

## Kábítószer és pszichotróp anyagok meghatározása az SZTE IOI laboratóriumában

Dr. Institoris László

Szegedi Tudományegyetem Igazságügyi Orvostani Intézet

Az Intézet Toxikológiai Laboratóriumában folyó *posztmortális toxikológiai vizsgálatok* célja a halálok, illetve a halál időpontjában fennálló alkoholos, kábítószeres, pszichotróp anyagok által okozott befolyásolttság bizonyítása vagy valószínűsítése. A boncolásból származó *vér- és vizeletmintákból* elsősorban alkohol, kábítószeres és egyes pszichotróp anyagok (több benzodiazepin, tramadol, zopiclone, zolpidem) minőségi és mennyiségi meghatározása történik, a *máj*ból egyes anyagcsoportokra (benzodiazepinek, triciklusos antidepresszánsok, fenotiazinok, barbiturátok, növényvédőszeresek) vizsgálunk. Ugyanezek a meghatározások gyomortartalomról is elvégezhetők, ha felmerül az ezekkel az anyagokkal elkövetett öngyilkosság lehetősége. Egyes esetekben (pl. vízbefűltak, hosszabb idő után megtalált holttestek) megfelelő minta lehet a tüdőpréslé, a csarnokvíz, a liquor, vagy az ízületi folyadék is.

Az egyes gyógyszer és növényvédőszer csoportok májból (ritkábban vérből, vizeletből, gyomortartamból) történő meghatározását szerves oldószeres extrahálást követően vékonyréteg kromatográfiával végezzük, olyan előhívó reagenseket használva, melyek egy adott vegyületcsoportra specifikusak. A vizeletmintákból lehetőség van immunológiai gyorsesztes végzésére is, amely, ha bizonyos anyagcsoportok magasabb koncentrációban vannak jelen a vizeletben, tájékoztató jellegű lehet a további vizsgálatok irányára szempontjából.

Az *élő személytől származó* minták zöme rendőrségi megkeresésre érkezik a laboratóriumba, amelyekből alkohol, kábítószer és több pszichotróp anyag minőségi és mennyiségi meghatározását végezzük. Hasonló céllal küldenek mintákat vállalatoktól, klinikákról, de a vizsgálatokat

magánszemély is kérheti. A rendőrség, a vállalatok és magánszemélyek jogszabályban meghatározott díjat fizetnek a meghatározásokért, a klinikai minták vizsgálatát az OEP finanszírozza.

Az *alkohol* mennyiségi meghatározása GC-FID (gázkromatográf, láng ionizációs detektorral) felhasználásával, ún. „head space” technikával történik. A minta adott mennyiségét küvettákba pipettázzuk, belső standardot (n-propanol) adunk hozzá, majd a küvettákat légmentesen lezárjuk. Az ezt követő 15 perces, 70°C-on történő inkubálás során egyensúly alakul ki a gőztér és a folyadék fázis alkohol koncentrációja között. Az injektálás a minta gőzteréből egyidejűleg két, különböző polaritású oszlopra történik. Az anyagok az oszlopokon polaritásuk szerint szétválnak, és a detektorban a retenciós idejüknek megfelelő helyen jeleket (peak-ek) képeznek. A retenciós idő az anyagra jellemző állandó, a peak-ek alatti terület pedig az anyagok mennyiségével (koncentráció) arányos.

A *kábítószer*ek és *pszichotróp anyagok* meghatározását, a megfelelő minta-előkészítések után, GC-MS-sel (gázkromatográf + tömegspektrográf) végezzük. Mivel az egyes anyagcsoportok fizikai-kémiai és kromatográfiás sajátosságai jelentősen különböznek, eltérő izolálási módszereket, kromatográfiás és detektálási körülményeket kell alkalmaznunk.

Az *amfetaminokat* 0,2 ml vér-, vizelet-, nyálmintából határozzuk meg úgy, hogy a belső standardok (deuterált analógok) és puffer hozzáadása után derivatizáló reagenst (HFBA – heptafluor-vajsav) tartalmazó toluollal extraháljuk, majd a GC-re a toluolos fázisból injektálunk. A tömegspektrografiás méréshez EI (elektron-ionizációs) ionforrást használunk.

Az *egyéb kábítószer*ek, a *tramadol*, a *zopiclone*, a *zolpidem* és a *benzodiazepinek* méréséhez a minta előkészítés egy adott pontig megegyező. 1 ml vér-, vizelet- vagy nyálmintához puffert és belső standard keveréket (deuterált analógok) adunk, majd a mintát buti l-acetáttal extraháljuk. A butilacetátos fázist sűrített levegővel bepároljuk, a maradékot aceto-nitrilben oldjuk, és három részre osztjuk. Az első részletet MSTFA-val (trimetilszilil-trifluorecetsav-anhidrid), a másik kettőt MTBSTFA-val (t-butil-dimetilszilil-trifluorecetsav-anhidrid) derivatizáljuk. Az első részletből a kábítószereket, a tramadolt, a zolpidemet és a benzodiazepinek egy részét, a másodikból a THC-t és metabolitjait határozzuk meg, EI ionforrást alkalmazva. A harmadik részletet (benzo-diazepinek) más kolonnán, kémiai ionizációs ionforrást (CI) használva mérjük, ami egyes anyagok esetében akár 1 nagyságrenddel nagyobb érzékenységet jelent, mint az EI.



1. táblázat. A Toxikológiai Laboratóriumban vizsgálatra kerülő kábítószerek, pszichotróp anyagok, és metabolitjaik mennyiségi meghatározási határértékei

Anyag	Határérték (ng/ml)		Lin. tartomány (ng/ml)	
	Vér	Vizelet	Vér	Vizelet
<b>AMFETAMINOK</b>				
Amfetamin	20	20	20 - 1000	20 - 1000
Metamfetamin	20	20	20 - 1000	20 - 1000
MDA	20	20	20 - 1000	20 - 1000
MDMA	20	20	20 - 1000	20 - 1000
MDEA	20	20	20 - 1000	20 - 1000
<b>ÓPIÁTOK</b>	<b>Vér</b>	<b>Vizelet</b>	<b>Vér</b>	<b>Vizelet</b>
Morfin	10	10	10 - 500	50 - 1000
Acetil-morfin	10	10	10 - 1000	10 - 1000
Kodein	10	10	10 - 1000	10 - 1000
Metadon	10	50	10 - 1000	50 - 1000
<b>THC-SZÁRMAZÉKOK</b>	<b>Vér</b>	<b>Vizelet</b>	<b>Vér</b>	<b>Vizelet</b>
THC	2		2 - 100	
THC-OH	5	5	5 - 100	5 - 100
THC-COOH	5	5	5 - 500	5 - 500
<b>EGYÉB KÁBÍTÓSZ.</b>	<b>Vér</b>	<b>Vizelet</b>	<b>Vér</b>	<b>Vizelet</b>
Kokain	10	10	10 - 500	10 - 1000
Benzoil-ekgonin	25	25	25 - 625	25 - 625
Ketamin	25	25	25 - 750	25 - 750
<b>BENZODIAZEPINEK</b>	<b>Vér</b>	<b>Vizelet</b>	<b>Vér</b>	<b>Vizelet</b>
Clonazepam	10	10	10 - 500	10 - 1000
7-amino-clonazepam	10	10	10 - 500	10 - 1000
Diazepam	20	20	20 - 2000	20 - 2000
Flunitrazepam	2	2	2 - 200	2 - 200
Midazolam	20	50	20 - 1000	50 - 2000
Nitrazepam	10	10	10 - 500	10 - 1000
Nordiazepam	25	10	25 - 1000	10 - 1000
Oxazepam	50	50	50 - 1250	125 - 1250
Temazepam	20	50	20 - 2000	50 - 1500
Alprazolam	10	10	10 - 500	10 - 500
Zolpidem	20	20	20 - 1000	20 - 2000
Zopiclone	20	20	20 - 1000	20 - 1000
Tramadol	12,5	12,5	12,5 - 250	12,5 - 500

Mivel a kokain egyik fő metabolitja, a *benzoil-ekgonin* butil-acetáttal a vizes fázisból (kiindulási minta) nem rázható ki, a butil-acetátos extrakciót követően a vizes fázist diklórmetánnal extraháljuk, bepároljuk, a maradékot acetonitrilben oldva MSTFA-val derivatizáljuk, majd EI ionforrást alkalmazva mérjük.

A gázkromatográfias elválasztást követő tömegspektrográfias detektálás lehetőséget nyújt az anyagok azonosítására (az Rt érték és a tömegspektrum alapján), valamint kvantitatív meghatározására (egy kiválasztott ion csúcsmagassága vagy görbe alatti területe alapján).

A vizsgálatokhoz használt belső standardok (deuterált analógok) egyrészt korrigálják a mintaelőkészítés során jelentkező veszteségeket, másrészt egy adott futtatás során pontos Rt meghatározást tesznek lehetővé.

Azt, hogy az egyes komponensek, illetve főbb metabolitjaik a szerek fogyasztását követően átlagosan mennyi ideig mutathatók ki a vizeletből, a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat: Egyes kábítószeres és benzodiazepinek vizeletből való kimutathatóságának időtartama

Komponensek és metabolitjaik	Eseti használat	Gyakori használat	Krónikus használat
Amfetaminok	1-3 nap	2-6 nap	Néhány hét
Kokain	12-14 óra	1-4 nap	Néhány hét
Morfin	12-48 óra	2-6 nap	Néhány hét
Kodein	1-3 nap	2-5 nap	Néhány hét
Kannabisz	2-5 nap	4-14 nap	2-3 hónap
Methadon	1-4 nap	2-10 nap	Néhány hét
Benzodiazepinek	2-5 nap	4-14 nap	1 hónap

Ezek az időtartamok a vér esetében rövidebbek. A keringésbe jutott THC például a vérben lévő észterázok hatására néhány óra alatt hidrox-, majd karboxi-származékká metabolizálódik. A heroin metabolizmusa hasonlóan gyors: néhány óra alatt a teljes mennyiség 6-acetilmorfinná majd egy lassúbb dezacetilezési folyamat során morfinná alakul. Bár a kokain az előbbieknél hosszabb idő alatt alakul át, fő metabolitjai a benzoil-ekgonin és az ekgonin-metilészter mind a vérből, mind a vizeletből magasabb koncentrációban és hosszabb ideig detektálhatóak. A benzodiazepinek farmakokinetikája, így az anyamolekulák és metabolitjaik meghatározhatóságának időtartama is jelentősen különbözik (1. Pharmindex).

Bár számos próbálkozás történt arra, hogy az alkoholhoz hasonlóan korrelációt találjanak a kábítószeres és pszichotróp anyagok által okozott befolyásoltság és vér- illetve vizelet-koncentrációjuk között, ez az összefüggés még nem egyértelmű. Ennek következtében a legtöbb esetben csak a fogyasztás ténye igazolható, a befolyásoltságot legfeljebb csak valószínűsíteni lehet.



Az elmúlt évben a megyéből rendőrségi megkeresésre 263 esetet vizsgáltunk, közülük 42 fő (16%) 18 éven aluli volt (3. táblázat). A 18 év alatti és feletti korcsoportok eredményeit összehasonlítva látható, hogy az előbbiben magasabb a negatív minták aránya, illetve ebben a csoportban politoxikománia (két vagy több kábítószer, illetve kábítószer és benzodiazepin együttes alkalmazása) nem fordult elő. A korábbi vizsgálatok eredményeivel és irodalmi adatokkal megegyezően mindkét csoportban leggyakoribb a marihuána fogyasztás, ezt az amfetaminok, mint tipikus disco-drogok követik. Bár a 18 év alatti esetszám alacsony, úgy tűnik, hogy a keményebb drogok (ópiátok, kokain, methadon) használata, illetve a politoxikománia ebben a korcsoportban még nem jellemző. Mivel a THC-hez vagy amfetaminokhoz való hozzászokás jelentősen növeli a keményebb drogok kipróbálásának kockázatát, a megelőzés jelentős lépése a hozzászokás megakadályozása. Éppen ezért, ha fiataloknál felmerül a rendszeres kábítószer használat lehetősége, célszerű erről megbizonyosodni és addiktológiában jártas szakember segítségét kérni. Az, hogy valaki csak 1–2 alkalommal vagy rendszeresen használt kábítószerrel, egy 1–2 nap különbséggel levett vizelet- vagy vérminta párból meghatározható. A vizsgálat magánszemélyként (szülő kérésére), illetve szakorvosi beutalóval kérhető.

3. táblázat: A rendőrségtől kábítószer fogyasztás gyanújával beérkező minták (2008)

	<b>Esetszám: 263</b>	<b>18 év alatt: 42 (16%)</b>
Negatív	65 (24,7%)	16 (38,1%)
Benzodiazepin	9 (3,42 %)	3 (7,14%)
THC	108 (41,1%)	23 (54,8%)
THC + Benzodiaz.	3 (1,14 %)	
AMF	16 (6,08 %)	1 (2,38%)
AMF + Ketamin	2 (0,76%)	
Ketamin	1 (0,38 %)	
Heroin + más	10 ( 3,8%)	
Metadon + más	7 (2,66%)	
Morfin	2 (0,72%)	
Kokain	2 (0,72%)	
Politoxikománia	38 (14,4%)	