

Automatische Identifizierung und Quantifizierung von Substanzen in 1D- und 2D-Trennmethoden

Alexander Haack, Xuzhong Zhao, Alexander Nitschke und Stefan Zimmermann

Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik, Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland

Kontakt: haack@geml.uni-hannover.de

Einleitung

Die Detektion von Spurenstoffen erfordert sowohl große Sensitivität als auch hohe Selektivität. Trennmethoden wie die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) eignen sich gut für diese Aufgabe [1]: Hier werden die in einer Probe enthaltenen Stoffe in der Gasphase mittels elektrischer Felder nach ihrer Ionenmobilität getrennt (Selektivität) und dann mit empfindlichen Detektoren (Sensitivität) vermessen [2]. Da die Ionenmobilität charakteristisch für einen Analyten ist, können gemessene Signale mit Datenbanken abgeglichen und zur Identifizierung genutzt werden. Weiter können die Analyten über Kalibrierungen genau quantifiziert werden, was gerade dann wichtig ist, wenn es um die Einhaltung/Kontrolle von Grenzwerten geht. Nachweisgrenzen bis in den pptv-Bereich sind möglich [3].

Liegen komplexere Proben mit mehreren potentiellen Analyten vor, so treten zwei Probleme auf. Erstens kann es sein, dass das Auflösungsvermögen des IMS nicht groß genug ist, um zwei Analyten, die ähnliche Mobilitäten aufweisen, zu trennen, was eine Identifizierung erschwert. Zweitens können Konkurrenzreaktionen in der Ionisationsquelle des IMS dazu führen, dass die Konzentrationen der Spurenstoffe unterschätzt werden, was gerade für die Kontrolle von Grenzwerten problematisch ist. Hier bietet es sich an, eine Vortrennung der Probe durchzuführen, z.B. durch chromatographische Methoden. Vor allem die Gaschromatographie (GC) wird häufig in diesen Applikationen verwendet [4], da die Analyten hier schon gasförmig vorliegen müssen und somit die Kopplung zur IMS, die ebenfalls eine Gasphasentechnik ist, verhältnismäßig simpel ist. Dies geht beide Probleme an: Durch die nun zweidimensionale (2D) Trennung wird die Selektivität stark erhöht und eluieren Analyten zu verschiedenen Zeiten sind auch Konkurrenzreaktionen in der Ionenquelle ausgeschlossen. Für andere Anwendungen sind auch Kopplungen zwischen Flüssigchromatographie (LC) und IMS möglich.

Sowohl 1D als auch 2D-Trennmethoden haben jedoch den Nachteil, dass zunächst nur ein Spektrum aufgenommen wird und die Identifizierung und Quantifizierung der vermessenen Analyten nachträglich erfolgen muss. Für online- oder Hochdurchsatz-Applikationen, bei denen viele Messungen mit teils sehr

komplexen Spektren durchgeführt werden, ist eine manuelle Auswertung nicht mehr möglich. Selbst für einfach Spektren ist oft Expertenwissen nötig, was die Anwendungen limitiert. Somit besteht ein Bedarf, 1D und 2D Spektren automatisiert zu analysieren und Peakinformationen (Position, Intensität) zu extrahieren. Diese Informationen können dann leicht mit hinterlegten Datenbanken und Kalibriergerade für die Identifizierung und Quantifizierung genutzt werden. Ziel dieser Arbeit ist es also, softwaretechnisch eine automatisierte Spektrenauswertung umzusetzen, die effizient und zuverlässig Peakpositionen und -intensitäten ermittelt, welche dann zur Identifizierung und Quantifizierung genutzt werden können. In dieser Arbeit wird sich zunächst auf 1D IMS sowie 2D GC-IMS Spektren fokussiert, auch wenn die Übertragbarkeit auf andere Trennmethoden (und -kombinationen) möglich ist.

Methoden und Materialien

Messen der Spektren

Da in dieser Arbeit die softwaretechnische Auswertung von 1D-IMS und 2D-GC-IMS Spektren im Vordergrund steht, soll nur eine kurze Beschreibung des Aufbaus gegeben werden.

Die 2D-GC-IMS Messungen erfolgten mittels Kopplung eines hyperschnellen GCs der Firma HyperChrom [5–7] an ein extra dafür dimensioniertes IMS. Die Besonderheit des hyperschnellen GCs liegt in kurzen Zykluszeiten von nur 30 s und schnellen Peak-Halbwertsbreiten von unter 100 ms. Erreicht wird dies durch die Verwendung einer dünnen und kurzen GC-Säule, die mit bis zu 20 K/s resistiv geheizt wird. Außerdem besteht die Möglichkeit einen thermischen Gradienten über die GC-Säule anzulegen und so eine zusätzliche Peakfokussierung in GC-Richtung zu erzielen [6–8]. Als Detektor wird ein auf 120 °C erhitztes, axiales Doppelröhren IMS mit optimierten Gasflüsse und auf kleine Peakvolumen optimierte Ionenquelle verwendet. Diese vereint die Vorteile eines speziellen Ionentors für maximale Ionenmengen [9,10] mit einer flussoptimierten Ionenquelle zur Fokussierung der Gasprobe im Reaktionsraum und zeitgleicher Reduzierung des effektiven Reaktionsraumvolumens durch geschickte Anordnung der Gasflüsse im Reaktionsraum [11–13]. Ein zu dem hier verwendetes, ähnliches Messsystem, was

jedoch lediglich eine Einzelröhre als Detektor verwendet, wurde bereits von Nitschke et al. [12] vorgestellt. Dies ist jedoch im Unterschied zu der hier verwendeten axialen Doppelröhre nicht in der Lage, beide Ionenpolaritäten zeitgleich zu erfassen. In Tab. 1 und Tab. 2 sind die Betriebsparameter von hyperschnellem GC und beheiztem IMS dargestellt.

Tab. 1: Betriebsparameter hyperschneller GC

Parameter	Wert
GC-Säule	RESTEK Rxi-5Sil MS
GC-Säulenlänge	4 m
GC-Säulen Filmdicke	0,1 μm
GC-Säulendurchmesser	100 μm
Transferline Länge	0.25 m
Transferline innerer Durchmesser	100 μm
GC Makeupgas Flussrate (Stickstoff)	11 ml/min
Trägergas Flussrate (Wasserstoff)	1 ml/min
Septum purge Flussrate (Wasserstoff)	5 ml/min
Splitgas Flussrate (Wasserstoff)	100 ml/min
Injector Temperatur	250 $^{\circ}\text{C}$ (175 $^{\circ}\text{C}$)
Transferline Temperatur	150 $^{\circ}\text{C}$

Tab. 2: Betriebsparameter beheiztes IMS

Parameter	Wert
Spektren pro Sekunde	100
Abtastrate Analog Digital Wandler	250 ksp/s
Auflösungsvermögen	60
IMS Temperatur	120 $^{\circ}\text{C}$
IMS Druck	1008 hPa
Driftlänge	41 mm
Driftspannung	2.7 kV
Breite des Reaktionsraums	2 mm
Breite der erweiterten Region	2 mm
Volumen des Reaktionsraums	40 μl
Beschleunigungsspannung der Röntgenquelle	4.99 kV
Emissionsstrom der Röntgenquelle	75 μA
Driftgas Flussrate pro Driftröhre (saubere, synthetische Luft)	150 ml/min
Optimale Zugabe an Driftgas in die Ionenquelle	40 ml/min
Makeupgas Flussrate IMS (saubere, synthetische Luft)	20 ml/min
Taupunkt des Driftgases	-90 $^{\circ}\text{C}$

Auswertung von 1D IMS-Spektren

Zur automatisierten Auswertung von Spektren wird die Software in *Python* programmiert. Dieses bietet eine große Anzahl an Bibliotheken für Datenanalyse, ist eine moderne und einfach zu lernende Programmiersprache und bietet zudem die Möglichkeit, graphische Oberflächen (GUIs) zu erzeugen.

Für 1D-IMS Spektren müssen zum einen die Rohdaten, das heißt der gemessene Strom in Abhängigkeit von der Driftzeit $I(t_D)$, zum anderen Metadaten eingelesen werden, um eine Konvertierung der Driftzeiten in reduzierte Ionenmobilitäten, K_0 , zu ermöglichen, welche zur Identifizierung benötigt werden. Dies erfolgt nach:

$$K_0 = \frac{L}{t_D} \frac{p}{E} \frac{T_0}{T} \quad (1)$$

Hierbei ist L die Länge der Driftröhre, E die anliegende Feldstärke, p bzw. p_0 der herrschende Druck und der Druck bei Normalbedingungen und T bzw. T_0 die herrschende Temperatur bzw. Temperatur bei Normalbedingungen. Die Roh- und Metadaten werden aus dem Gerät in einem dedizierten Dateiformat (hdf5) gespeichert und von Python eingelesen.

Die Auswertung der 1D-IMS Spektren erfolgt dann über einen mehrschrittigen Prozess, welcher in Abb. 1 dargestellt ist. Nach dem Einlesen werden die Spektren einem *preprocessing* unterworfen. Hier wird zunächst eine Basislinienkorrektur durchgeführt, indem das mittlere Rauschlevel auf null gesetzt wird. Dies ist wichtig für das spätere Gauß-Fitten, da sonst die Basislinie im Fittingprozess mitberücksichtigt werden müsste. Weiter werden die Daten einem Tiefpassfilter (Butterworth) unterworfen um hochfrequente Rauschanteile zu entfernen. Dies erhöht die Performanz beim initialen Suchen von lokalen Maxima in den Daten, was der nächste Schritt ist. Hierbei werden Kriterien bzgl. Signal-zu-Rauschverhältnis und absolute Peakposition berücksichtigt. Für gegebene Werte von K_0 können dann die zu erwartenden Peakbreiten aus der Diffusion in der IMS-Röhre abgeschätzt werden [14]. Aus den erwarteten Peakbreiten und der Rauschfrequenz werden dann Fitting-Fenster definiert. Innerhalb dieser werden im nächsten Schritt Gaußkurven an die Daten gefittet, wobei die gefundenen lokalen Maxima und die abgeschätzten Peakbreiten als Startparameter gesetzt werden. Das Fitten selbst wird iterativ über einen Least-Square Löser durchgeführt. Schlussendlich werden aus den gefitteten Gaußkurven die Positionen (als t_D und K_0), Peakbreiten und Peakflächen extrahiert und ausgegeben. Diese können dann mit Datenbanken und Kalibriergerade zur Identifizierung und Quantifizierung verwendet werden. Es sei erwähnt, dass viele der hier verwendeten mathematischen Operationen zur Datenanalyse bereits in Python-Bibliotheken effizient implementiert wurden.

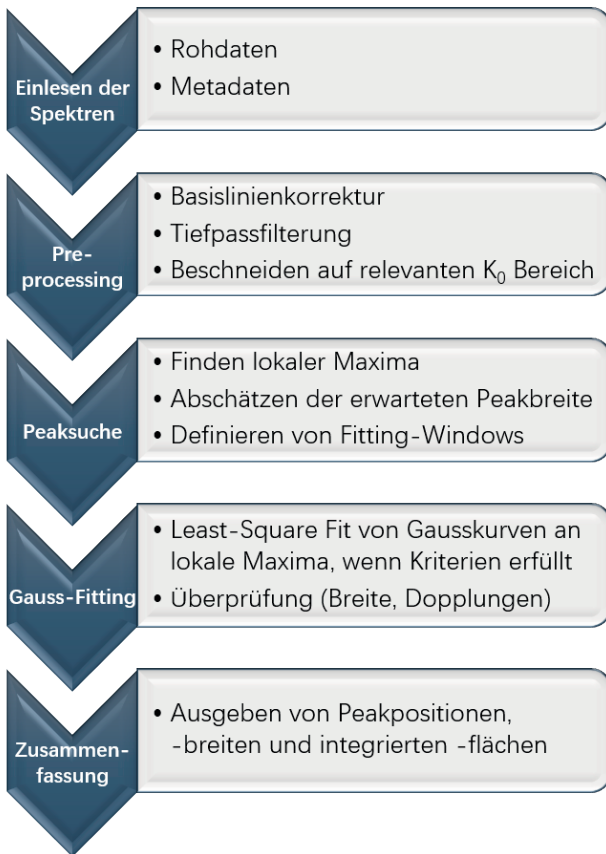


Abb. 1: Prozessablauf des 1D-IMS Peakfitting

Auswertung von 2D GC-IMS Spektren

Die 2D-GC-IMS Spektren werden im praktischen hdf5-Format gespeichert, ein Containerformat, in dem Daten verschiedenen Typs gesammelt gespeichert werden können. Hier bestehen die Rohdaten aus Datenpunkten für die GC-Retentionszeit, t_R , der IMS-Driftzeit, t_D , und des gemessenen Stroms $I(t_R, t_D)$ zu gegebenen (t_R, t_D) Zeiten. In festen Abständen während des GC-Laufs wird ein komplettes IMS-Spektrum gemessen. Dies ist möglich, da die IMS-Trennung Größenordnungen schneller als die GC-Trennung ist. Wie im Falle der 1D-IMS Spektren, werden Metadaten für die Bestimmung von den reduzierten Ionenmobilitäten (Gl. (1)) benötigt, d.h. die Driftlänge, L , die anliegende Feldstärke E , sowie Druck und Temperatur. Da diese Parameter über den (langen) GC-Lauf variieren können, werden sie für jedes IMS-Spektrum gemessen und in die hdf5-Dateien gespeichert. Beim Einlesen der Daten und Umwandeln in K_0 -Werte, werden also die zu jedem Spektrum gehörenden Metadaten verwendet. Dies macht die Auswertung (insb. das Clustering, s.u.) deutlich robuster.

Abb. 2 stellt den Prozess für die Auswertung der 2D-Spektren dar. Nachdem die Daten eingelesen wurden, wird jedes individuelle IMS-Spektrum wie oben beschrieben analysiert. Das liefert zu jeder definierten GC-Retentionszeit, t_R , 1D-Peakpositionen und -

breiten. Um daraus Gesamtsignale zu erzeugen, müssen nun die gefundenen 1D-Peaks zu 2D-Peaks geclustert werden. Benachbarte IMS-Spektren werden also daraufhin analysiert, ob gleiche (bei gegebener Toleranz) 1D-Peaks gefunden wurden. Dies ist immer dort der Fall, wo ein spezieller Analyt in der GC-Trennung eluiert. Somit wird über ein gewisses t_R -Intervall immer der gleiche 1D-IMS Peak gefunden. Dieser Cluster entspricht dann dem 2D-GC-IMS-Peak. Werden 1D-Peaks über den gesamten GC-Lauf gefunden, handelt es sich um Reaktantenpeaks (RIPs), die instrumentenbedingt immer auftreten und somit nicht von Interesse sind.

Für jeden gefundenen Cluster werden nun die bestimmten t_D - bzw. K_0 -Positionen gemittelt und weiterhin das Maximum in GC-Richtung bestimmt. Diese beiden Positionsinformationen sind nun charakteristisch für einen Analyten und können über Datenbanken zur Identifikation genutzt werden. Für die Quantifizierung werden die gefundenen 1D-Peakflächen über das ermittelte GC-Intervall pro Cluster integriert um ein Peakvolumen zu erhalten.

Es sei angemerkt, dass die Auswertesoftware völlig gleichwertig für (GC)-IMS Spektren sowohl in positiver als auch in negativer Polarität operieren kann. Da die Polarität als Metaparameter mitgespeichert wird, können die gemessenen Ströme (positiv oder negativ) für die mathematische Auswertung gleich dargestellt werden.

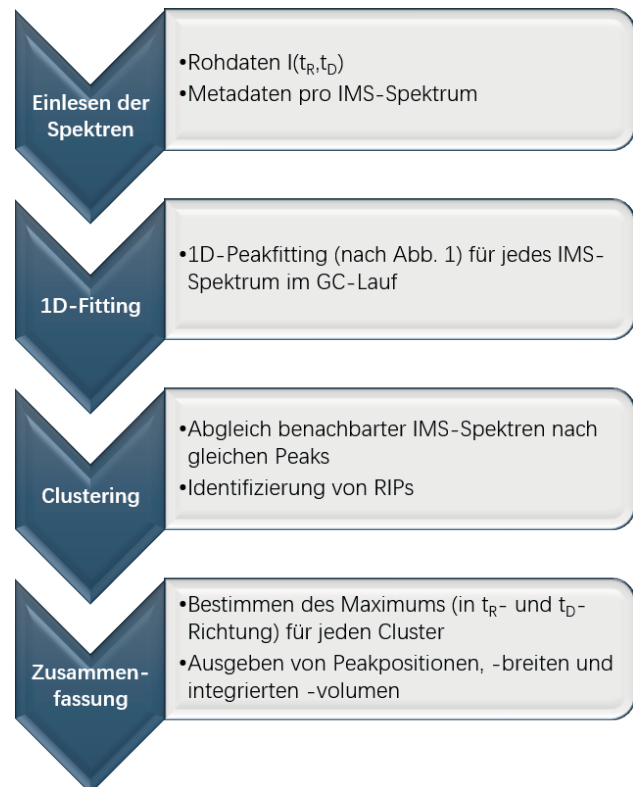


Abb. 2: Prozessablauf des 2D-GC-IMS Peakfitting

Ergebnisse

1D IMS-Spektren

Zum Testen des 1D-Peakfit-Algorithmus wurden eine Reihe von IMS-Spektren aus vorherigen Arbeiten analysiert, inklusive Spektren aus beiden Polaritäten (positiv und negativ), und aus verschiedenen Aufbauten. Beispielhaft in Abb. 3 ist hier ein Spektrum eines Ketons (2-Oktanon) gezeigt, welches tatsächlich ein Schnitt aus dem später gezeigten 2D GC-IMS Spektrum darstellt. In Abb. 3a ist das Rohspektrum gezeigt. Zu sehen ist, dass die Basislinie erhöht ist und ein signifikantes Rauschen auf den Daten liegt (Rauschlevel von 3σ ist eingezeichnet). Nach dem preprocessing (Abb. 3b) werden nun lokale Maxima oberhalb des Rauschlevels identifiziert. Diese werden dann mit Gaußkurven angefitet (Abb. 3c). Neben den RIPs zu Beginn des Spektrums findet der Algorithmus ein Peak des Keton-Monomers (MH^+) und des Dimers (M_2H^+) bei einer reduzierten Mobilität von 1.575 und 1.169 cm^2/Vs . Diese stimmen gut mit den in der Literatur berichteten Daten überein [15], was eine Identifizierung des Ketons erlaubt. Für diese Arbeiten wurde keine Kalibriergerade aufgenommen, jedoch könnte die Konzentration des Ketons einfach über die bestimmten Peakflächen (welche sich aus der Integration der entsprechenden Gaußkurve ergeben), die vom Algorithmus ausgegeben werden, bestimmt werden.

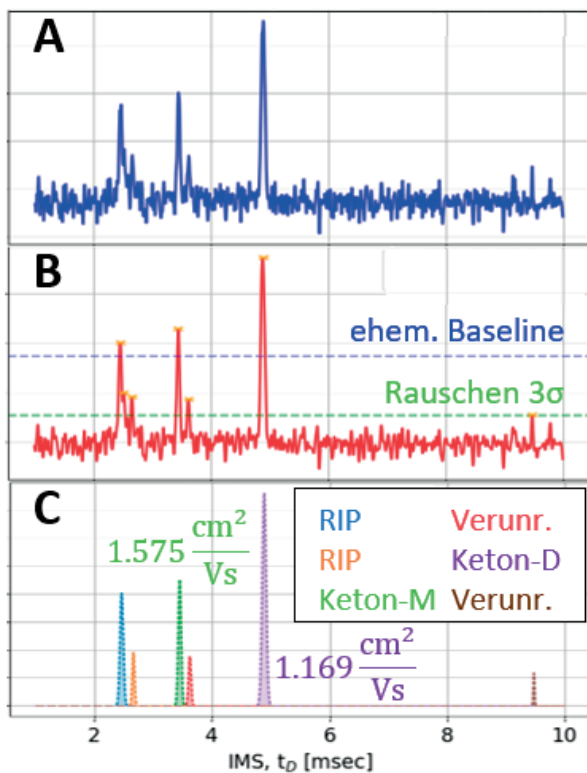


Abb. 3: Beispiel für 1D-Peakfitting anhand eines Spektrums von 2-Oktanon. A: Rohdaten, B: Spektrum nach Preprocessing, C: Extrahierte Gaußpeaks

Das Auswerten eines dieser IMS-Spektren erfolgt auf einem normalen Laptop-Computer in ca. 20 ms und ist somit performant und in Echtzeit durchführbar. Hierbei ist vor allem das Peakfitting zeitaufwendig, jedoch werden durch die gut gewählten Startparameter (Position, Höhe, Breite durch Diffusion abgeschätzt) lediglich wenige Fitting-Iterationen benötigt, was die Performanz signifikant erhöht. Das Fitting der Gaußkurven wird zudem dadurch beschleunigt, dass nur in einem begrenzten Fenster um den Peak (Abgeschätzt durch die erwartete Peakbreite) gefittet wird, und somit die Datenmenge im Least-Square Fitting reduziert wird.

2D GC-IMS Spektren

Abb. 4 zeigt Daten aus einem 2D GC-IMS Lauf mit der oben beschriebenen Kopplung. Als Analyten wurden vier Ketone sowie Methylsalicylat (MeSal) verwendet (s. Tab. 3). Abb. 4a zeigt das gemessene 2D Spektrum als Heatmap sowie die vom Algorithmus identifizierten Peaks. Zusätzlich zu den isolierten Peaks sind auch starke RIP-Signale über den gesamten GC-Lauf zu erkennen, welche vom Algorithmus aber richtigerweise nicht als Peaks annotiert werden. Generell ist zu beobachten, dass die Ketone jeweils einen Monomer- und einen Dimer-Peak aufweisen (s. Tab. 3). Diese sind immer bei derselben GC-Retentionszeit zu beobachten und nur im IMS-Spektrum getrennt. Dies liegt daran, dass sich die Dimere IMS spezifisch sind und sich erst in der Ionenquelle bilden. MeSal hingegen bildet kein Dimer und nur das Monomer ist zu beobachten. Neben den Analytpeaks werden noch weitere Peaks in niedriger Intensität identifiziert, die auf Verunreinigungen zurückzuführen sind. Abb. 4b zeigt einen der identifizierten Peaks (MeSal) als 3D-Grafik. Die entwickelte Software erlaubt es, solche Grafiken direkt über die Indizierung der Peaks zu erzeugen, was eine praktische Möglichkeit ist, spezielle Peaks genauer zu untersuchen. Zusätzlich zum 3D-Peak sind die Projektionen des Peaks in IMS- und GC-Richtung dargestellt. Hierbei ist klar zu erkennen, dass der Peak in IMS-Richtung symmetrisch und gaußförmig ist, was die Bestimmung der Driftzeit und damit der Mobilität sehr genau macht. In GC-Richtung, hingegen, ist ein Tailing des Peaks zu beobachten. Der Algorithmus bestimmt hier automatisch das Maximum und gibt dieses als Retentionszeit aus.

Die aus dem Spektrum automatisch extrahierten Daten sind in Tab. 3 dargestellt. Hier werden Retentionszeiten (t_R), reduzierte Ionenmobilitäten (K_0) inkl. Literaturwerte, sowie die bestimmten Peakintegrale (das Volumen unter dem Peak in Abb. 4b) aufgeführt. Wieder erlauben diese Daten schnell und effizient, die gefundenen Signale über Datenbanken zu identifizieren und über zuvor aufgenommene Kalibriergeraden die Konzentration der Analyten zu bestimmen. Die zusätzliche Information der Retentionszeit erlaubt hier eine signifikante Erhöhung der Selektivität.

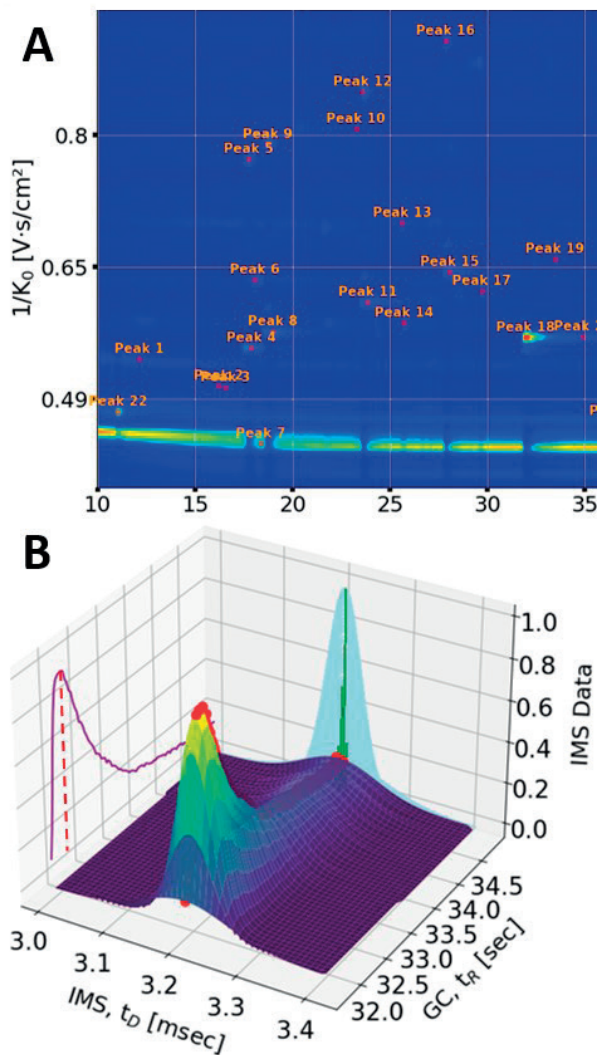


Abb. 4: Beispiel für 2D-Peakfitting anhand einer Ketonmischung sowie Methylsalicylat. A: Heatmap der Messung inkl. Annotation aller automatisch gefundenen Peaks, B: 3D Darstellung eines ausgewählten Peaks (Peak 18, MeSal) inkl. Projektion der Daten in IMS- und GC-Richtung.

Tab. 1: Extrahierte Keton und Methylsalicylat (MeSal) Peakpositionen und Integrale, inkl. Literaturvergleich der K_0 -Werte

Keton	t_r [s]	K_0 [cm ² /Vs]	Ref [15]	Integral [a.u.]
4-Heptanon (Peak 4,5)	17.9	M: 1.815 D: 1.291	-	M: 5.61 D: 3.39
2-Heptanon (Peak 8,9)	18.8	M: 1.675 D: 1.261	M: 1.57 D: 1.21	M: 0.16 D: 4.04
2-Oktanon (Peak 11,12)	23.7	M: 1.575 D: 1.169	M: 1.48 D: 1.12	M: 0.17 D: 3.19
2-Nonanon (Peak 15,16)	27.9	M: 1.485 D: 1.090	M: 1.40 D: 1.05	M: 0.17 D: 2.24
MeSal (Peak 18)	32	1.775	1.62 [16]	32.2

Die Performanz für die Auswertung der 2D-GC-IMS Spektren wird dominiert durch die Performanz im 1D Fall. Dies liegt daran, dass die angegebenen 20 ms Bearbeitungszeit pro IMS-Spektrum üblicherweise mehrere tausend Mal pro GC-Lauf aufgewendet werden müssen. Das nachträgliche Clustering und Zusammenfassen spielt bei der Performanz nur eine geringe Rolle. Für sehr große Datenmengen (hohe Abtastrate in GC-Richtung oder lange GC-Läufe) ergeben sich so verhältnismäßig lange Auswertzeiten, welche in zukünftigen Arbeiten weiter verbessert werden sollen.

Diskussion

In dieser Arbeit wurde eine Software entwickelt, die automatisch 1D oder 2D Spektren auswertet, d.h., die Position und Intensität von Signalpeaks bestimmt. Als erste Anwendungen wurden 1D IMS bzw. 2D GC-IMS Messungen betrachtet. Die Automatisierung der Auswertung solcher Spektren erlaubt es, diese sehr sensitiven und selektiven Techniken auch ohne Expertenwissen oder manuelle Auswertung der Daten als Sensoren z.B. zur Spurengasanalyse einzusetzen. Die gefundenen, analytspezifischen Peakpositionen können zur Identifizierung der Spurenstoffe verwendet werden, die Peakintensitäten zur Quantifizierung. Letzteres ist insbesondere relevant, wenn es um die Einhaltung von Grenzwerten geht, z.B. wenn es sich um toxische Verbindungen handelt.

Die Software wurde in Python, einer freien und modernen Programmiersprache, implementiert und ist somit einem breiten Anwenderpublikum zugänglich. Sie ist zudem nützlich, um die Auswertung auch über graphische Oberflächen (GUIs) zu unterstützen, in denen diverse Grafiken (wie hier gezeigt) automatisiert erstellt werden können.

Die gezeigten Testfälle für 1D und 2D Spektren zeigen eine hohe Performanz und Robustheit der Software. Analytpeakpositionen konnten sicher bestimmt und Intensitätsintegrale genau ermittelt werden. Die Sensitivität gegenüber Verunreinigungssignalen kann automatisch über Grenzwerte geregelt werden. Zukünftige Arbeiten werden sich auf eine Erhöhung der Performanz sowie auf die Entwicklung einer GUI fokussieren. Zudem werden gerätespezifische Datenbanken für Zielanalyten inkl. Kalibriergeraden angelegt, die dann die Auswertung vollständig automatisieren.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich beim Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) sowie dem Projektträger VDI Technologiezentrum GmbH, die Teile dieser Arbeit im Rahmen des HiP-MS-PRO Projektes (Fördernummer 13N16007) unter „Innovationen im Einsatz –Praxisleuchttürme der zivilen Sicherheit“ gefördert haben.

Literatur

- [1] Sorribes-Soriano A, La Guardia M de, Esteve-Turrillas FA, Armenta S. 2018 Trace analysis by ion mobility spectrometry: From conventional to smart sample preconcentration methods. A review. *Analytica chimica acta* **1026**, 37–50. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2018.03.059>).
- [2] Eiceman GA, Karpas Z. 2005 *Ion Mobility Spectrometry*, 2nd ed.: CRC Press.
- [3] Bohnhorst A, Kirk AT, Zimmermann S. 2021 Toward Compact High-Performance Ion Mobility Spectrometers: Ion Gating in Ion Mobility Spectrometry. *Anal. Chem.* **93**, 6062–6070. (<http://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04140>).
- [4] Kanu AB, Hill HH. 2008 Ion mobility spectrometry detection for gas chromatography. *J. Chromatogr. A* **1177**, 12–27. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2007.10.110>).
- [5] Boeker P, Leppert J. 2015 Flow Field Thermal Gradient Gas Chromatography. *Anal. Chem.* **87**, 9033–9041. (<http://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.5b02227>).
- [6] Leppert J, Härtel M, Klapötke TM, Boeker P. 2018 Hyperfast Flow-Field Thermal Gradient GC/MS of Explosives with Reduced Elution Temperatures. *Anal. Chem.* (<http://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.8b00900>).
- [7] Leppert J, Müller PJ, Chopra MD, Blumberg LM, Boeker P. 2020 Simulation of spatial thermal gradient gas chromatography. *J. Chromatogr. A* **1620**, 460985. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2020.460985>).
- [8] Leppert J, Blumberg LM, Wüst M, Boeker P. 2021 Simulation of the effects of negative thermal gradients on separation performance of gas chromatography. *J. Chromatogr. A* **1640**, 461943. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2021.461943>).
- [9] Kirk AT, Küddelsmann MJ, Bohnhorst A, Lippmann M, Zimmermann S. 2020 Improving Ion Mobility Spectrometer Sensitivity through the Extended Field Switching Ion Shutter. *Anal. Chem.* **92**, 4838–4847. (<http://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.9b04259>).
- [10] Lippmann M, Kirk AT, Hitzemann M, Zimmermann S. 2020 Compact and Sensitive Dual Drift Tube Ion Mobility Spectrometer with a New Dual Field Switching Ion Shutter for Simultaneous Detection of Both Ion Polarities. *Anal. Chem.* **92**, 11834–11841. (<http://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.0c02166>).
- [11] Kirk AT, Küddelsmann MJ, Zimmermann S. 2022 Ultra-sensitive Ion Source for Drift Tube Ion Mobility Spectrometers Combining Optimized Sample Gas Flow with Both Chemical Ionization and Direct Ionization. *Anal. Chem.* **94**, 9960–9969. (<http://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.2c00955>).
- [12] Nitschke A, Hitzemann M, Winkelholz J, Kirk AT, Lippmann M, Thoben C, Wittwer JA, Zimmermann S. 2024 A hyper-fast gas chromatograph coupled to an ion mobility spectrometer with high repetition rate and flow-optimized ion source to resolve the short chromatographic peaks. *J. Chromatogr. A* **1736**, 465376. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2024.465376>).
- [13] Nitschke A, Hitzemann M, Winkelholz J, Kobelt T, Thoben C, Lippmann M, Stolpe L, Plinke H, Zimmermann S. 2024 Ultra-fast polarity switching GC-IMS for the analysis of volatiles in biogas. *Renewable Energy* **231**, 120941. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.renene.2024.120941>).
- [14] Haack A, Schaefer C, Zimmermann S. 2024 On the Arrival Time Distribution of Reacting Systems in Ion Mobility Spectrometry. *Anal. Chem.* **96**, 12433–12443. (<http://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.4c02010>).
- [15] Ahrens A, Zimmermann S. 2021 Towards a hand-held, fast, and sensitive gas chromatograph-ion mobility spectrometer for detecting volatile compounds. *Analytical and bioanalytical chemistry* **413**, 1009–1016. (<http://dx.doi.org/10.1007/s00216-020-03059-9>).
- [16] Kaur-Atwal G, O'Connor G, Aksenov AA, Bocos-Bintintan V, Paul Thomas CL, Creaser CS. 2009 Chemical standards for ion mobility spectrometry: a review. *Int. J. Ion Mobil. Spectrom.* **12**, 1–14. (<http://dx.doi.org/10.1007/s12127-009-0021-1>).