bestimmen.



CH 690 405 A5

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein kryogenetisches Massenspektrometer für die Massenbestimmung schwerer Makromoleküle, einschliesslich langer DNA-Fragmente, wie er im Oberbegriff des Patentanspruchs 1 definiert ist.

In der DNA-Sequenzanalyse nach Maxam-Gilbert und Sanger wird die Basensequenz einer Population von DNA-Fragmenten durch Massenseparation dieser DNA-Fragmente bestimmt. Die am häufigsten verwendete Methode ist die Gel-Elektrophorese. Die Gel-Methode hat eine Auflösungsgrenze von ca. 500 Basenlängen, was einer Masse von 150 000 atomarer Masseneinheiten (amu) entspricht. Eine zweite Methode zur Massenseparation der DNA-Fragmente ist die Massenspektrometrie, die heute auf zwei Arten eingesetzt wird: die «Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance» (FT-ICR) Methode und die «Time-of-Flight» (TOF) Methode. In der FT-ICR Methode bewegen sich geladene DNA-Fragmente in einem starken homogenen Magnetfeld auf einer Kreisbahn mit einem Radius, welcher durch das Ladung/Masse-Verhältnis bestimmt ist. Die Massen werden in der FT-ICR Methode durch die Fouriertransformierte des Zyklotronresonanzsignals bestimmt. In der TOF Methode werden die geladenen DNA-Fragmente beschleunigt und der Wert der Masse folgt aus der Flugzeitdifferenz der verschiedenen schnellen DNA-Fragmente.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Massenspektrometer zu entwickeln, das die Geschwindigkeit von DNA-Sequenzanalysen zu steigern vermag, indem es die Masse von DNA-Fragmenten bestehend aus 4000 Basen misst. Dadurch werden weniger DNA-Sequenzanalysen zur Gesamtbestimmung der Basensequenz der gesamten DNA benötigt. In der vorliegenden Erfindung wird die Masse jedes individuellen DNA-Fragments einzeln gemessen, was die Menge an benötigter DNA-Lösung wesentlich reduzieren dürfte.

Diese Aufgabe wird durch ein Massenspektrometer mit den Merkmalen des Patentanspruchs 1 gelöst. Der entscheidende Vorteil der vorliegenden Erfindung liegt in der Verwendung phononsensitiver kryogenetischer Detektoren bei Betriebstemperaturen unterhalb von 10 Kelvin. Diese können jedes Makromolekül einzeln nachweisen, welche vom Magnetfeld nach ihrem Ladungs/Masse-Verhältnis separiert und darauf elektrostatisch beschleunigt worden sind. Traditionelle Teilchendetektoren (Halbleiterdetektoren und Ionisationskammern) beruhen auf dem Effekt der Ionisation der Detektoratome, dessen Wirksamkeit bei kleiner werdender Teilchengeschwindigkeit stark abnimmt. Schwere Makromoleküle haben bei gleicher kinetischer Energie eine, im Vergleich zu Protonen oder Elektronen, sehr geringe Geschwindigkeit und sind daher mit ionisierenden Detektoren schwer nachzuweisen. Zusätzlich zur Sensitivität für ionisierende Teilchen, weisen sich kryogenetische Detektoren durch eine starke Empfindlichkeit für Phononen (Gitterschwingungen im Festkörper) aus, welche durch die Absorption eines energetischen Teilchens angeregt werden. Das in der vorliegenden Erfindung vorgeschlagene kryo-

genetische Detektorsystem ist derart angelegt, dass aus der Position und der Auftreffzeit des absorbierten Makromoleküls die Masse auf einige 10 amu genau bestimmt werden kann.

Der gleichzeitige Einsatz verschiedener kryogenetischer Methoden – supraleitende Magnete, supraleitende magnetische Abschirmungen und kryogenetische Detektoren – erlaubt eine kompakte Konstruktion. Die wichtigste Anwendung der vorliegenden Erfindung ist die DNA-Sequenzanalyse, aber auch jegliche Massenbestimmung schwerer Moleküle und Teilchen lässt sich durch das Gerät ausführen.

Einzelheiten und weitere Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der folgenden Beschreibung von Ausführungsbeispielen.

Die Figuren zeigen:

Fig. 1 den prinzipiellen Aufbau des kryogenetischen Massenspektrometers nach der Erfindung,

Fig. 2 den prinzipiellen Aufbau beider möglicher kryogenetischer Detektorsysteme im kryogenetischen Massenspektrometer nach Fig. 1,

Fig. 3 die zeitliche Signalstruktur zur Rekonstruktion des Massenwertes,

Fig. 4 berechnete Trajektorien verschieden langer DNA-Fragmente im Ausführungsbeispiel,

Fig. 5 die berechnete Massenauflösung des Ausführungsbeispiels.

Anhand von Fig. 1 wird zunächst der prinzipielle Aufbau gezeigt. In einem Vakuumgefäss befinden sich als prinzipielle Komponenten des kryogenetischen Massenspektrometers: der supraleitende Magnet (1), der Massenseparationsbehälter (3), die Durchführung (4) und das kryogenetische Detektorsystem (6).

Der supraleitende Magnet (1) besteht aus zwei rechteckigen Helmholtzspulen, die durch ein supraleitendes Material (2) getrennt sind, der die Homogenität des Magnetfeldes in z-Richtung gewährleistet. Der Magnet (1) wird durch ein Rohr (14) mit Kühlflüssigkeit aus dem Reservoir (13) auf die Betriebstemperatur T₁ gebracht. Das Kühlmittelreservoir (13) wird durch eine Zuführung (25) eines externen Systems (26) kontrolliert. Der zur Erzeugung des Magnetfeldes erforderliche elektrische Strom wird über eine geeignete Leitung (15) von einem Speisegerät (16) in den Magneten (1) eingeführt. Im Magnetfeld, dessen Feldlinien parallel zur z-Achse gerichtet sind, befindet sich ein flacher, magnetisch transparenter und elektrisch feldfreier Massenseparationsbehälter (3). Die Makromoleküle werden über eine Leitung (17) durch einen Ladungsmechanismus (18) aufgeladen (z.B. Ionisation durch UV-Licht, Röntgenstrahlung etc.), vorbeschleunigt und bewegen sich im Massenseparationsbehälter (3) in Halbkreisen, deren Radien proportional zum Ladungs/Masse-Verhältnis sind (siehe Fig. 3). Die massenseparierten Makromoleküle gelangen dann in eine magnetfeldfreie Durchführung (4), die zusammen mit dem Massenseparationsbehälter (3) via Leitung (19) durch ein Hochspannungsgerät (20) auf das elektrische Potential U₁ gebracht wird. Gegenüber dem Ausgang der Durchführung (4) befin-

det sich das kryogenetische Detektorsystem (6), welches auf dem elektrischen Potential U_2 liegt (vorzugsweise Erdpotential). Die Makromoleküle verlassen die Durchführung (4) und werden durch die Potentialdifferenz U_2-U_1 in Richtung Detektorsystem (6) beschleunigt. Die Beschleunigungsstrecke und das Detektorsystem (6) werden durch ein magnetisches Schild (5) vom Magnetfeld des Magneten (1) abgeschirmt. Die nach ihrer Masse separierten Makromoleküle treffen mit einer, zur Potentialdifferenz U_2-U_1 proportionalen, kinetischen Energie auf das kryogenetische Detektorsystem (6) auf, das durch einen Kühlfinger (7) mit einem Kryostaten (11) verbunden ist, und dadurch auf die Betriebstemperatur T_2 abgekühlt wird. Der Kryostat (11) ist wiederum mit dem Reservoir (13) verbunden und wird über die Leitung (21) durch ein System (22) geregelt. Das elektronische Signal wird vom kryogenetischen Detektorsystem (6) über die Leitungen (8) zu einem Vorverstärkersystem (9) geführt, welche durch einen geeigneten Wärmekontakt mit dem Reservoir (13) auf die Betriebstemperatur T_3 gebracht wird. Das Vorverstärkersystem (9) kann, anders als in Fig. 1 gezeigt, auch in der Nähe des kryogenetischen Detektorsystems (6) auf dem Kühlfinger (7) montiert sein und durch den Kryostaten (11) auf die Betriebstemperatur T_3 gebracht werden. Schliesslich gelangen die durch das Vorverstärkersystem (9) modifizierten Detektorsignale, über die Leitung (23) zur weiteren Verarbeitung in das Datenverarbeitungssystem (24).

Anhand von Fig. 2 wird der prinzipielle Aufbau des kryogenetischen Detektorsystems (6) gezeigt. Grundsätzlich besteht ein phononsensitiver kryogenetischer Teilchendetektor aus einem Absorber und aus einem Phononsensor (28). Oft ist der Absorber mit dem Substrat (27) identisch. Im Absorber wird das energetische Teilchen absorbiert und dabei werden Phononen erzeugt. Der Phononsensor verwandelt diese Phononen in ein elektronisches Signal. In der Literatur wird zwischen thermischen und nicht-thermischen Phononen unterschieden. Erstere befinden sich mit der Umgebung im thermischen Gleichgewicht, und das Verhalten des kryogenetischen Detektors kann in einfacher Art durch eine Temperaturerhöhung beschrieben werden. Nicht-thermische Phononen hingegen sind von der Umgebung thermisch entkoppelt, und der Energietransfer in das elektronische System des Phononsensors hängt von der speziellen Konfiguration ab. Bei tieferen Temperaturen, typischerweise unterhalb 1 Kelvin, werden vorzugsweise nicht-thermische Phononen angeregt. Diese können in Absorbern mittlere Weglängen von einigen Zentimetern haben und werden in Phononsensoren in schnelle elektronische Signale umgewandelt.

Bei kryogenetischen Detektoren können folgende zwei Fälle unterschieden werden:

(a): Absorber und Phononsensor (28) sind identisch, und die erzeugten Phononen werden im Absorber selber zu einem elektronischen Signal umgewandelt oder,

(b) der Phononsensor (28) ist vom Absorber getrennt und misst die im Absorber erzeugten Pho-

nonen. Der Absorber ist oft mit dem Substrat (27) identisch.

In beiden Fällen wird eine grössere Anzahl von Phononsensoren (D_1 bis D_N) auf das Substrat aufgebracht, um die erforderliche Ausdehnung in x-Richtung und eine gute Ortsauflösung zu erreichen. Die elektronischen Signale werden über die Zuleitungen (8) zum Vorverstärkersystem (9) geführt. Der Vorteil von (a) ist ein grösseres Detektorsignal, die Phononsensoren (28) hingegen müssen möglichst gross und flächendeckend auf dem Substrat (27) aufgebracht werden, was technologisch oft sehr schwierig durchzuführen ist. Der Vorteil von Fall (b) ist die kleinere Fläche der Phononsensoren (28), die Signalhöhen hingegen werden im Allgemeinen kleiner sein.

Realisiert werden kann das kryogenetische Detektionssystem mit folgenden Phononsensoren:

- supraleitende Tunnelkontakte im Quasiteilchenstrom Modus, bei der die Absorption von Phononen eine Erhöhung des Quasiteilchenstrom bewirkt,
- supraleitende Streifen nahe der Sprungtemperatur, bei der die Absorption von Phononen einen normal leitenden Übergang bewirkt und zu einem Spannungsabfall führt,
- supraleitende Strukturen in einem äusseren Magnetfeld und in der supraerhitzten Phase, bei der die Absorption von Phononen einen normal leitenden Übergang bewirkt und die dabei entstehende Magnetflussänderung gemessen wird,
- Thermistoren aus Halbleitern, bei der die Absorption von Phononen eine Widerstandsänderung bewirkt und dadurch einen Spannungsabfall erzeugt,
- supraleitende kinetische Induktanzthermometer nahe bei der Sprungtemperatur, bei der die Absorption von Phononen eine Änderung der kinetischen Induktanz wegen der temperaturabhängigen London-Eindringtiefe bewirkt.

Für eine neuere Übersicht über kryogenetische Detektoren wird auf folgende Veröffentlichung verwiesen: Proceedings of the Fifth International Workshop on Low Temperature Detectors, Journal of Low Temperature Physics, 93 (1993).

Mit der vorliegenden Erfindung kann bei genügend guter Ortsauflösung des Detektorsystems (6) die Masse der Makromoleküle direkt aus der Orts-Massen-Kalibrationskurve des kryogenetischen Massenspektrometers bestimmt werden. Im Allgemeinen ist dies wegen der erforderlichen hohen Anzahl von Phononsensoren aber technologisch recht aufwändig. Es wird deshalb in der vorliegenden Erfindung zusätzlich ein periodisch gepulster Betrieb (Fig. 3) vorgeschlagen, der durch eine zusätzliche Flugzeitmessung eine genaue Massenbestimmung auch mit mässiger Ortsauflösung des kryogenetischen Detektorsystems (6) zulässt. Das Problem ist zunächst die unbekannte Emissionszeit des Makromoleküls zu rekonstruieren (siehe Fig. 3): Die Makromoleküle werden in einer kurzen Zeitspanne Dt_1 durch den Ladungsmechanismus (18) emittiert, wobei die Emissionspulse in Zeitabständen Dt_2 folgen.

Dadurch lässt sich jedes absorbierte Makromolekül einem eindeutigen, ganzzahligen Zeitzyklus zuordnen. Das Pausenintervall $Dt2$ muss nur genügend gross gewählt werden, damit bei gegebener Orts- und Zeitauflösung des kryogenetischen Detektorsystems (6) der genaue Emissionszyklus bestimmt werden kann. Die Massenbestimmung wird aus der Flugzeit bestimmt, d.h. aus der Differenz zwischen der Zeit des Detektorsignals und der Emissionszeit im Intervall $Dt1$ des entsprechenden Emissionszyklus. Der Wert der gemessenen Masse ist umso genauer, je kürzer das Zeitintervall $Dt1$ ist. Hingegen ist es nicht sinnvoll, das Emissionsintervall $Dt1$ kleiner als die zeitliche Auflösung des Detektorsystems (6) zu wählen. Im Prinzip kann bei schlechter Ortsauflösung des Detektorsystems (6) das Pausenintervall $Dt2$ genügend gross gewählt werden; es verlängert aber die Messzeit, weil Makromoleküle nur während der Zeit $Dt1/(Dt1 + Dt2)$ emittiert werden. Der Pulsbetrieb der vorliegenden Erfindung bietet also verschiedene Optimierungsmöglichkeiten an, und es ist möglich, mit technologisch einfacher zu realisierenden Detektorsystemen (6) sehr genaue Massenwerte zu erzielen, wie unten im Ausführungsbeispiel gezeigt wird.

Die Rekonstruktion des Massenwertes im Pulsbetrieb geschieht folgendermassen: Ein Makromolekül wird zur Zeit t_{start} im Magnetfeld durch den Ladungsmechanismus (18) während eines Emissionspulses $Dt1$ emittiert, und zur Zeit t_{stop} am Ort x_{stop} des kryogenetischen Detektorsystems (6) absorbiert. Aus der Unsicherheit δx in der Ortsmessung und der Unsicherheit δt in der Zeitmessung, ergeben sich die Detektormesswerte

$$x_{\text{mess}} = x_{\text{stop}} + \delta x$$

$$t_{\text{mess}} = t_{\text{stop}} + \delta t.$$

Das kryogenetische Massenspektrometer verfügt über zwei Kalibrationskurven:

Orts-Masse-Kalibrationskurve: $x_{x-\text{kal}}(M)$

Zeit-Masse-Kalibrationskurve: $t_{t-\text{kal}}(M)$

und deren Inverse $M_{x-\text{kal}}(x)$ und $M_{t-\text{kal}}(t)$. Aus der Ortsmessung wird ein erster Schätzwert $M1$ für die Masse des Makromoleküls bestimmt:

$$M1 = M_{x-\text{kal}}(x_{\text{mess}}),$$

worauf mit Zeit-Masse Kalibrationskurve einen ersten Schätzwert $t1$ der Emissionszeit berechnet wird:

$$t1 = t_{\text{mess}} - t_{t-\text{kal}}(M1).$$

Die zwischen $t1$ und t_{mess} erfolgte Anzahl von Emissionszyklen N sind:

$$N = t1 / (Dt1 + Dt2) + 1.$$

Die Emission muss im Intervall $Dt1$ des Emissionszyklus N erfolgt sein, woraus sich ein genauere Wert $t2$ der Emissionszeit bestimmen lässt:

$$t2 = (N-1) \cdot (Dt1 + Dt2) + 0,5 \cdot Dt2.$$

Dabei wurde einfachheitshalber angenommen, dass die Emission zu Beginn des Intervalls emittiert wurde. Mit der Zeit-Massen-Kalibrationskurve lässt sich schliesslich der genauere Wert $M2$ der Masse bestimmen:

$$M2 = M_{t-\text{kal}}(t_{\text{mess}} - t2).$$

Dieser Wert $M2$ für die Masse des Makromoleküls gilt als das definitive Messresultat der vorliegenden Erfindung im Pulsbetrieb. Die Unsicherheit des Messresultates $M2$ setzt sich zusammen aus der Unsicherheit der Orts- und Zeitmessung des Detektorsystems und aus dem systematischen Fehler der beiden Kalibrationskurven $x_{x-\text{kal}}(M)$ und $t_{t-\text{kal}}(M)$. Im Falle der DNA-Sequenzanalyse lassen sich die Kalibrationskurven wegen der vorhergesagten Abstände der zu messenden Massenbänder kontrollieren und eventuell korrigieren.

In Fig. 4 sind die Resultate der Trajektorienberechnungen von DNA-Fragmenten verschiedener Massen im Falle eines Ausführungsbeispiels dargestellt. In dem Massenseparationsbehälter (3) der Dimension $x = 65$ cm und $y = 32,5$ cm werden durch den Ladungsmechanismus (18) DNA-Fragmente auf eine positive Ladungseinheit ionisiert und anschliessend auf 200 eV vorbeschleunigt, sodass sie in die Massenseparationskammer (3) in positiver y -Richtung eintreten. Diese Vorbeschleunigung garantiert, dass die Richtungsstreuung der DNA-Fragmente beim Eintreten in den Massenseparationsteil möglichst gering ist. Das Magnetfeld wird darauf auf den für das Massenintervall bestimmten Wert eingestellt. Im Ausführungsbeispiel können in einem Magnetfeld von 6,2 Tesla DNA-Fragmente der Massen 400 000 bis 800 000 amu separiert werden. Supraleitende Magnete mit Magnetfeldstärken von 6 bis 8 Tesla gelten als gegenwärtiger Stand der Technik. Das Potential $U1$ der Durchführung (4) ist auf einer Spannung von +50 kV angelegt und das Potential $U2$ auf Erdpotential. Die sich daraus ergebenden elektrischen Equipotentiallinien sind in Fig. 4 dargestellt, zusammen mit den berechneten Trajektorien von fünf DNA-Fragmenten mit Massen von 400 000 amu bis 800 000 amu, in Schritten von 100 000 amu. Die auf eine kinetische Energie von 50 keV beschleunigten DNA-Fragmente treffen an der Stelle des kryogenetischen Detektorsystems (6) auf einer Breite von 8 cm auf. Daraus ergibt sich ein Massentrennungsvermögen des Ausführungsbeispiels von 0,2 $\mu\text{m}/\text{amu}$. Um die Masse der DNA-Fragmente auf 100 amu genau auflösen zu können, bräuchte das Detektorsystem eine Ortsauflösung von 20 μm , wofür 4000 individuelle Detektoren notwendig wären.

Mit phononsensitiven kryogenetischen Detektoren lässt sich diese Anzahl aber deutlich reduzieren. Die Absorption von 6 keV-Röntgenquanten in einem Siliziumsubstrat konnte durch zwei in Koinzidenz geschalteter Zinn-Tunnelkontakte im Abstand von einigen 10 μm nachgewiesen werden (Y. DeCoulon, D. Twerenbold und J.-L. Vuilleumier, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A294

(1990) 259). Bei der höheren kinetischen Energie der DNA-Fragmente von 50 keV und bei Optimierung der Absorber und Phononsensoren, sollte mit einem kryogenetischen Detektorsystem eine Ortsauflösung von 0,1 mm durch Phononsensoren im Abstand von 1 mm erreichbar sein. Dies würde dann nur noch 80 Phononsensoren mit entsprechender Vorverstärkerelektronik (9) benötigen.

In Fig. 5 sind die Resultate einer Simulationsrechnung für das Ausführungsbeispiel dargestellt. Aus den Resultaten der Trajektorienberechnung wurden die beiden Kalibrationskurven bestimmt, und in einem Monte-Carlo-Programm wurde die oben beschriebene Rekonstruktion der Massenwerte M1 und M2 für 2000 DNA-Fragmente der «wahren» Masse M0 simuliert. Dabei wurde die «wahren» Emissionszeit innerhalb des Emissionsintervalls Dt1 durch gleichmässig verteilte Zufallszahlen generiert. Die «wahren» Auftrefforte x_{stop} und die «wahren» Auftreffzeiten t_{stop} wurden durch gaussverteilte Zufallszahlen in die entsprechenden Detektormesswerten x_{mess} und t_{mess} übergeführt, wobei für das kryogenetische Detektorsystem (6) eine gaussische Ortsauflösung mit einer Halbwertsbreite von 0,1 mm, und eine gaussische Zeitauflösung mit einer Halbwertsbreite von 0,1 μ sek angenommen wurde. Für den Pulsbetrieb (siehe Fig. 3) sind folgende Werte gewählt worden: Emissionsintervall Dt1 = 0,5 μ sek und Pausenintervall Dt2 = 5 μ sek. In Fig. 5 (a) sind die Abweichungen M1-M0 der aus der örtlichen Detektorinformation berechneten Massen M1 dargestellt. Die Halbwertsbreite beträgt ungefähr 500 amu und folgt aus der örtlichen Auflösung von 0,1 mm des Detektorsystems. Bei einer durchschnittlichen Basen-Massendifferenz von 300 amu dürfte dies für die DNA-Sequenzanalyse nicht ausreichen. Die oben beschriebene Rekonstruktion der Masse aus der Flugzeit hingegen, liefert eine Massendifferenzverteilung mit einer Breite von 100 amu, wie aus Fig. 5 (c) ersichtlich ist. Man erkennt den rechteckigen Charakter dieser Massendifferenzverteilung, welcher aus der Unbestimmtheit der Emissionszeit innerhalb des Emissionsintervalls Dt1 folgt. Die Flanken zeigen eine Gaussverteilung und stammen aus der zeitlichen Auflösung des Detektorsystems (0,1 μ sek Halbwertsbreite). Etwa 1,5% aller Ereignisse werden falsch rekonstruiert, weil das Pausenintervall Dt2 = 5 μ sek für die gegebene örtliche Auflösung von 0,1 mm Halbwertsbreite etwas zu kurz ist, und somit diese 1,5% der Ereignisse als dem benachbarten Zykluswert zugehörig betrachtet werden. In Fig. 5 (b) wird das Resultat für den Fall Dt1 = 0 gezeigt: Die Massenunschärfe beträgt nur noch etwa 20 amu und ist bestimmt durch die zeitliche Auflösung des Detektorsystems (0,1 μ sek Halbwertsbreite).

Im Ausführungsbeispiel wird gezeigt, dass in einem kompakten kryogenetischen Massenspektrometer unter Verwendung eines phononsensitiven kryogenetischen Detektorsystems, die Masse von DNA-Fragmenten mit einer Basenlänge von 4000 Basen, im Pulsbetrieb auf einige 10 amu genau bestimmt werden kann.

Patentansprüche

1. Massenspektrometer bestehend aus einem Magneten (1), einem sich im homogenen Magnetfeld befindenden Massenseparationsbehälter (3), einer aus dem Magneten (1) führenden Durchführung (4) und einem Detektorsystem (6) mit dazugehörigem Vorverstärkersystem (9), gekennzeichnet dadurch, dass das Detektorsystem (6) ein phononsensitives kryogenetisches Detektorsystem ist, dass der Massenseparationsbehälter (3) zusammen mit der Durchführung (4) auf einem elektrischen Potential U1 liegt, welches vom elektrischen Potential U2 des Detektorsystems (6) verschieden ist und, dass der Raum zwischen dem Austritt der Durchführung (4) und dem Detektorsystem (6) durch ein magnetisches Schild vom Magnetfeld des Magneten (1) abgeschirmt ist.

2. Massenspektrometer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das phononsensitive kryogenetische Detektorsystem (6) über eine örtliche und zeitliche Auflösung verfügt.

3. Massenspektrometer nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das phononsensitive kryogenetische Detektorsystem (6) aus Phononsensoren (28) besteht, die gleichzeitig als Absorber dienen.

4. Massenspektrometer nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das phononsensitive kryogenetische Detektorsystem (6) aus Absorbern (27) und Phononsensoren (28) besteht, die physisch nicht identisch sind.

5. Massenspektrometer nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Phononsensoren supraleitende Tunnelkontakte sind, in denen die Phononen zu einer Erhöhung des durch den supraleitenden Tunnelkontakt fließenden Quasiteilchenstromes führen, welcher durch das Vorverstärkersystem (9) gemessen wird.

6. Massenspektrometer nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Phononsensoren aus zwei verschiedenen supraleitenden Tunnelkontakten bestehen, bei denen ein erster grösserflächiger Tunnelkontakt, aus einem Material mit grösserer Energielücke, die Phononen absorbiert und zu Quasiteilchen umwandelt, und bei denen ein zweiter kleinerflächiger Tunnelkontakt, aus einem Material mit kleinerer Energielücke, diese Quasiteilchen sammelt und dessen erhöhter Quasiteilchenstrom durch das Vorverstärkersystem (9) gemessen wird.

7. Massenspektrometer nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Phononsensoren supraleitende Streifen sind, welche bei einer Temperatur unterhalb ihrer Sprungtemperatur betrieben werden, und in denen die Phononen zu einer Änderung des Widerstands führen, welcher durch das Vorverstärkersystem (9) gemessen wird.

8. Massenspektrometer nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Phononsensoren aus supraleitenden Strukturen bestehen, die sich derart in einem äusseren Magnetfeld befinden, dass sich diese Strukturen in einem supraerhitzten Zustand befinden, und in denen die Phononen zu einem Phasenübergang vom supraleitenden in den normalleitenden Zustand führen, welcher zu einer

Änderung des magnetischen Flusses führt, die durch das Vorverstärkersystem (9) gemessen wird.

9. Massenspektrometer nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Phononsensoren aus halbleitenden Thermistoren bestehen, in denen die Phononen zu einer Widerstandsänderung führen, die durch das Vorverstärkersystem (9) gemessen wird.

5

10. Massenspektrometer nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Phononsensoren aus supraleitenden kinetischen Induktanzthermometern bestehen, in denen die Phononen zu einer Änderung der kinetischen Induktanz führen, die durch das Vorverstärkersystem (9) gemessen wird.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

6

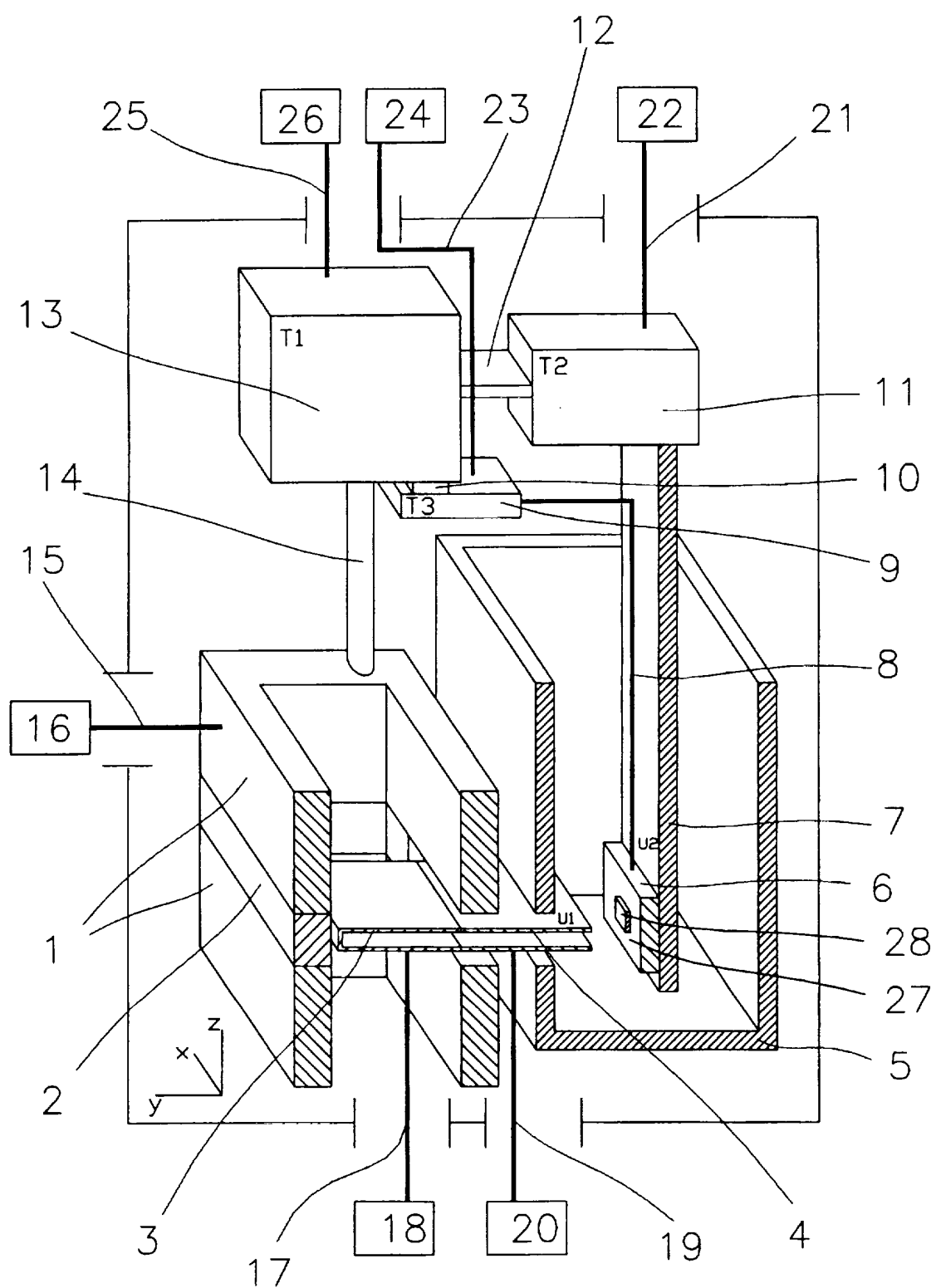


Fig.1

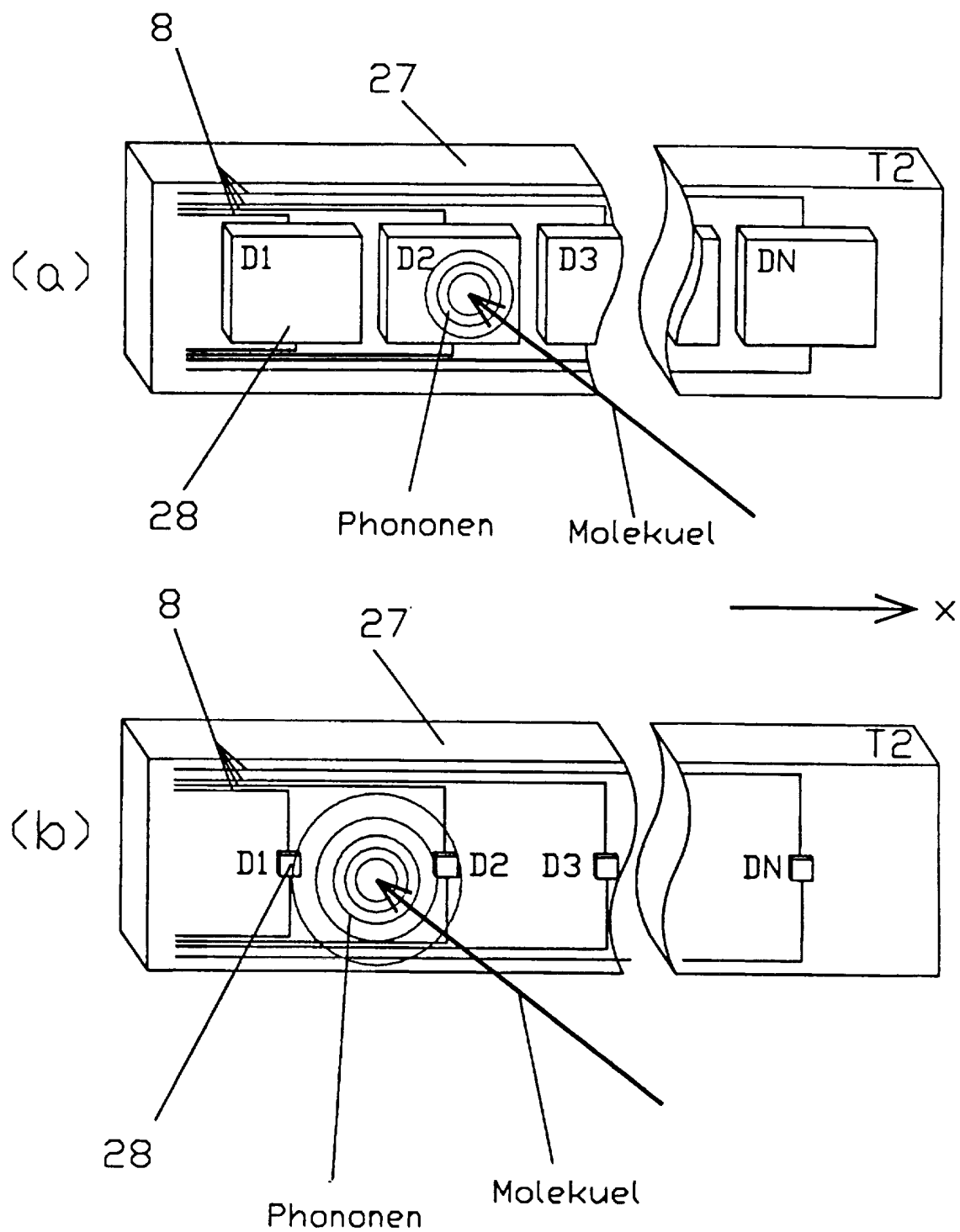


Fig.2

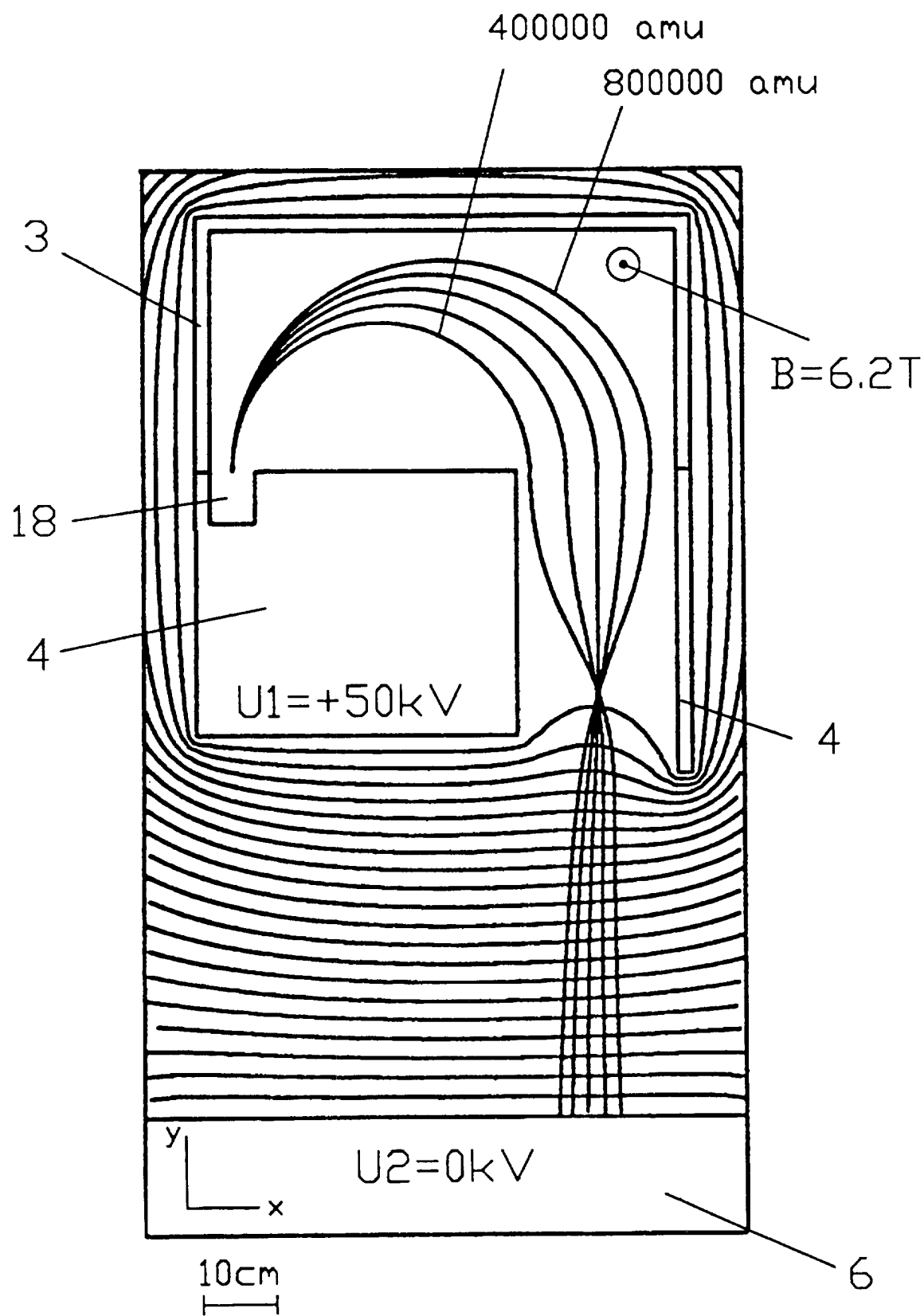


Fig.4

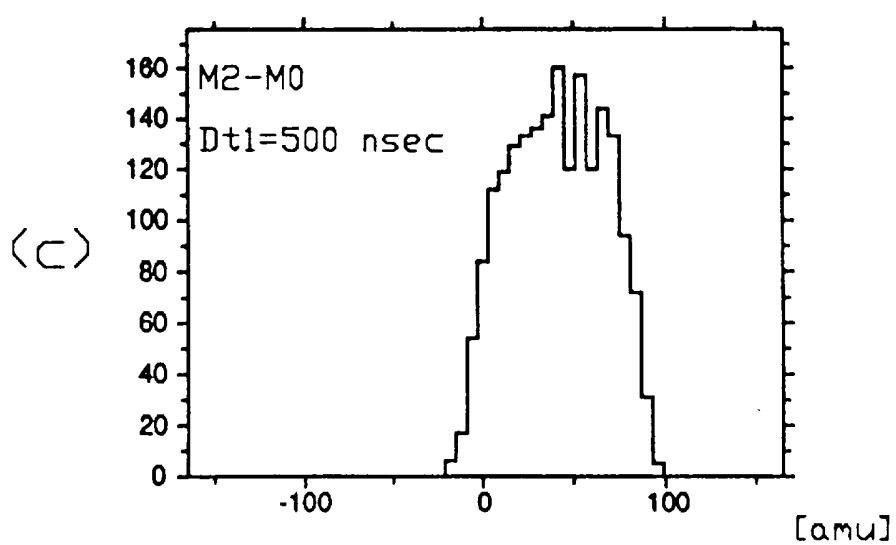
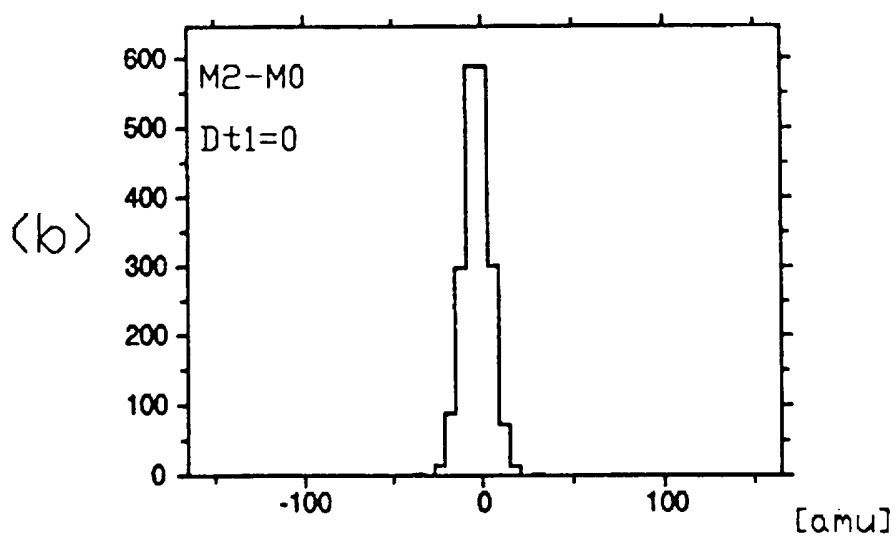
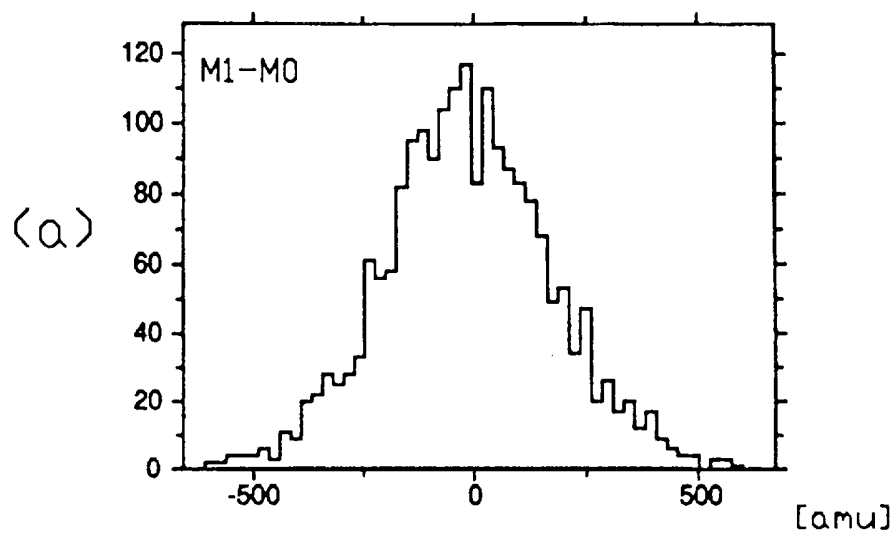


Fig.5