

# Funktion und Einsatz der MS/MS-Technik am Beispiel von GC-Analysen auf Pharmaka und Drogen

Hans-Joachim Hübschmann

## Einführung

Heute ist in der organisch-chemischen Analytik der Nachweis und die Bestimmung einer wachsenden Anzahl von Stoffen in immer geringeren Konzentrationen erforderlich. In der Regel liegen die Konzentrationen der Analyten trotz aufwendiger Aufarbeitungsverfahren deutlich unterhalb einer begleitenden Matrix, dem chemischen Rauschen. Die Möglichkeiten der Anreicherung und des Cleanup weisen für diese Aufgabenstellungen bei Realproben Grenzen auf. Der bedeutende analytische Gewinn beim Einsatz von GC/MS-Systemen gegenüber einem Nachweis mit klassischen Detektoren wie ECD oder FID liegt in der Spezifität. Abgeleitet von der Zusammensetzung und Struktur der Analyten kann der Substanznachweis in der GC/MS mit zielgerichteter Selektivität für bestimmte Substanzklassen erfolgen, ohne daß die Universalität des „Detektors“ eingeschränkt wird.

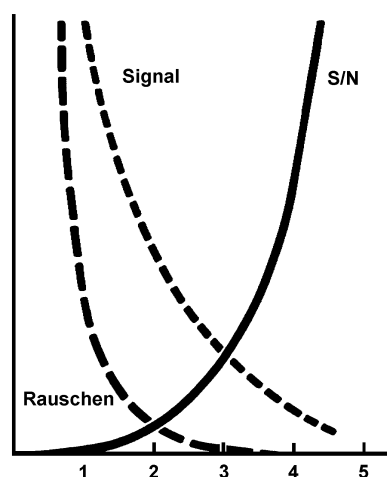


Abb. 1: Selektivität als Forderung

Die Steigerung der Selektivität zur feinen Unterscheidung des Analyten von seinem umgebenden chemischen Rauschen erfordert die Aneinanderreihung mehrerer analytischer Stufen, die das Rauschen schneller vermindern als den Signalpegel (s. Abb. 1). Das erzielbare Signal/Rausch-Verhältnis kann hierdurch deutlich gesteigert werden.

Durch den Einsatz spezifischer Meßtechniken können mehrere „analytische Stufen“ in die GC/MS verlagert werden und so eine wirksame Anreicherung mit einer äußerst selektiven Detektion ergänzen. In GC/MS-Systemen mit dem klassischen Aufbau von Ionenquelle und Analysator stehen sowohl selektive Ionisierungstechniken (s. Tab. 1) als auch substanzspezifische Detektionstechniken wie z. B. MS/MS zur Verfügung.

Tab. 1: Ionisierungsverfahren in der GC/MS

Art der Ionisierung	Anwendungsbereich
Elektronenstoß EI	universell
Chemische Ionisierung CI	
*	<i>positive Ionen PCI</i>
Protonierung	selektiv
Ladungsaustausch	universell
*	<i>negative Ionen NCI</i>
Elektronen-Einfang ECD-MS	sehr selektiv
Protonenabstraktion	sehr selektiv

### Selektive Ionisierung

Die universell verwendete Ionisierung durch Elektronenstoß (EI) erzeugt in der Massenspektroskopie von allen Verbindungen positiv geladene Ionen. Die Spektren dienen zum Vergleich mit Bibliotheken. Im Falle der Registrierung nur einzelner ausgewählter Ionen (SIM, selected ion monitoring) ist die Zielsetzung Quantifizierung.

Die chemische Ionisierung dagegen wirkt durch die Verwendung eines Reaktandgases in geschlossenen Ionenquellen. Hier spielen die Wahl des Reaktandgases und die chemischen Reaktionen zur Bildung von positiven oder negativen Ionen die entscheidende Rolle. Besonders hervorzuheben ist die Detektion negativer Ionen durch Elektroneneinfang (ECD-MS, electron capture detection). Vergleichbar dem klassischen ECD ist diese Technik sehr empfindlich und selektiv für Verbindungen mit starken elektrophilen Gruppen, d.h. für Verbindungen mit hoher Elektronenaffinität. Sowohl für Analysen im Umweltbereich [1] als auch für forensische Fragestellungen [2] ist diese Ionisierungstechnik intensiv untersucht und für eine große Anzahl von Verbindungen eingesetzt worden. Ins-

besondere für die Analyse von Substanzen, bei denen eine Derivatisierung für die GC erforderlich ist, bietet sich mit der Umsetzung zu fluoridierten Derivaten eine hervorragende Möglichkeit für eine selektive Detektion an. Durch seine besondere Empfindlichkeit und Spezifität eignet sich ECD-MS ideal für Untersuchungen auf Spurenkomponenten in einer komplexen Matrix.

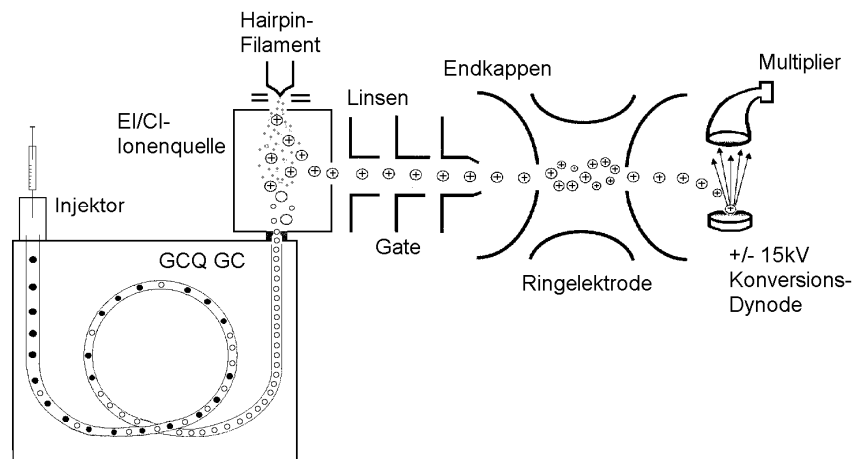


Abb. 2: Finnigan GCQ GC/MS/MS-System mit Ionenquelle und Ion-Trap-Analysator

### MS/MS-Detektion als mehrdimensionales Analysenverfahren

Während die selektive Erzeugung von Ionen in der Ionenquelle erfolgt, ermöglicht der MS/MS-Modus eine weitere und zusätzliche Steigerung der Selektivität bei der Detektion [3].

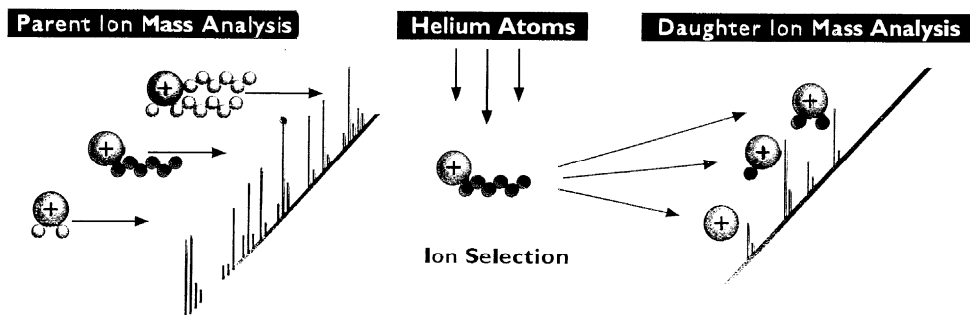


Abb. 3: Prinzip der MS/MS-Detektion

Die MS/MS-Technik reiht sich in die moderne Entwicklung von verbundenen Analysenverfahren (hyphenated techniques) ein. Seit vielen Jahren ist die hohe Leistungsfähigkeit der mehrdimensionalen Gaschromatographie (MDGC,

GC/GC) bekannt. Die hier begründete Technik des heart cutting blendet kurze Retentionsabschnitte auf eine zweite Trennsäule und liefert dort hervorragende Trennungen von z. B. chiralen Komponenten, Mineralöl-Kohlenwasserstoffen oder Pflanzenschutzmitteln [4,5].

Der Term „MS/MS“ zielt speziell auf die analytischen Möglichkeiten im Analysator eines Massenspektrometers ab (Tandem-MS)[3,6]. Die MS/MS-Technik ist bereits seit vielen Jahren eine hilfreiche Verfahrensweise für die Strukturaufklärung. Zunächst wurden metastabile Ionen, die beim zufälligen Zerfall von Ionen auf dem Weg von der Ionenquelle zum Detektor auftreten, zur Entschlüsselung von Fragmentierungswegen herangezogen. Die gezielte Nutzung der Zerfallsreaktionen wird durch das Auftreffen der Ionen auf neutrale Teilchen (He, Ar, Xe) erreicht (CID, collision induced dissociation). Hierzu werden bei Strahlgeräten (Quadrupole, Sektorfeldgeräte) spezielle Stoßzellen oder bei Ionenspeichern (Ion-Traps) zusätzliche Aktivierungsphasen eingesetzt. Der Prozess der kollisionsinduzierten Spaltung ist durch die Abspaltung einfacher Neutralteilchen  $m_N$  aus einem Vorläufer-Ion  $m_P^+$  (Elternion, parent ion) gekennzeichnet.



Als Resultat werden einzelne Produktionen  $m_D^+$  (Tochterionen, daughter ion) oder ein Spektrum von Produktionen (Tochterspektrum, daughter ion spectrum) registriert. Die Ladung bleibt im Tochterion erhalten. Es treten sehr charakteristische Tochterionen bei niedrigen, um die Masse der Neutralabspaltung verminderten m/z-Werten auf.

### Wozu dient MS/MS heute?

Ausgehend von der Anwendung bei der Strukturaufklärung hat sich die MS/MS-Technik heute zu einer wertvollen Methodik für die Mischungsanalyse entwickelt [7,8]. Das übergeordnete Ziel ist bei der Anwendung der MS/MS-Technik in der GC/MS die Steigerung des Informationsgehaltes der Meßergebnisse.

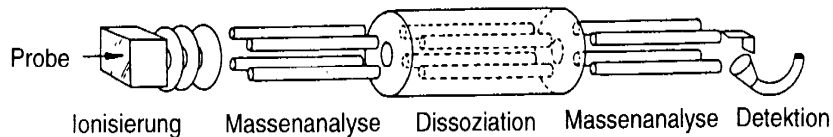
Für die Spuren- und Rückstandsanalytik ist besonders aber die Frage des maximal erzielbaren Signal/Rausch-Verhältnisses von Bedeutung. Bei Realproben tritt ein hoher chemischer Untergrund auf, der durch die Matrix der Probe verursacht wird und nur selten ohne Verluste des Analyten auf herkömmlichem Wege eliminiert werden kann. Dieser unvermeidliche Untergrund (chemisches Rauschen) führt in der Praxis der GC/MS zu einer erheblichen Verschlechterung des potentiell erreichbaren Signal/Rausch-Verhältnisses, was sogar bei der Anwendung selektiver Massen zu beobachten ist.

Durch die MS/MS-Technik kann eine weitere analytische Selektionsstufe an ein bereits im Einsatz befindliches GC/MS- Analysenverfahren gekoppelt werden. Diese Trennstufe besitzt eine hervorragende Selektivität und kann für jeden Analyten optimal eingestellt werden (Welches andere Aufarbeitsverfahren kann das von sich behaupten?). Als Resultat wird eine äußerst effektive Abtrennung der begleitenden Matrix erreicht und es werden hochspezifische Daten des Analyten in Form der Tochtterspektren registriert.

### Arbeitsweise von MS/MS-Geräten

MS/MS-Analysen werden an magnetischen Sektorfeldgeräten, Quadrupol- und Ion-Trap-Geräten durchgeführt. In der Kopplung mit der GC haben sich aufgrund ihrer leichten Bedienung vor allem Triple-Quadrupol- und Ion-Trap-Geräte in der Praxis durchgesetzt [3-10]. Zur Durchführung von MS/MS-Analysen sind bei beiden Analysortypen sehr unterschiedliche Hardware-Voraussetzungen erforderlich, die sich in der Größe der Geräte, der Bedienung, ihrer analytischen Flexibilität, der erzielbaren Empfindlichkeit und natürlich auch im Beschaffungspreis niederschlagen.

#### Tandem-in-Space



#### Tandem-in-Time

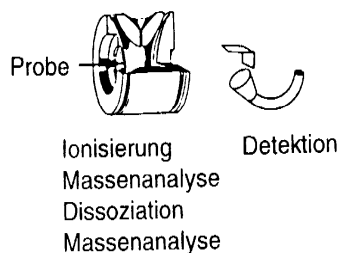


Abb. 4: MS/MS: Tandem-In-Space (Quadrupol) versus Tandem-In-Time (Ion Trap) [9]

Bei der Quadrupol-Technik ist zur Realisierung von MS/MS-Experimenten eine Anordnung von mindestens drei Quadrupolen erforderlich. Der mittlere Quadrupol  $Q_2$  ist als Stoßkammer ausgebildet und besitzt keine Wirkung als Massenfilter. Der vordere Quadrupol  $Q_1$  ( $MS_1$ ) arbeitet als erstes, der hintere Quadrupol  $Q_3$  ( $MS_2$ ) als zweites Massenspektrometer. Die Vorgänge der MS/MS

laufen in diesem langgestreckten Analysator räumlich getrennt ab (tandem in space, s. Abb. 4). Bei der Aufnahme eines Tochtterspektrums steht der erste Quadrupol ( $MS_1$ ) fest auf der Masse des Vorläufer-Ions. In der Stoßzelle wird durch Kollision mit dem Stoßgas die Fragmentierung der Vorläuferionen induziert und die Tochterionen im dritten Quadrupol ( $MS_2$ ) in einem normalen Massenscan analysiert.

In einem Ion-Trap-Analysator ist die Durchführung von MS/MS-Experimenten während der Speicherphase der Ionen in der Trap möglich [11-13]. Ein weiterer apparativer Ausbau des Ion-Trap-Analysators gegenüber der GC/MS-Grundversion ist nicht erforderlich. Die einzelnen Schritte der MS/MS-Experimente werden in zeitlicher Reihenfolge durchgeführt (tandem in time). Der Zeitbedarf einzelner Reaktionsschritte liegt im ms-Bereich, sodaß immer eine ausreichende chromatographische Auflösung gegeben ist. Die Ausstattung des Ion-Trap-Systems mit einer externen Ionenquelle (z.B. Finnigan MAT GCQ, s. Abb. 2) ist für die MS/MS-Technik von mehrfachem Vorteil, da die Ionisierung unabhängig von der Ionenspeicherung und Massenanalyse erfolgen kann [14]. Wechselwirkungen mit Neutralteilchen treten nicht auf.

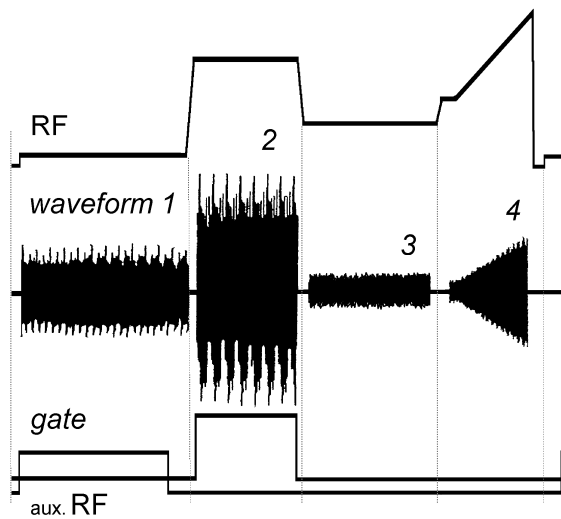


Abb. 5: MS/MS-Scanfunktion des Ion-Trap-Analysators (tandem in time)

- |   |   |
|---|---|
| 1 | Ionisierung, Beladung der Trap mit Vorläuferionen                       |
| 2 | Selektion der Vorläuferionen  |
| 3 | CID-Phase, Anregung der Vorläuferionen und Speicherung der Tochterionen |
| 4 | Detektion der Tochterionen  |

Ausgestattet mit der externen Ionenquelle wird der Ion-Trap-Analysator zunächst optimal mit Vorläuferionen angefüllt. Andere nicht gewünschte Ionen werden nicht gespeichert. Aus der vorgegebenen Masse der Vorläuferionen er-

rechnet die Steuerung präzise die erforderliche Anregungsfrequenz, die über die Endkappen des Analysators eingespeist wird und so selektiv die Parent-Ionen zum Zerfall durch Stöße mit Helium anregt. Die gebildeten Tochterionen bleiben von einer Anregung unbeeinflusst und werden gespeichert. Nach diesem Vorgang werden die angesammelten Produkt-Ionen zur Darstellung des Tochtterspektrums durch einen normalen Scan detektiert (s. Abb. 5) [15]. Hierdurch ist es möglich, nur solche Fragmentationen zu detektieren, die aus der Struktur des gesuchten Moleküls entstanden sind.

### MS/MS im Vergleich zur SIM-Technik

Im MS/MS-Modus wird für den zu bestimmenden Analyten ein Vorläuferion (parent ion) ausgewählt. Dieses Ion entspricht in der Regel der Masse, die bislang auch für die SIM-Analytik (zum Beispiel bei Quadrupol-Systemen) benutzt wird. Während bei der reinen SIM-Detektion auch Begleitstoffe aus der Matrix an der erwarteten Retentionszeit ein Signal auslösen können, liefert die Detektion der Tochterionen mit höchster Selektivität ein Meßsignal mit direktem Bezug zur Struktur (!) der gesuchten Verbindung.

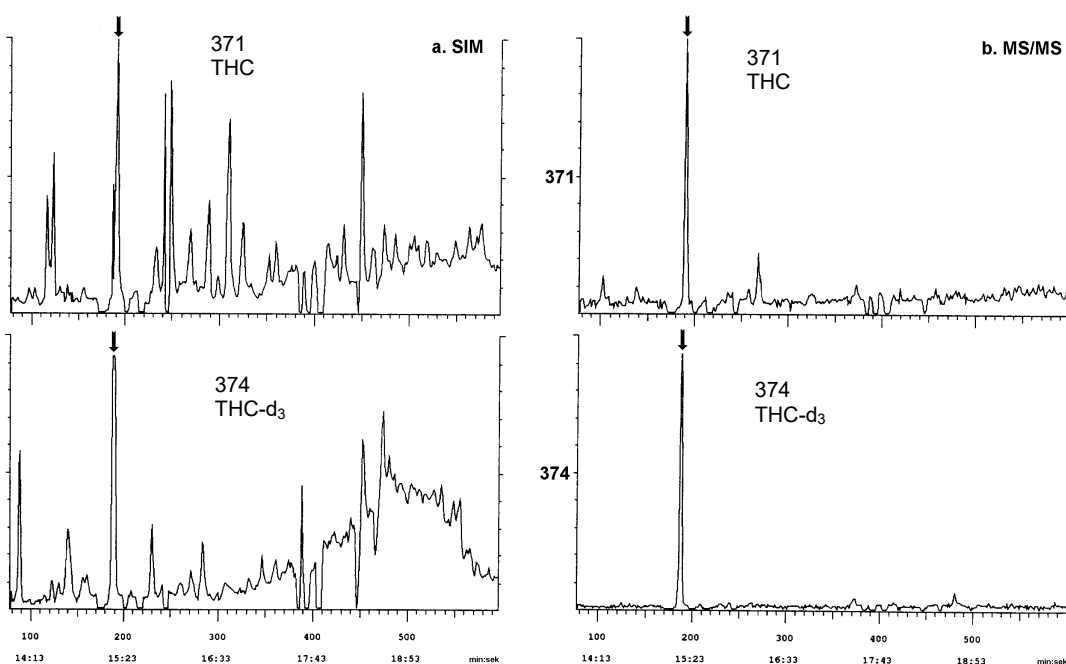


Abb. 6: Analyse auf THC in Serum (2,5 ng/mL). (a) SIM-Aufnahme (b) MS/MS-Aufnahme [16].

**MS/MS bietet deshalb die Absicherung für die SIM-Analytik.** Diese Leistung erfolgt mit einer deutlichen Steigerung im detektierbaren Signal/Rausch-

Verhältnis. Ohne Mehraufwand können in der vom SIM-Modus her bekannten Bedienung mit Ion-Trap-Massenspektrometern erheblich eindeutiger und zuverlässigere Bestimmungen bei schwierigen Matrices erreicht werden, wie es für die THC-Bestimmung in Abb. 6 dargestellt ist. Die Triple-Quadrupol-MS/MS-Technik hat (noch) ihren Vorteil im erweiterten Massenbereich der Geräte und der Möglichkeit zu Parent- und Neutral-Loss-Scans für spezielle Forschungs- und Screeningzwecke [8-9,15-17].

Tab. 2: Leistungsvergleich Triple-Quadrupol- und Ion-Trap-MS/MS (nach R. Yost)

	<b>Triple-Quadrupol</b>	<b>Ion-Trap</b>
Transmission MS <sub>1</sub>	10 %	90 %
CID-Effektivität		
Fragmentierung	95 %	95 %
Ansammlung	70 %	100 %
Gesamt	65 %	95 %
Transmission MS <sub>2</sub>	10 %	50%
<b>Gesamt-Effektivität*</b>	<b>0,65 %</b>	<b>42 %</b>

\* ohne Ionenquelle und Detektor

### MS/MS in der Praxis

Für welche Anwendungen kommt die MS/MS-Technik zum Einsatz? Das klassische Arbeitsfeld der Strukturaufklärung und -absicherung ist auch in der GC/MS/MS von Bedeutung. Zusätzlich aber ist durch MS/MS für die Spuren- und Rückstandsanalytik eine hervorragende Möglichkeit gegeben, Screenings auf Substanzen und Substanzklassen durchzuführen.

Von besonderem Interesse ist in der Routine die zuverlässige Durchführung von Mehrkomponenten-Analysen (TCA, target compound analysis), die heute immer mehr als „Multi-Methoden“ gefordert werden. Dieses Verfahren entspricht in der Vorgehensweise der eingeführten SIM-Analytik (selected ion monitoring), indem in vorgegebenen Retentionszeitfenstern substanzspezifische Ionen ausgewählt werden. Durch die kontinuierliche Detektion der Tochtterspektren von ausgewählten Vorläufer-Ionen (bislang die SIM-Massen) ist eine zweifelsfreie Absicherung einzelner Komponenten gegeben. Die MS/MS-Technik ermöglicht so die Absicherung von SIM-Analysen! Durch Aufbau geeigneter Bibliotheken, die zu den Retentionszeiten der Analyten auch die Tochtterspektren der Verbindungen enthalten, ist eine schnelle Auswertung auch komplexer Analysen mit



einer guten Rechnerunterstützung möglich (s. Abb. 7). Für den Anwender bietet sich so eine erhebliche Zeitersparnis und höhere Zuverlässigkeit.

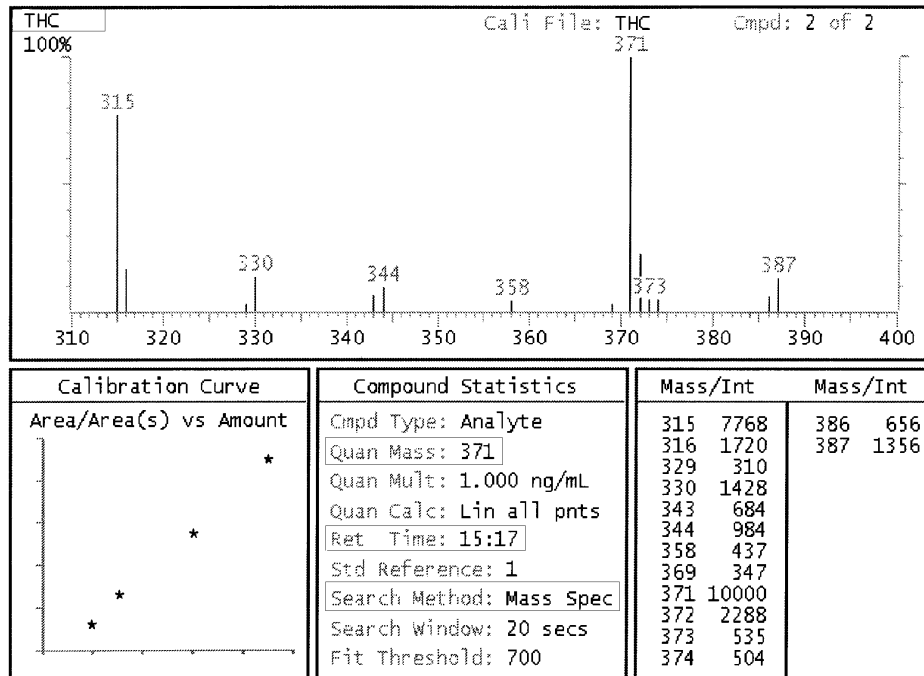


Abb. 7: Typischer Eintrag in einer Kalibrierdatei für eine MS/MS-„Multimethode“.

Beispiel THC-Bestimmung: mit Tochter-Spektrum des THC von m/z 386, Quantifizierungsmasse m/z 371, Retentionszeit 15:17 min, Kalibrierung nach internem Standardverfahren.

## Anwendungen

Die MS/MS-Technik ist universell einsetzbar. Alle Analysen, die heute bereits mit GC/MS durchgeführt werden, können schneller und sicherer mit der GC/MS/MS bearbeitet werden. Viele Proben, an denen GC/MS-Geräte bislang mit schwachem Nachweisvermögen aufgrund einer intensiven Matrix oder der Überlagerung von Massensignalen scheiterten, können jetzt mit der GC/MS/MS mit Erfolg vermessen werden.

Die MS/MS-Technik kann mit allen Ionisierungsarten kombiniert werden. Häufig werden für MS/MS-Analysen „weiche“ Ionisierungstechniken eingesetzt. Die chemische Ionisierung mit positiven Ionen (PCI) oder negativen Ionen (ECD-MS, NCI) ermöglicht häufig die Wahl von intensiven (Quasi-) Molekülionen als Vorläufer und liefert sehr spezifische und leicht auswertbare Tochtterspektren.

Die hier vorgestellte Analyse einer Urinprobe auf anabole Wirkstoffe zeigt beispielhaft, wie durch GC/MS/MS Steroide bei sehr geringen Konzentrationen in einer schwierigen Matrix identifiziert werden können [18]. Abb. 8 zeigt

das Elektronenstoß-Spektrum von 6 $\beta$ -Hydroxymethandienon als TMS-Derivat (M 532). Das Hauptfragment m/z 517, entstanden durch Abspaltung einer Methylgruppe aus dem Molekölion m/z 532, bietet sich als Vorläuferion für die MS/MS-Analyse an.

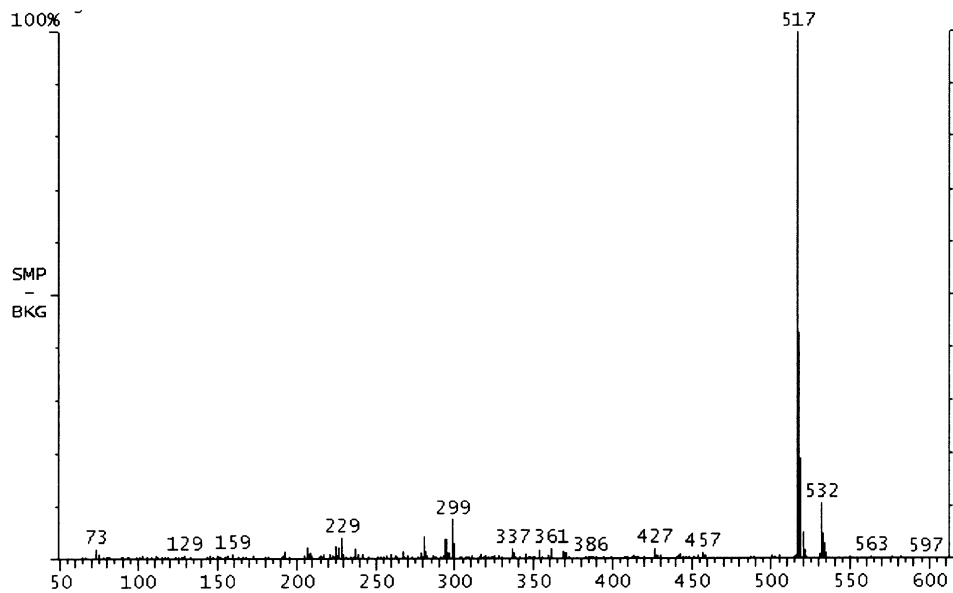


Abb. 8: EI-GC/MS-Spektrum von 6 $\beta$ -Hydroxymethandienon als TMS-Derivat.

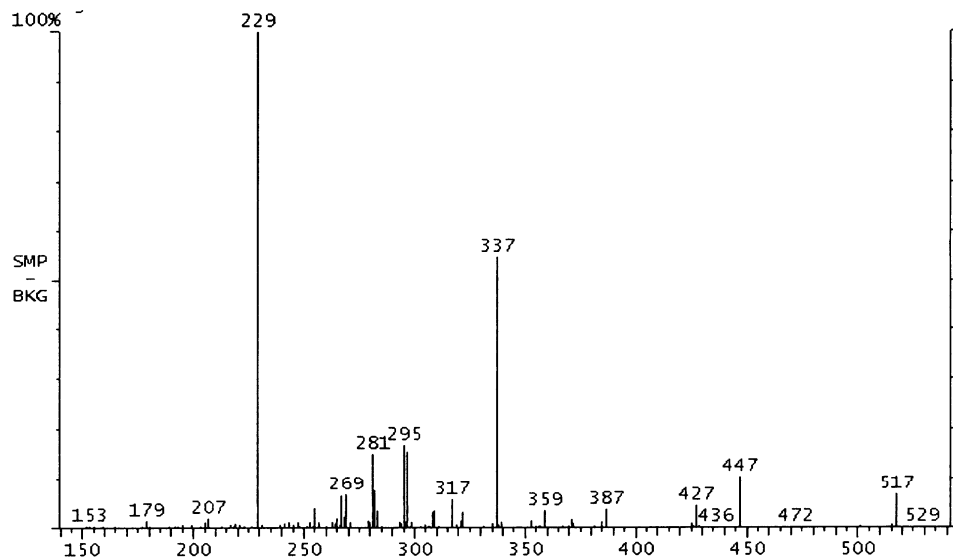


Abb. 9: Tochterspektrum (EI/MS/MS) des Fragments m/z 517 von 6 $\beta$ -Hydroxymethandienon-TMS aus Abb. 8.

Abb. 9 zeigt das charakteristische Tochterspektrum (EI/MS/MS) des Vorläuferions m/z 517, dessen Intensität zugunsten der Tochterionen zurückgegangen

ist. Die Analysen wurden mit einem Finnigan MAT GCQ Ion-Trap-GC/MS-System aufgenommen.

Die Analyse eines Urin-Extraktes, der mit einer Konzentration von 10 ng/mL 6 $\beta$ -Hydroxymethandienon dotiert wurde, ist mittels einstufiger GC/MS in Abb. 10 dargestellt. Mit Hilfe des „selektiven“ Massenchromatogramms des Hauptions m/z 517 kann die Elution von 6 $\beta$ -Hydroxymethandienon nicht angezeigt werden.

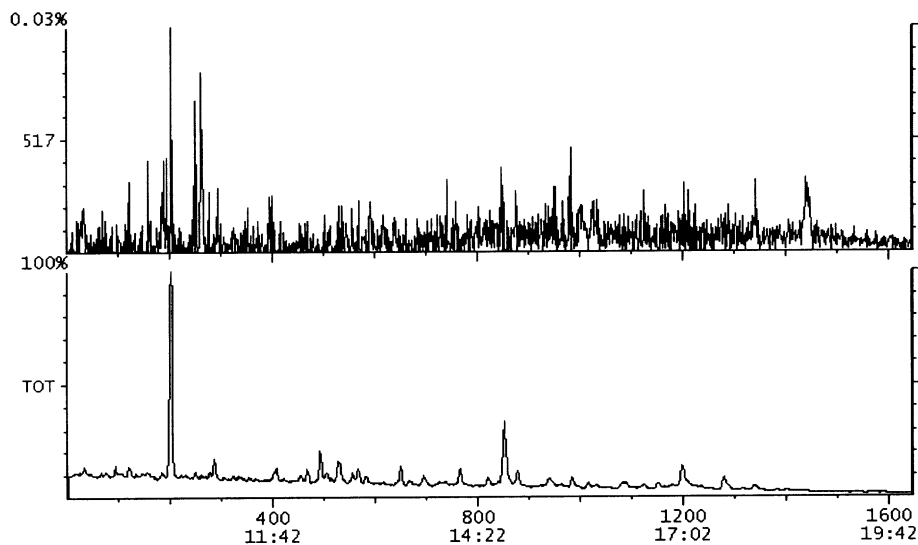


Abb. 10: EI-GC/MS-Analyse eines Urin-Extraktes mit 10 ng/mL 6 $\beta$ -Hydroxy-methandienon. Die Massenspur m/z 517 weist an der erwarteten Retentionszeit 15:33 min keinen Substanzpeak auf.

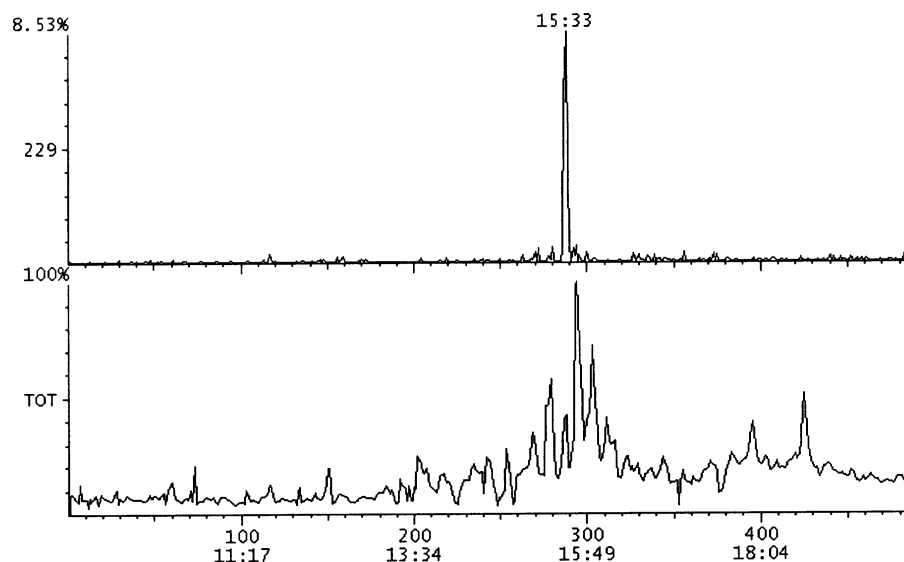


Abb. 11: EI-GC/MS/MS-Analyse des Urin-Extraktes aus Abb. 10 mit der Massenspur des Tochterions m/z 229 (aus dem Vorläuferion m/z 517). Die Bestätigung ist eindeutig.

Die Analyse des gleichen Extraktes im Modus EI-GC/MS/MS ist in Abb. 11 gezeigt (10 ng/mL 6 $\beta$ -Hydroxymethandienon-TMS, Urinextrakt). Als Vorläu-

ferion wurde das EI-Fragment  $m/z$  517 ausgewählt. Die Massenspur des Tochterions  $m/z$  229 zeigt die hervorragende Selektivität des MS/MS-Verfahrens. Der Peak des 6 $\beta$ -Hydroxymethandienons wird durch MS/MS mit einem hohen Signal/Rausch-Verhältnis detektiert, wo in der einstufigen GC/MS-Analyse kein auswertbares Signal zu erhalten war. Ein Vergleich des aufgenommenen Tochterpektrums mit dem des Standards zeigt eindeutig die Identität.

### **Der analytische Nutzen der MS/MS**

- ◆ Bessere Detektionsgrenzen durch eine drastische Verringerung des chemischen Rauschens bei schwierigen Matrices.
- ◆ Höhere Zuverlässigkeit von Analyseergebnissen wegen der gesteigerten Selektivität durch Wahl des Vorläuferions und der Auswertung der Tochterionen.
- ◆ Verminderte Probenaufarbeitung möglich, da trotz Matrix eine spezifizierte Selektion der Vorläuferionen von Analyten erfolgt.
- ◆ Verringerter Zeitbedarf bei der chromatographischen Trennung verkürzt die Entwicklungszeit von Methoden und erhöht den Probendurchsatz pro Tag. Der Feststoff-Einlaß ist nutzbar und kann für bestimmte Anwendungen eine zeitaufwendige Trennung völlig einsparen.
- ◆ Höhere Rentabilität, da schnellere Analysenfolgen mit kürzeren Aufarbeitungen weniger Kosten verursachen und einen höheren Probendurchsatz im Labor ermöglichen.
- ◆ Erweiterte Flexibilität des Labors, da ein GC/MS/MS-System (zusätzlich mit Feststoff-Einlaß) eine breitere Palette von Aufgabenstellungen abarbeiten kann.

### **Zusammenfassung**

Die Leistungsanforderungen vieler analytischer Laboratorien gehen heute über die Möglichkeiten der einstufigen GC/MS hinaus. Falls Analysen komplexer werden und von Überlagerungen mit Verunreinigungen oder durch Matrix als chemisches Rauschen beeinträchtigt werden, kann die MS/MS-Technik mit Erfolg zur Identifizierung, Bestätigung und Quantifizierung eingesetzt werden. Darüberhinaus bieten sich für ein Auftragslabor mit der MS/MS ökonomische Vorteile durch Zeitgewinn und Probendurchsatz. Ion-Trap-GC/MS/MS-Systeme mit externer Ionisierung bieten hierzu als ausgereifte Tischgeräte der neuen Generation alle Voraussetzungen, Routineaufgaben schneller und zuverlässiger zu übernehmen. Triple-Quadrupol-Geräte bieten vergleichbare Möglichkeiten mit zusätzlichen Leistungsreserven.

Die MS/MS-Technik ist universell einsetzbar. Alle Analysen, die heute bereits mit GC/MS durchgeführt werden, können schneller und sicherer mit der

GC/MS/MS bearbeitet werden. Viele Proben, an denen GC/MS-Geräte bislang mit schwachem Nachweisvermögen aufgrund einer intensiven Matrix oder der Überlagerung von Massensignalen scheiterten, können mit der GC/MS/MS mit Erfolg vermessen werden.

### **Literatur**

- [1] Ong, V. S., Hites, R. A., *Mass Spectrom. Reviews* 13 (1994) 259 - 283.
- [2] Foltz, R. L., *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* 118/119 (1992) 237 - 263.
- [3] Busch, K. L., Glish, G. L., McLuckey, S. A., *Mass Spectrometry/Mass Spectrometry*, Deerfield, FL: VCH Publishers 1988.
- [4] Krammer, G., Bernreuther, A., Schreier, P., *Multidimensionale Gas-Chromatographie*, *GIT Fachz. Lab.* 3 (1990) 306 - 311.
- [5] Müller, F., Oréans, M., Weeke, F., *Neuartige Säulenschaltung nach dem Live Prinzip*, *LaborPraxis* 5 (1982) 462 - 472.
- [6] McLafferty, F.E., Ed.: *Tandem Mass Spectrometry*, John Wiley: New York 1983.
- [7] Johnson, J.V., Yost, R.A., *Tandem Mass Spectrometry in Trace Analysis*, *Anal. Chem.* 57 (1985) 758A.
- [8] Yost, R.A., *MS/MS: Tandem Mass Spectrometry*, *Spectra* 9/4 (1983) 3 - 6.
- [9] Johnson, J.V., Yost, R.A., Kelley, P.E., Bradford, D.C., *Tandem-in-Space and Tandem-in-Time Mass Spectrometry: Triple Quadrupoles and Quadrupole Ion Traps*, *Anal. Chem.* 62 (1990) 2162 - 2172.
- [10] Sachs, H., Uhl, M., *Opiat-Nachweis in Haar-Extrakten mit Hilfe von GC/MS/MS und Supercritical Fluid Extraction (SFE)*, *T + K* 59 (1992), 114 - 120.
- [11] Brodbelt, J.S., Cooks, R.G., *Ion Trap Tandem Mass Spectrometry*, *Spectra* 11/2 (1988) 30 - 40.
- [12] March, R.E., Hughes, R.J., *Quadrupole Storage Mass Spectrometry*, John Wiley: New York 1989.
- [13] Yasek E., *Advances in Ion Trap Mass Spectrometry*, Finnigan MAT Technical Report No. 614, Finnigan Corporation: San Jose USA 1989.
- [14] McLuckey, S.A., Van Berkel, G.J., Goeringer, D.E., Glish, G.L., *Ion Trap Mass Spectrometry of Externally Generated Ions*, *Anal. Chem.* 66 (1994) 689A - 696A.
- [15] H.-J. Hübschmann: *MS/MS: Höchste Selektivität für die Spuren- und Rückstandsanalytik bei GC/MS-Analysen*, *LABO* 7/8 (1995), 42 - 49.

- [16] Weller, J. P., Wolf, M., Zum Nachweis von Cannabinoiden im Serum mittels GCMS bzw. GC/MS/MS, Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin, Poster, Jahrestagung Rostock 10./11. 5. 1996.
- 68     ife, R.J., Tandem Mass Spectrometry of Prostaglandins: A Comparison of ... Ion Trap and a Reversed Geometry Sector Instrument, Rap. Comm. Mass Spec. 2 (1988) 105 - 109.
- [18] Woffendin, G., Analysis of Steroids by GC/MS and GC/MS/MS, GCQ Application Report #238, Finnigan MAT Firmenschrift 4/95.

Dr. rer. nat. Hans-Joachim Hübschmann  
Axel Semrau GmbH  
Stefansbecke 42  
D-45549 Sprockhövel  
Tel. 02339-6037  
Fax 02339-6030  
E-Mail [axelsemrau@t-online.de](mailto:axelsemrau@t-online.de)