

NEMZETI KÖZSZOLGÁLATI EGYETEM
Katonai Műszaki Doktori Iskola

Dr. Mátyus Mária

**A kábítószer fogyasztás vizsgálata a Magyar Honvédség állományánál
különös tekintettel az ópiátokra**

Doktori (PhD) értekezés

Témavezető

Prof. Em. Halász László D. S. C.

.....

Budapest, 2012

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK, JELÖLÉSEK JEGYZÉKE	5
1. BEVEZETÉS	7
1.1. A kutatómunka célkitűzései	8
1.2. A témaválasztás indoklása.....	9
1.3. A tudományos probléma	9
1.4. Kutatási hipotézisek.....	11
1.5. Kutatási módszerek.....	12
2. KORUNK DROGPROBLEMATIKÁJÁNAK HAZAI ELŐZMÉNYEI	14
2.1. A drogfogyasztás története hazánkban.....	14
2.2. Drogfogyasztás alakulása a hadseregben	15
2.3. A Magyar Honvédségnél bevezetett drogszűrések rendszere 1996- 2000-ig.	16
2.4. A 2000-2005-ig eltelt időszak drogstratégiája, az eredmények statisztikai értékelése.	18
2.5. A 2005-2011-ig eltelt időszak szabályozása, az eredmények értékelése és statisztikája.....	20
2.6. Feladatok a kábítószer vizsgálatok laboratóriumi hátterének megteremtésére.....	24
2.7. A laboratóriumunk jövőjét meghatározó követelmények	26
2.8. A laboratórium működését szabályozó törvények, rendeletek, utasítások.....	28
3. MÁKFOGYASZTÁS TUDOMÁNYOS IGÉNYŰ KÉRDÉSEI.....	30
3.1. A mák kutatások kezdetei	31
3.2. Az ópiátok hatásmechanizmusa.....	34
3.3. A morfin farmakológiai hatásai.....	35
3.3.1. A morfin farmakokinetikája és farmakodinamikája.....	37
3.3.2. A Kodein szerepe az illegális ópiátok fogyasztásában	39
3.3.3. A kodein farmaodinamikája és farmakokinetikája.....	40
3.3.4. A kodein és a morfin metabolizációja és kiürülése a szervezetből	40

3.4. Morfin és kodein metabolizmusáért felelős enzimek működést szabályozó gének szerepe.....	41
4. A MÁKFOGYASZTÁS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA	43
4.1. Az első kísérletek	44
4.2. A KÍSÉRLETEK.....	46
4.2.1. Az eljárás menete	46
4.2.2. Az önkéntesek vizsgálati rendje	46
5. MÉRÉSEK	48
5.1. Vizelet előszűrő vizsgálat.....	48
5.2. A mennyiségi analitikai vizsgálatok	49
5.3. Vizelet morfin és kodein tartalmának meghatározása GC-MS mérőrendszerrel	50
5.3.1. Sztenderd és minta szükséglet, mintatárolás	51
5.3.2. Minta-előkészítés	51
5.3.3. Az analitikai eljárás [96, 97, 98].	51
5.3.4. Minta-előkészítés a vizelet 6-acetilmorfin tartalmának meghatározásához.....	52
5.3.5. A gázkromatográfiás-tömegspektrometriás meghatározás körülményei	53
5.3.6. Tömegspektrometria.....	53
5.4. Vér morfintartalmának meghatározása GC-MS, LC-MS és LC-MS-MS módszerrel.....	56
5.4.1. GC-MS eljárás	56
5.4.2. A validálás	56
5.5. LC-MS mérések.....	63
5.5.1. Az LC-MS mérés paramétereit.....	64
5.6. LC-MS/MS mérések	65
5.6.2. Az LC-MS/MS mérési paramétereinek áttekintése.....	66
5.7. A mák laboratóriumi vizsgálata	68
5.7.1. Szükséges vegyszerek és eszközök	68
5.7.2. Oldatok	69
5.7.3. Hatóanyag kivonása	69
5.7.4. Folyadékromatográfiás mérés	69
5.7.5. A kísérletben alkalmazott mák kiválasztása.....	70

6. EREDMÉNYEK	71
6.1. Vizelet AxSYM mérések	71
6.2. Vér GC-MS LC-MS mérési eredmények	75
6.3. Mák morfin tartalom mérések eredményei	78
7. PSZICHOLÓGIAI VIZSGÁLATOK	79
7.1. A pszichológiai tesztek leírása, eredménye	80
7.1.1. Digitális tachistoskop	80
7.1.2. MAWI számismétlés egyenes és fordított sorrendben	82
7.1.3. Révész-Nagy teszt	84
7.1.4. Disztributív figyelemvizsgáló teszt	86
7.1.5. Konfliktuskezelési idő	87
7.2. Statisztikai értékelés	90
7.3. Pszichológiai tesztek összegzése, eredmények értékelése:	92
8. A KUTATÓMUNKA EREDMÉNYEI	93
8.1. Drogszűrési rendszer kialakításának szükségessége és működtetésének folyamatos fejlesztésének biztosítása	93
8.2. Vizeletvizsgálatok által kapott eredmények értékelése	94
8.3. Vérben mért változások összefoglalása	97
8.4. A pszichológiai tesztek eredményeinek értékelése szerint	99
8.5. A mák vizsgálatának összefoglalása és a fotók	99
8.5.1. A mikroszkópos felvételek fényképezési módszer a következő volt.....	100
9. KÖVETKEZTETÉSEK	104
10. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK	106
11. AJÁNLÁSOK	107
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	108
FELHASZNÁLT IRODALOM	109
ÁBRÁK	HIBA! A KÖNYVJELZŐ NEM LÉTEZIK.
APPENDIX	116
SAJÁT PUBLIKÁCIÓIM	127

RÖVIDÍTÉSEK, JELÖLÉSEK JEGYZÉKE

AMP Amfetamin

APCI Atmospheric Pressure Chemical Ionization, légköri nyomáson történő kémiai ionizáció

Cut-off Egy küszöbérték, ami alatt a teszt eredménye negatív, felette pozitív

ESI Electrospray Ionisation, elektroporlasztásos ionizáció

4-FMC Flefedron

GC Gas Chromatography, Gázkromatográfia

GC-MS Gázkromatográfia tömegspektrometria kapcsolt technika

HPLC High Performance Liquid Chromatography, Nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia

Invazív, beavatkozási, mintavételi mód, ami a beteg szervezetéből, szervezetében történik pl. vérvétel, ellenkezője a non-invazív pl. nyál- vagy vizeletminta vétele

LC-MS Folyadékkromatográfia tömegspektrometria kapcsolt technika

LC-MS/MS Folyadékkromatográfia tandem tömegspektrometria kapcsolt technika

LSD Lizergsav-dietilamid

6-MAM 6-Monoacetilmorfin

MDA 3,4-Metiléndioxiamfetamin

MDEA 3,4-Metiléndioxietilamfetamin

MDMA 3,4-Metiléndioximetamfetamin

MDPV 3,4-Metiléndioxipirovaleron

4-MEC 4-Metil-N-etilkatinon

M3G Morfin-3-glükuronid

M6G Morfin-6-glükuronid

4-MMC Mefedron

MRM Multiple Reaction Monitoring, több kiválasztott termékion figyelése, sokszoros reakció monitorozás

MS/MS Tandem tömegspektrometria

m/z Tömeg/töltés, Iontömeg/töltés

NAT Nemzeti Akkreditációs Testület

PFPA Pentafluoropropionsavanhidrid

Reacti-Therm™ Heating Module: blokktermosztát

Reacti-Vap™ Evaporator: lefűjő feltét

Relatív érzékenység A mért anyag és egy vonatkoztatási anyag (belső sztenderd) jeleinek (jel nagyságainak) viszonya (hányadosa)

SIM szelektív ionkövetés/ionmonitorozás

SPE SolidPhaseExtraction , szilárd-fázisú kivonás

THC-COOH, 11 Nor- Δ^9 -THC-COOH, a Δ^9 -THC-nak a pszichoaktív metabolitja

1. Bevezetés

A drogok, pszichoaktív szerek alkalmazása az emberiséggel egyidős. Az elmúlt száz évben az egész világot átható problémává kezdett válni. A különböző földrészekre jellemző specifikumok a szállítás és az információáramlás fejlődésével kezdenek összemosódni. A pszichoaktív hatás kiváltásának vágya határozza meg a drogfogyasztás rabságába eső személyek életét, korra, nemre, felekezetre való tekintet nélkül.

A tudatmódosító szerek ön- és közveszélyessé teszik fogyasztóikat, az érintettek a pszichés és fizikai függőség kialakulása következtében a kábítószer megszerzéséért bármire képesek. A drog termelése, kereskedelme és fogyasztása a világon az egyik legnagyobb pénzforgalmat bonyolító „jövedéki adómentes iparág” komoly gazdasági tényező, politikai és társadalmi téren egyaránt. Igen jelentős teher a társadalmak számára a drogfogyasztás elleni programokra fordított erőfeszítések végrehajtása és az ezzel járó költségek előteremtése, az erre költött pénz és az ezzel foglalkozó kormányzati erők szintén jelentős energiákat köt le [1]. Súlyos teher a drog fogyasztása következtében kialakuló megbetegedések kezelése is. A helyzetet súlyosbítja, hogy a legtöbb kábítószerrel viszonylag egyszerű eljárással állítják elő, nélkülözve a komolyabb laboratóriumi felszerelést, tisztítást és minőségi ellenőrzést. Az így készült drogok korántsem a gyógyszergyári körülmények között előállított anyagok, melyeknek ez által nem csak a hatóanyagai veszélyesek, hanem – a tisztítatlan minőségű termékben megjelenő – számos gyártásközi termék (un.: szennyezőanyagok) is. A szakirodalomban nem ritka azoknak a közléseknek a száma amelyekben a drogfogyasztó halálát a kábítószerben lévő toxikus szennyező anyag okozta [2-3]. Sok esetben az által is fokozódik a veszély, hogy az utcán árult, vagy az interneten vásárolt drog nem is azt a vegyületet tartalmazta, amit a csomagoláson feltüntettek.

Mint ahogy a civil életben is ismert a drogfogyasztás problémája, úgy a világ bármely hadseregében, így a hazai fegyveres testületek tagjainál is fennáll a fogyasztás veszélye. Ezért kiemelt jelentőséggel bír az állomány folyamatos és fokozott ellenőrzése, hogy még korai stádiumában megállítsuk, illetve csírájában elfojtsuk az ezzel kapcsolatos gyanús tevékenységet és megőrizzük hadseregünk „drogmentességét”.

1.1. A kutatómunka célkitűzései

Értekezésem első részében a Magyar Honvédség állományánál 1996-óta végzett drogellenőrző programok, szabályozók eredményeit vizsgáltam, értékeltem. Elemeztem azokat az okokat, jelenségeket, amelyek a változásokat kiváltották, befolyásolták.

A kapott eredmények alapján a továbbiakban célom kidolgozni azokat az eljárásokat, amelyekkel eredményesen lehet működtetni, a kor igényeinek megfelelően folyamatosan fejleszteni a drogszűrés laboratóriumi rendszerét.

A második részben a tapasztalatainknak megfelelően - egy az addigi ismeretek szerint nem magyarázható jelenséget kutatva - az előszűrésen nagy számban jelentkező ópiát pozitivitás okának vizsgálatával foglalkozom. Vizsgálom az étkezési mákfogyasztás hatását a pozitív esetek kialakulására, valamint azt, hogy van-e lehetőség a drogfogyasztástól történő objektív elkülönítésére. A bizonyítási eljárás során ez az egyik legkiemeltebb jelentőséggel bíró, legspecifikusabb feladat, hiszen egyrészt az étkezési mákot tartalmazó ételek fogyasztásának szokása a hazai lakosság körében nagy hagyománnyal rendelkezik, másrészt, a droghasználók körében is gyakori az illegális mák-főzetek (a „kompót”) droghatás érdekében történő alkalmazása [4]. A feladatot nehezíti azon gyógyszerek nagy száma is, amelyek természetes ópiát alkaloidokat tartalmaznak terápiás hatásuk kifejtése érdekében [5], így a kialakított elkülönítő diagnosztika szerepe ezzel is bővül.

Az alapfeladat a vizelet, a vér és a mák ópiát tartalmának mérésére alkalmas eljárások kidolgozása, validálása és a hétköznapi munkánk közben történő alkalmazása a személyi állomány drogfertőzöttségének ellenőrzésére.

Nagyműszeres analitikával vizsgálom, hogy mákos étel fogyasztása után a vérben mérhető mennyiségben lesz-e a morfin és metabolitjai.

Fontos bizonyosságot szerezni arról, hogy a mérhető morfin értékeknek van-e tudatmódosító hatása, milyen mértékű, meddig tart.

Célom volt kideríteni, hogy az egyénre genetikusan jellemző UGT2B7, CYP3A4, CYP2C8, UGT1A1, CYP2D6 enzimrendszer működése hogyan befolyásolja a mákfogyasztás hatására bekövetkező élettani változásokat.

1.2. A témaválasztás indoklása

A klasszikus kábítószeres fogyasztása Magyarországon a nyugati társadalmakhoz képest mintegy harminc évvel később terjedt el [6]. Az ebből eredő előnyünket a társadalmi körülmények változásával sajnos egyre gyorsabban elveszítjük [7].

Az 1990-es évek közepére láthatóvá vált, hogy változtatni kell az addig alkalmazott hazai drogstratégián [8, 9], hatékony megelőző tevékenységet kell kiépíteni és a megfelelő szankcionálást bevezetni [10, 11].

A Magyar Honvédség (MH) számára is fontos volt megkezdeni az ellenőrzést. Az átalakulóban levő hadsereg az állományt egyre több korlátozó tényező mellett tudta foglalkoztatni. A kiképzési idő lerövidült, de az erre a célra kiutalt források lecsökkentek. Az új szabályozók miatt a katona munkaideje lecsökkent, ráadásul csak meghatározott, szorosan vett katonai feladatokra lehetett a katonát kötelezni. A megnövekedett szabadidő eltöltését a vezetésnek nem volt módja szabályozni, így a laktanyakapun belül unatkozó katonák az akkor megjelenő drogokat, mint újdonságot egyre nagyobb számban kezdték kipróbálni [12, 13]. A vezetés felismerte a veszélyt és megkezdte kiépíteni a drog prevenció rendszerét, megteremteni annak jogi hátterét, és létrehozni egy akkreditált kábítószer vizsgálatokat végző laboratóriumot, [14]. ami az egész drogmegelőző rendszer hatékonyságát méri és bizonyítja, valamint segít az új irányelvek kialakításában [15, 16]. Az 1996 óta különböző módszerekkel végrehajtott előszűrések eredményei közül a nagyszámú ópiát pozitívítás vetette fel a legtöbb kérdést a valódi drogfogyasztás vagy mák tartalmú ételek fogyasztásának elkülönítése tekintetében [17].

1.3. A tudományos probléma

A Magyar Honvédség állományánál a drogfogyasztás ugyan úgy lehetséges, mint a civil lakosság körében [12]. A drogfogyasztás visszaélésével veszélyeztetett korosztály nagyobb arányban található a fegyveres testületeknél, mint a civil szférában. Az otthonról hozott szokások, a sokszor szokatlan, nehezen elviselhető kényszerű fegyelem, a rövid pihenők, a nem mindig tervezhető jövő, a feldolgozatlan kudarcok, az időnként átélt életveszély a droghasználatra fogékony személyekben megteremtik a tudatmódosító szerek fogyasztásának vágyát [13]. A régi, és „jól ismert” etilalkohol

[18] helyett új élmények keresése érdekében kerítenek sort a különböző drogok kipróbálására.

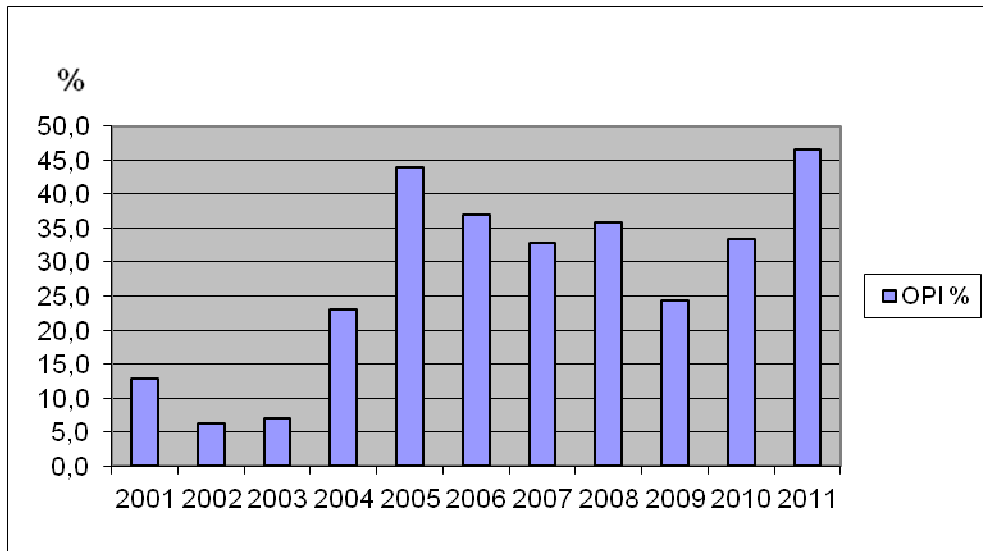
Munkám során részt vettem a kémiai ellenőrző rendszer kiépítésében, amelynek felépítését az alábbiakban tagolom.

Sikerült tehát kialakítanom egy drogfogyasztást megelőző stratégiát, továbbá az ezzel együtt kidolgozott monitoring rendszerrel figyelni a stratégia hatékonyságát. A mérési eredmények elemzése alapján – ahol az szükségesnek mutatkozott - módosítanom kellett az eljárások rendjét („*feed-back system*”), és az elsősorban vizsgált vegyületek csoportjával egyidejűleg, követnem kellett a változó szokásokat is [19, 20].

A minták vizsgálati számának növekedésével párhuzamosan jelentős ópiát pozitivitás növekedést találtam, amelyeket statisztikailag is elemeztem. A vizeletminták ópiát pozitivitás növekedését az 1. táblázat adatai és az 1. ábra igen szemléletesen mutatják. Az 1. táblázat adatai szerint a vizsgálati évek előrehaladtával a THC, amfetaminok, LSD és a kokain pozitivitási adatai egy enyhe növekedés után meredek csökkenésbe mennek át. Az ópiátok esetében a görbék alakulása ellentétes, azaz évente az összes előszűrésen pozitív minta közel 50%-a ópiát pozitív.

ÉV	THC	ÓPIÁT	AMFET.	LSD	KOKAIN
2001	111	18	9	2	0
2002	234	16	2	0	0
2003	465	38	37	0	0
2004	238	81	32	0	0
2005	58	58	16	0	0
2006	47	37	16	0	0
2007	43	25	8	0	0
2008	48	28	2	0	0
2009	56	19	3	0	0
2010	21	11	1	0	0
2011	17	20	5	0	1

1. táblázat: A 2001 és 2011 között vizsgált előszűrésen pozitív esetek hatóanyagokénti megoszlása látható. (éves kutatási jelentések adatai)



1. ábra. Az oszlop diagramon látható, hogy az elmúlt hat évben az előszűrésen pozitív minták 25-45%-a ópiát pozitivitást mutatott.

A viszonylag nagyszámban mért ópiát pozitívítás értékelési rendszerét úgy alakítottam ki, hogy a megfelelő biztonsággal működő megerősítő („*konfirmációs*”), differenciáldiagnosztikai vizsgálatainkkal megakadályozzuk a mákos étel elfogyasztása miatt gyanúba keveredett személyek szankcionálását, mindamelllett kellő hatékonysággal biztosítani tudjuk a valódi drogfogyasztó kiemelését a fegyveres testületekből [16].

1.4. Kutatási hipotézisek

A drogfogyasztás vizsgálatára a Magyar Honvédségnél kialakított rendszer működőképességének fenntartása érdekében a kor kihívásainak megfelelően értő módon kell a fejlesztéseket létrehozni, a szükséges mértékben bővíteni a vizsgálandó vegyületek körét, új módszerekkel a vizsgálandó mátrixok (vér, nyál, haj) által nyújtott előnyöket (időablak megnövekedése, pontosabb értékelési módszerek) kihasználva a műszerpark fejlesztésével a vizsgálati időt lerövidítve hajtsuk végre szűrővizsgálatainkat, mivel ennek hiányában elveszítjük a drogprevencióban elért eredményeinket.

- A mák az emésztő rendszeren lassan halad végig (átlagosan 24 óra) mely időtartam során folyamatosan szívódnak fel az ópiátok, melyek a vérben mérhető

koncentrációban található meg, mivel megjelennek a vizeletben is, fontos, hogy milyen mértékben és milyen hosszan mérhető.

- A vizeletben cut-off feletti értékeket mérünk, felvetve a drogfogyasztás gyanúját is.
- A megfelelő algoritmus kialakításával a mákfogyasztás a drogfogyasztástól elkülöníthető.
- A vérben mérhető morfin tudatmódosító hatást vált ki, melyet pszichológiai tesztekkel vizsgálunk.
- A mák morfin tartalmát ellenőrizve bizonyítható az ópiát eredete.
- A mákszemek mikroszkópos vizsgálatával és mosásával bizonyítható, hogy az ópiát nem más, mint a felszínére tapadt gyanta.

1.5. Kutatási módszerek

Kutatásom során alapvető szempont volt a tudományos megalapozottság, rendszerszemléletű megközelítés és a saját következtetések levonása. Kutatásaimhoz átnéztem az idevágó hazai és nemzetközi irodalmat. A témakörben rendszeresen publikáltam és a hazai konferenciákon az elért eredményekről előadásokat tartottam. Állandó kapcsolatban voltam és folyamatosan konzultáltam a téma hazai szaktekinetelyeivel. A témával kapcsolatos konzultációk és tapasztalatcserék eredményeit felhasználtam, megerősítettem, tovább fejlesztettem.

Dolgozatomban két egymástól jelentősen eltérő kérdéscsoportot vizsgállok meg:

1. Az első kérdéscsoportban – a drogfogyasztás alakulásának irodalmi adatait vizsgálom a Magyar Honvédségnél. Ehhez a témához kapcsolódva az elmúlt években számos értékes dolgozat, elemzés készült [12, 13]. Ezekben a dolgozatokban a szerzők elsősorban azokat a kérdéseket taglalják, hogy vajon a drogfogyasztás milyen mértékben érinti az állományt? Milyen típusú drogterjesztési módszereket alkalmaznak az érintett személyek? Valamint, mi volt a drogfogyasztásra csábító domináns motiváció? Illetve milyen érdekek befolyásolják és tartják a kérdést napirenden [20]. A megjelent tudományos munkákban értékelik a drogfogyasztás ellen kidolgozott stratégiákat, statisztikai elemzésekkel bizonyítják a megelőzés eredményességét, szükségességét [21].

A Toxikológiai Kutató Osztályon az elmúlt tizenöt évben végzett vizsgálataimból következik, a laboratóriumi mérések eredményeinek értékelése, továbbá azok statisztikai elemzése, melyek ismertetése adja dolgozatom első részének alapját [22].

2. A második kérdéskör, az első vizsgálata kapcsán került látótérbe, nevezetesen a mákfogyasztás szerepe a drogvizsgálatok előszűréseinél mért ópiát pozitivitásban [17].

Az egyszerűnek tűnő választ irodalmi kutatásaimmal, a hazai toxikológiával foglalkozó szakembereknek feltett kérdésekkel igyekeztem megoldani. A begyűjtött információk alapján egyre több megoldatlan kérdés merült fel, melynek megválaszolása az élettan, a kísérletes orvostudomány, az analitika, a pszichológia a genetika területeit is érinti.

Fontos szerepet játszik még a minőségbiztosításban való jártasság megszerzése, hiszen vizsgálataim eredményei alapján pozitivitás esetén a törvény teljes szigorával torolja meg a drogfogyasztást [23].

Kutatásaimat induktív módszerrel kezdtem és a megfigyelt jelenségeket értelmezve, az adatokat begyűjtve statisztikai elemzésekkel alátámasztva majd a kapott eredményeket deduktív módszerrel is igazolva a megszerzett ismereteket szintetizálva hozom meg következtetéseimet állítom fel hipotéziseimet és a felmerült problémák megoldása alapján teszem meg javaslataimat. A felvetett kérdések aktualitásai jellegüknél fogva folyamatosan fennállnak és a hazánkban a drogfogyasztási trendekben bekövetkező változások, a megjelenő új vegyületek, az új jogszabályok miatt ez a kutató munka a jövőben is kiemelt fontossággal bír.

A tudományos eredményeimről fontosnak, sőt szükségesnek tartom a drogprevenció más területein dolgozó szakmai műhelyek részére is megfelelő tájékoztatást nyújtani, hogy a tudományos, szakmai együttműködés során az eddig elért eredmények megtarthatókká, illetve továbbfejleszhetőkké váljanak.

2. Korunk drogproblematikájának hazai előzményei

2.1. A drogfogyasztás története hazánkban

Magyarországon a kábítószerekkel történő visszaélésről először egy 1929-ből származó tanulmány számol be [24]. Az első világháború utáni idők legtipikusabb jelenségeként említi a kokain megjelenését, amely elsősorban Budapestre korlátozódott, és a fogyasztók főleg pincérek, éjszakai életet élő, excentrikus életmódot folytató emberek (művészek, írók, újságírók, illetve rendőri felügyelet alatt álló lányok) voltak [25]. A vizsgálatok később igazolták, hogy a magasabb társadalmi osztályok is kivették részüket az új élmények kipróbálásából, sőt a morfiummal történő visszaélések is megjelentek (orvosok, gyógyszerészek, nővérek). A terjedés gyorsaságára jellemző, hogy Budapest öt ideggyógyintézetében készült statisztika szerint az ápoltak közül 1912-1914-ben 0,26% volt kokainista és morfinista. 1915-1918 között megnőtt az arányuk 0,54%-ra. A háború után 1918-1923 között 1,23%, 1924-ben pedig már a betegek 2-5%-a volt rabja ezeknek a szereknek. Köztük a legtöbb orvos és gyógyszerész volt [24]. A második világháború után kismértékben romlott a helyzet, de még mindig nem érte el a társadalmi probléma szintjét, ezért elegendő volt a rendészeti beavatkozások alkalmazni.

Lényeges változás a '60 évek közepétől volt érzékelhető. A „vietnami háború” és a '68-as diáklázadások hatása az amerikai és a nyugat-európai fiatalokra, illetve ezek befolyása a hazai ifjúságra voltak azok a tényezők melyek deviáns magatartásuk kialakulásában jelentős szerepet kaptak. Ekkor érte el Magyarországon a kábítószer-probléma azt a szintet, hogy a tranzit szállítmányokból a helyi forgalmazás is egyre nagyobb teret nyert.

1969-ben észlelték az első droghalálesetet és az első rendőri jelentések is ekkor készültek.

A hetvenes évek elején jutott el hazánkba az Egyesült Államokból indult kábítószer-hullám (hippi korszak), de a kábítószer-fogyasztás még mindig kizárólag fővárosi jelenség volt és a bűnözésre sem volt számottevő hatása [26].

A hetvenes évek közepétől kezdett vidéken is terjedni a drogokkal történő visszaélés, és ezzel egy időben tömegessé vált a fiatalok körében is a kábítószer-fogyasztás. Ebben az

időszakban főleg nyugtatókat, altatókat, serkentő hatású gyógyszereket kombináltak alkohollal. A nyolcvanas évek elejétől az abúzus egyre gyorsabban terjedt, csökkent a visszaélők életkora, ráadásul ekkor már csaknem bármilyen kábítószerhez hozzá lehetett jutni. 1986-tól elkezdődött a házi mákkészítmények rendszeres fogyasztása, emellett a kemény drogok iránti igény is megjelent melynek egyértelmű jelei illegális előállításra történő kísérletek voltak és az illegális forgalom is éledezett. Ekkor vált nyilvánvalóvá, hogy a kábítószer-probléma és a bűnözés hazánkban is összekapcsolódik [27]. A rendszerváltás után kezdődött új szakaszban a kábítószer-bűnözés súlyosabb formáit kivéve a kábítószer-probléma minden olyan jelensége megtalálható, amely Nyugat-Európában is [28].

A határok megnyitásával, az utasforgalom megnövekedésével a valódi drogok is megjelentek a hazai piacon. Sajnos a „tranzit ország” címet a rendszeres használók és kipróbálók számának növekedésével alig több mint tíz év alatt elveszítettük, és mi is „célországgá” váltunk [29, 30]. Ennek az okait öt pontban foglalhatjuk össze: 1.) Magyarország földrajzi helyzete (Balkán route kialakulása), 2.) a délszláv háború miatt a magyarországi útvonalak felértékelődése, 3.) nyugat felé a határok szabad átjárhatósága, 4.) a magyar fizetőeszköz (forint) konvertálhatósága (adóztatlan profit azonnali kivihetősége és ezáltal, fekete-pénz mosása), 5.) a hazai társadalmi átrendeződés (munkanélküliség, deviáns szubkultúrák felerősödése) [31, 32]. .

2.2. Drogfogyasztás alakulása a hadseregben

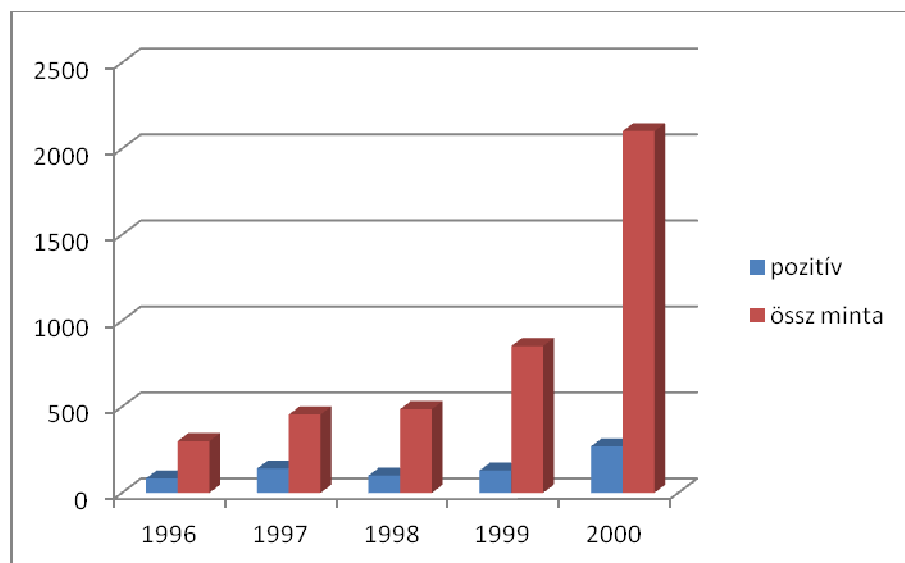
A kilencvenes években a Magyar Honvédség személyi állománya hivatásos- és sorállományból állt. A megszokott életteréből kiemelt fiatal emberek, a sorállomány számára az összezártság, a rövid eltávozási lehetőségek, a látszólag céltalanul eltöltött idő, a kíváncsiság megteremtette a civil életből hozott drogfogyasztási ismeretek és tapasztalatok egymás között történő terjesztését, átadását. Az ebben az időszakban a honvédségnél megkezdett szervezeti átalakítások a katonák idejének és munkájának új elveken történő alkalmazása miatt egyre kevésbé volt lehetőség az állományban töltött idő teljes kitöltésére. A megváltozott foglalkoztatási lehetőségek miatt a laktanyakapun belül a sorállomány unatkozott és saját „szórakoztatására” kezdett érdeklődni a drogok iránt. A vezetés felfigyelt a katonák viselkedésében bekövetkező változásokra és az

okok felderítése során felmerült gyanú alapján 1996-ban megkezdte a drogvizsgálatok megszervezését [33].

2.3. A Magyar Honvédségnél bevezetett drogszűrések rendszere 1996-2000-ig.

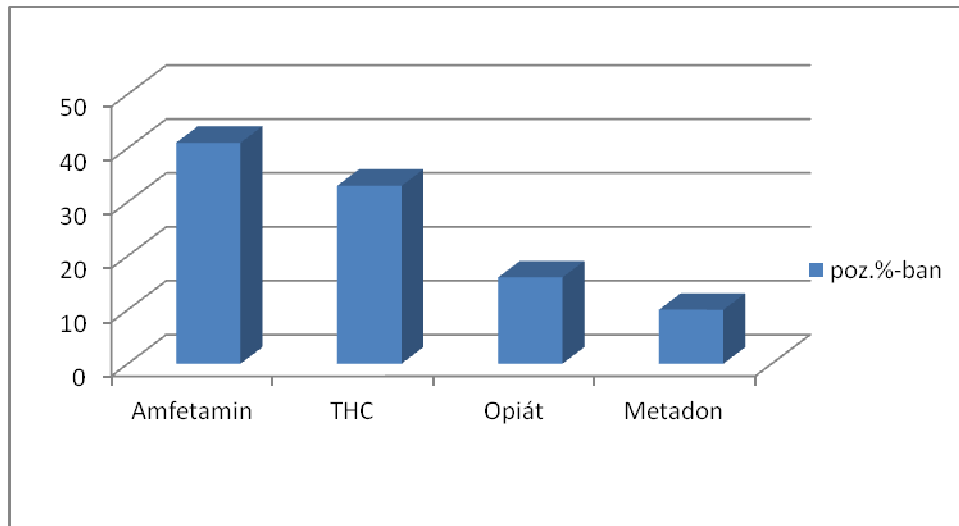
Az első lépést a Magyar Honvédség akkori struktúrájában a csapattagokat egészségügyi feladatait ellátó Egészségvédelmi Intézet pszichológusai tették. Név nélkül kitöltendő pszichológiai tesztekkel és kérdőívekkel mérték fel az állomány egy randomszerűen kiválasztott részénél a kábítószer fertőzöttséget. A vizsgált személyek mintegy 50-70%-a tisztában volt a kábítószer fajtáival, alaptulajdonságaival, fogyasztásuk hatásaival. A drogok előzetes kipróbálásáról csak 10-30% számolt be [12,13]. A következő vizsgálatok során a kérdőívek kitöltése mellett vizeletmintát is vettek. A meglepő az volt, hogy nem azok a katonák adtak pozitív mintát, akik a kérdőíveken az életük során történt drogkipróbálásról beszámoltak, hanem azok, akik tagadták azt.

A név nélküli, randomszerű szűrővizsgálatok meglehetősen sok pozitív eredményt hoztak, (30%) (2. ábra) melynek láttán egyértelművé vált a kábítószer ellenes utasítások, törvények kidolgozásának [34] és ezzel együtt a fogyasztást ellenőrző rendszer kialakításának fontossága. Alapvető szerepet kapott a prevenció az állomány felvilágosításában [35] és a kábítószer fogyasztás következményeinek tudatosításában.



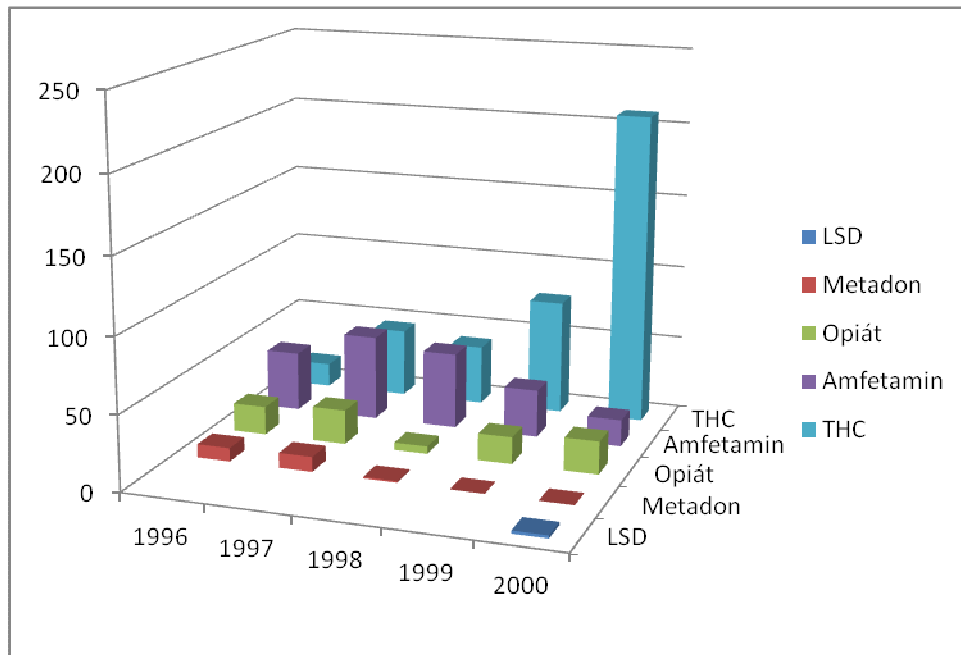
2. ábra. Az első mérésorozatok során mért összes és pozitív minták száma. (db)

Az immunkromatográfias gyorsesztekkel végzett vizsgálatok eredményeit összehasonlítva az ország többi drogvizsgálatokat végző laboratóriumainak méréseivel megfelelő tájékoztatást kaptunk az azokban az években leggyakrabban alkalmazott szerek mennyiségére és gyakoriságára vonatkozóan. (3. ábra)



3.ábra. A 1996-2000 között pozitívnak mért minták kábítószer fajtánkénti százalékos megoszlása Magyar Honvédségnél

Érdekes megemlíteni, hogy ebben az időszakban az országos adatok között is szerepelt a Methadon a használt drogok között, valószínűleg részben azért mert a gyógyszerhez sokkal könnyebb volt hozzájutni mint az egyéb kábítószerhez, részben pedig azért mert egy hollandiából kiinduló terápiás-leszoktató rendszer során, – amit „Metadon-programnak” neveztek – az országba sok Metadon érkezett gyógyító céllal. A terápiás rendszer számos visszaélésre adott lehetőséget amit az addikt személyek ki is használtak. A metadon terápiát a heroin függő betegek kezelésére alkalmazták, de minthogy hazánkban ma rendkívüli mértékben visszaszorult a heroin fogyasztása, ezért ma virtuálisan kevesebb a methadonnal történő visszaélés. A kábítószerpiac „fejlődésével” elérhetővé váltak az illegális tudatmódosító szerek, egyre kevésbé kellett a fogyasztóknak a gyógyszerek törvényes vagy törvénytelen beszerzésével bajlódniuk, „a recept-hamisítások kora” a rendszerváltozással és a valódi drogok megjelenésével lezárult.



4. ábra. Az 1996-tól – 2000-ig terjedő időszak országos drogvizsgálati esetszámai az Országos Igazságügyi Toxikológiai Intézet és a Budapesti Szakértői Kutató Intézet statisztikája szerint.

2.4. A 2000-2005-ig eltelt időszak drogstratégiája, az eredmények statisztikai értékelése.

Az ellenőrzőrendszer kialakításához szükséges elővizsgálatok kapcsán a program keretében az ország különböző régióiban megvizsgáltuk a katonák által fogyasztott alap kábítószer típusokat és a fogyasztás gyakoriságát. (4. ábra) Az eredmények egyértelműen bizonyították, hogy a katonák drogoznak és ez ellen azonnal meg kell hozni a szükséges jogi intézkedéseket és megteremteni azok betartását ellenőrző rendszer technikai feltételeit [34, 35, 36].

A 2001-ben végzett drogszűrések adatait lakhely szerinti csoportosításban ábrázoltam (5. ábra). Fontos megjegyezni, hogy kiemelkedően magas a budapesti pozitivitási arány. Az ország nyugati része, különösen a nyugati és a déli határ mentén magas és jellegzetes pozitivitási rátát jelez, a keleti országrészen az ópiát pozitív minták jelentős számban találhatóak.

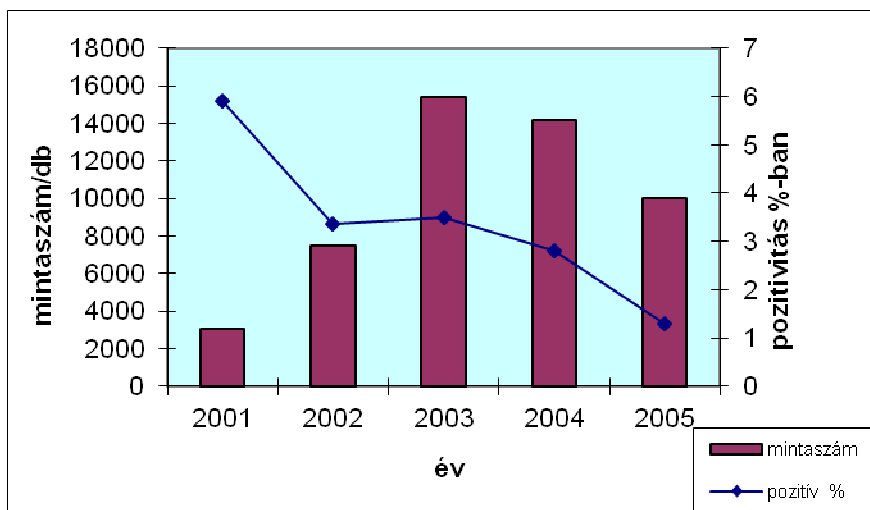


5. ábra. A 2001-ben kutatási céllal név nélkül levett vizeletminták (2089db) pozitivitási aránya összesítve és Magyarország megyéire vonatkoztatva

A szűrővizsgálatok gyakoriságának növelésével, és a vizsgált mintaszám emelésével egyértelműen látható volt, hogy a pozitív aránya csökkent ugyan, de a kívánt mértéket meg sem közelítette. A Magyar Honvédség állományának drog fertőzöttségi mutatóinak további csökkentésére az egyik kézenfekvő megoldás az volt, hogy a felvételre kerülő állomány szűrését megkezdjük, a másik pedig az, hogy a bennlévők éves egészségügyi szűrővizsgálatát kiegészítettük a drogvizsgálattal is [34].

Az alakulatoktól rendszeresen hoztunk a kutatási céllal no-name módon vett mintákat és ugyan azokba a laktanyákba is vissza, visszatértünk. A mérések azt a meglepő eredményt hozták, hogy ahol már jártunk, ott a rendszeres drogfogyasztók – letudva az ellenőrzés veszélyét – kevesebben, de ismételten fogyasztották a tiltott szereket. Csak a harmadik látogatásnál volt mérhető jelentős pozitív arány-csökkenés. Ez az eredmény azonban az ellenőrzések ritkulásával újra annulálódott és újra megemelkedett a pozitív aránya.

Az új rendeletek és a „zéró tolerancia” elvének bevezetése valamint a sorkatonai szolgálat megszüntetése és ezzel együtt a szerződéses állomány munkába állítása hozta meg a valóban jelentős eredményeket [36]. (6. ábra)



6. ábra. A tárgyalt időszakban végzett vizsgálatok eredményeinek statisztikai elemzése, melyben látható a vizsgált minták számának emelkedése, változása valamint a pozitivitás %-os arányának folyamatos csökkenése.

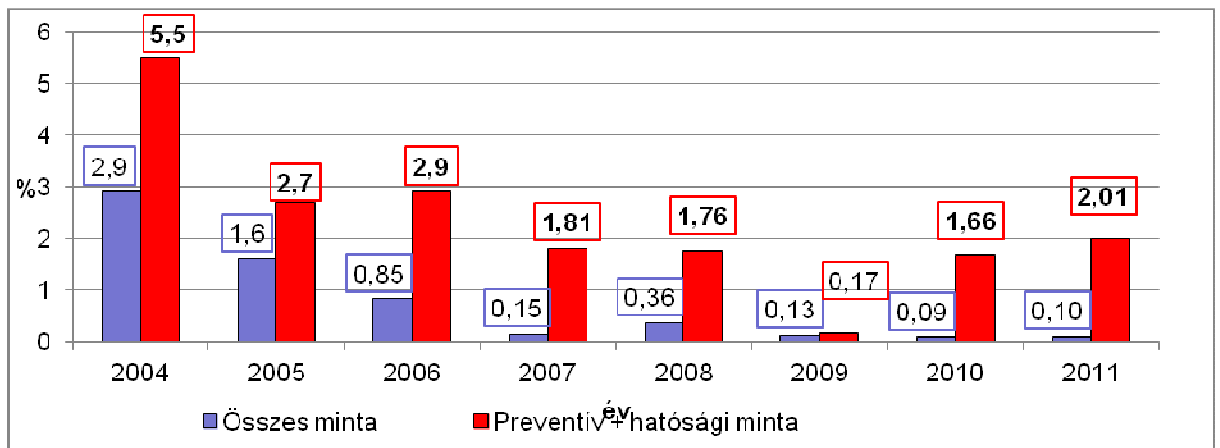
2004-re kiépítettünk egy kémiai ellenőrző rendszert, amely három vizsgálati alrendszerből és vizsgálati szintből állt:

- Immunkromatográfiás gyors-tesztek, amelyek vegyület csoportra érzékenyek, minőségi kimutatásra alkalmas mono- vagy multitesztként forgalmazzák. Ez a vizsgálati eljárás képezte a szűrővizsgálatok első fokozatát.
- Immunkémiai mérőrendszer, amely megerősítő szemi-kvantitatív, vegyületcsoport specifikus, klinikai laboratóriumi nagyműszeres mérési módszereket tartalmaz.
- Kémiai nagyműszeres vizsgálat, amely alkalmas a vizsgált vegyület pontos minőségi és mennyiségi meghatározására. Erre a vizsgálatra gázkromatográf-tömespektrométert alkalmaztunk (GC-MS).

2.5. A 2005-2011-ig eltelt időszak szabályozása, az eredmények értékelése és statisztikája.

Az alkalmasság vizsgálatok adták ebben az időszakban a minták 85-90%-át. A katonai vezetés az aktuális utasítások és rendeletek által nyújtott lehetőségeket jól hasznosította és így a szűréseken a pozitivitási arány egyre csökkent. (7. ábra) Az okok között a

szolgálatban lévő állomány motivációjának háttérében alapvetően az állás és karrier féltése szerepelt, illetve az ellenőrzéstől való folyamatos félelem állt.



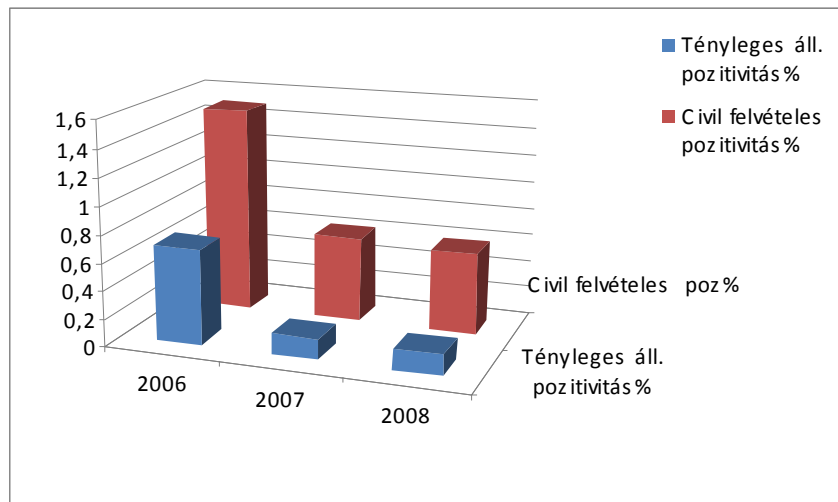
7. ábra. Drogfogyasztás százalékos arányának alakulása az összes mintára és a hatósági vizsgálat céljából levett mintákra vonatkoztatva az MH állományánál 2004-2011 között.

2004 novemberében a hivatásos hadsereg létrejötte után látványos változásokat tapasztaltunk a drogfogyasztás statisztikájában. Véleményem szerint ennek a jelenségnek két oka volt:

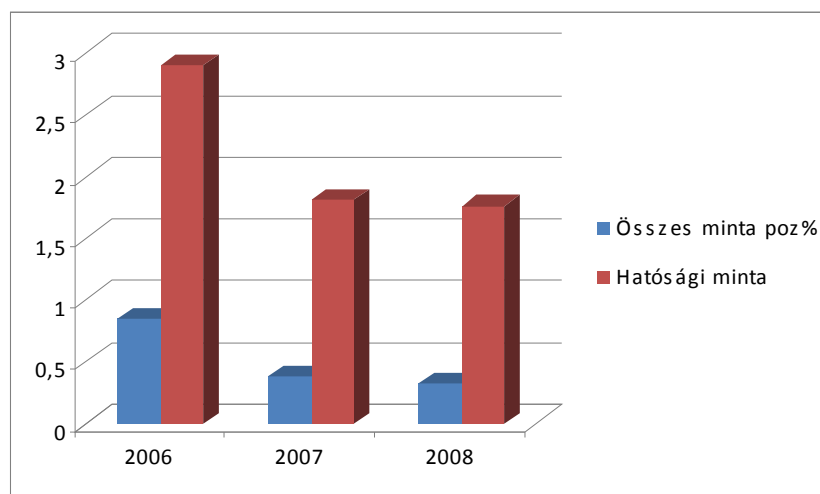
Egyrészt az egyre nehezebb gazdasági helyzetben a hadsereg egy stabil munkáltató, ahol nem túl magas, de biztos jövedelmet biztosítanak az állomány részére, ráadásul az ország jelentős részén ez az egyetlen elérhető munkahely. A szolgálatot mindenki saját akaratából önként vállalja. Az unaloműzésből, kíváncsiságból történő drogfogyasztás kisebb számban tapasztalható, a munkavállalónak nem éri meg a kockázatot mivel a drogfogyasztás miatti lebukás a munkahely elvesztésével jár. Ebből eredően a statisztikai elemzés nagyon kedvező tendenciákat tárt fel.

- Másrészt a vizsgálati rendszerünkben is változást léptünk életbe. Megszüntettük a név nélküli szűréseket. Mindenki teljes felelősséggel vesz részt a vizsgálatokon, így ha a fogyasztás ténye megállapítást nyer, akkor a drogfogyasztó annak minden jogi következményét viseli. Azonban pozitívitás esetén az egyénen kívül az alakulat vezetőit is vád érheti, a nem megfelelő vezetés, a fegyelmi helyzet alakulása miatt, ráadásul, aki gyanúba keveredik, azt ki kell emelni a rendszerből a biztos eredmény megszületéséig.

Ezek a nehézségek arra ösztönzik a parancsnokokat, hogy a „bukás” elkerülése miatt elfedjék a problémás eseteket, ezáltal maguk is nehezítik a felderítést. A statisztika javulása tehát csak részben ad okot az elégedettségre mivel az eredményeket a fent említett jelenségek torzíthatják.



8. ábra. A kábítószer pozitív esetek megoszlása a civil, katonai állományba vételre jelentkező és az állományban levő személyeknél 2006-2008 között.



9. ábra A kábítószer pozitív esetek százalékos megoszlása a hatósági és az összes minta tekintetében 2006-2008 között.

A 2007-2008 év adatainak elemzése a gyakorlatilag kétféle okból készült vizsgálatok eredményeit dolgozza fel. Egyrészt a munka alkalmassági vizsgálat kapcsán az éves szűrések, a bevonulók esetében az egészségügyi ellenőrzés során vett minták analízise (8. ábra). másrészt az alakulat által gyanújel alapján (9. ábra) küldött vizeletek vizsgálati eredményei alapján készültek. Alapvető tényként állapítom meg, mely a megelőző

munkánk eredményességét is jól mutatja, hogy a meglévő állomány pozitivitása nagyon alacsony statisztikai mérőszámot mutatott (<1%). Ezzel szemben megállapítást nyert az a tény is, hogy ez a mérőszám a civil bevonulók esetében mai napig is jóval magasabb. Ez utóbbi tény hangsúlyozza a bevonulás előtti vizsgálatok megalapozottságát. (>1%) A legmagasabb pozitívítási arányt a csapatok vezetése, parancsnok, csapatorvos által kért hatósági minták adták. (>5%) Fontos megjegyeznünk azonban, hogy technikai okokból szükségessé vált mintegy 50 minta ismételt levétele, melyek 8%-os pozitívítást mutattak. A magas pozitívítási ráta oka nagy valószínűséggel az volt, hogy az ismételt mintavételre az állomány nem számított, mivel a külszolgálat előtti munka alkalmassági vizsgálat keretében az Alkalmasság Vizsgálati Osztályon már előzőleg részt vettek a drogszűrésen is. Ez a körülmény alátámasztotta azt a véleményemet, hogy a meglepetésszerű, random szűrések, ismételt vizsgálatok csak fokozhatják az állomány drogmentességét. A klasszikus drogok mellett ebben az időszakban új vegyületek kerültek a drogfogyasztókhoz, a civil populációban különösen gyakran használt változata a GHB (gamma-hydroxibutirát) volt, melynek vizsgálati metodikáját kidolgoztuk, 2009.-ben akkreditáltuk [37].

2009-2012 közötti időszakban a gazdasági nehézségek, a forráshiány miatt a drog prevencióra egyre nehezebb körülmények között volt lehetőség. Gyakorlatilag még az alkalmassági vizsgálatokhoz előírt előszűrő méréseket sem tudtuk az elrendelt folyamatos munkamenetben elvégezni.

2012.-ben átalakításra került a munka alkalmassági vizsgálat és a drogszűrések rendszere is függetlenül attól, hogy a drogfogyasztást ellenőrző, bűnüldöző szervek jelentései szerint a második generációs designer drogok (új típusú tudatmódosító szerek) lefoglalt mennyisége a terjesztésre került anyagok tekintetében elérték az 50%-os részesedést is [21]. A Bűnügyi Szakértői és Kutató Intézet [BSZKI], az Igazságügyi Szakértői Kutató Intézet [ISZKI] Országos Toxikológiai Intézete, valamint, az egyetemi Igazságügyi Orvostani Intézetek toxikológiai laboratóriumai /Budapest, Debrecen, Szeged és Pécs/ folyamatosan követik a legújabb trendeket, a klinikumban megjelent designer drog mérgezetek 90-100%-os aránya pedig igazolja feltételezésünket, hogy a drogfogyasztás új korszakát éljük. Kérdéssé vált tehát, hogy az állomány előző években mért 1% alatti pozitívítási rátája megfelel-e a valóságnak vagy sem. Kételyeimet megerősítette a Médiából hallható drogfogyasztással, természetlenséggel és forgalmazással kapcsolatosan feltárt bűncselekmények tömege. Kutatásaimat kiterjesztve az elérhető on-line hálózatokra, a velünk megegyező profilú laboratóriumok

eredményeivel egyeztetve, a nemzetközi irodalmi adatokkal összevetve egyértelművé vált, hogy az általunk eddig rendszeresen vizsgált vegyületekkel nem tudjuk megfelelően követni, ellenőrizni az új kábítószerfajták (designer drogok) fogyasztását, terjedését. Meglévő módszereinket és vizsgálati eljárásainkat ki kell terjesztenünk az új típusú szerek meghatározására is [21, 37,].

2.6. Feladatok a kábítószer vizsgálatok laboratóriumi hátterének megteremtésére

Az 1996-2000 közötti időszakban történt felmérések riasztó eredményei bebizonyították, hogy a megfelelő szakmai és jogi háttér biztosítása érdekében egy a nemzetközi szabályoknak is megfelelő, akkreditált laboratóriumot kell létrehozni, melynek az eredményeit a magyar és a nemzetközi bíróságok is szakértői véleményként fogadják el. Ennek érdekében a feladatra kijelölt Toxikológiai Kutató Osztály műszerezettségét és a vizsgálati eljárásokat az EU- és a NATO kábítószer vizsgáló laboratóriumaihoz azonos szintre kellett felfejleszteni.

Az *első lépés* a minta fajtájának kiválasztása volt. A megelőzés és büntethetőség szempontjából a leginformatívabb a **kábítószer fogyasztás tényének** megállapítása. Az erre legalkalmasabb minta a vizelet mivel könnyen begyűjthető, a kábítószerfajtától és a fogyasztás mértékétől függően nagy időablakkal rendelkezik, így a drog a szervezetbe jutása után néhány órától esetleg több hétig is kimutatható [38, 39, 40].. Orvosi szempontból tekintve a vizeletminta vétele non-invazív mintavételezésnek számít, bár a hitelesség miatt a mintaadóval számos lényeges körülményt kell betartatni. A vizeletből történő előszűrésre és a bizonyításra jól ismert és bevált vizsgálóeljárások vannak, [39] amelyek alkalmazása a leggyakoribb a világon a kábítószer vizsgáló laboratóriumokban [41, 42]. Mi is ezt az eljárásrendszert fejlesztettük ki és átvettük a NIDA (National Institute of Drug Administration) pozitivitási határértékeit (cut-off) amelyeket a hazai és a nemzetközi gyakorlatban leggyakrabban alkalmaznak és az irodalomban is szerepeltek. A NIDA határértékeket egyes hatóanyag-csoportokra vonatkoztatva a 2. táblázatban szemléltet

Vizsgált vegyület	Immunscreen teszt (ng/ml)	GC-MS Confirmációs teszt (ng/ml)
kannabinoidok 11-nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-carboxyl sav (11-nor- Δ^9 -THC-COOH)	50	15
amfetamin-származékok (AMP, MET, MDA, MDMA, MDEA, 4-MMC, 4-MEC, 4-FMC, MDPV)	500, 1000	500
barbiturátok	200	200
kokain (benzoylecgonin)	300	100
Lyserg-acid diethylamin (LSD)	0,5	0,2
Fenántrénavázis opiát típusú vegyületek	-	300
morfin, kodein	300	300
O ⁶ -monoacethylmorfin	10	10

2. táblázat. a hazai és nemzetközi (NIDA) laboratóriumok előszűrő és megerősítő drogvizsgálatainak cut-off értékei

A kábítószerrel történő **befolyásoltságot** a vérből készített mérésekkel [38] lehet legeredményesebben bizonyítani. A mintavételre ebben az esetben nagyon rövid az idő, mivel a gyors metabolizmus miatt a drog szervezetbe jutásától a vérből csak néhány órán keresztül mutatható ki a fogyasztás és befolyásoltság ténye. A honvédség szervezeti szabályzata és jellegzetességei miatt nagyon kicsi az esélye a munkaidőben kábítószer hatása alatt álló személyek munkahelyi jelenlétének. A nyálminta vétele is felmerült, sőt az eljárást előkészítettük akkreditálásra is, de az általunk elérhető mintavevő eszköz ára, a nehezen feldolgozható minta, a mintavétel során könnyű hamisíthatóság az eredményt bizonytalanná tette [43, 44, 45], így végül egyelőre az eljárás akkreditációjának megtartásához nincs elegendő mintaszámunk. A haj vizsgálata nagy időablakkal bír így visszamenőleg hosszú időről ad információt kábítószer (vagy bármilyen toxikus anyag) [46] fogyasztása tekintetében. A metodika a mérési palettánkba történő felvétele, akkreditálása folyamatban van. *Második feladat* a mintavételezés technikai lebonyolításának megszervezése, a minta szállítás és adminisztráció rendjének kidolgozása. A beérkező mintákat és azok dokumentációját követhetővé és illetéktelen személyek számára elérhetetlenné tettük. A rendszer

kialakításánál figyelembe vettük az 1999-ben az OITI által kiadott 1. számú módszertani levelének és a Nemzeti Akkreditációs Testület [NAT] ajánlásait.

A *harmadik feladat* a mérési metodikák kiválasztása, kidolgozása, akkreditálása, ami miatt az akkor legkorszerűbb eljárásokat vezettük be. Az előszűrést FPIA (fluoreszcens polarizációs immuno assay) technikával az ABBOTT AxSYM mérőkészülékével hajtottuk végre, az itt pozitívnak bizonyuló mintákat gáz és folyadék kromatográfiával (GC és HPLC) vizsgáltuk tovább. Az eredményeket az alakulat parancsnoka kapta kézhez, aki döntött a további intézkedésekről. A 2000-2004 közötti időszakban hozott döntések alapján a kábítószer vizsgálatok jogi hátterének alakulásával párhuzamosan [30]. továbbfejlesztettük a mintavételi rendszerünket. Három különböző ok határozta meg a minták a laboratóriumunkba kerülését:

- Drogfogyasztás gyanúja esetén hatósági mintavételezéssel, a szigorú jogi követelményeknek megfelelő eljárással vett minták. A katonai alkalmassági, és az éves munka alkalmassági szűrővizsgálatokhoz csatoltan végrehajtott drogszűrés során. A no-name, esetenként 50-100 db-os mintaszámmal begyűjtött, randomszerű szűrések, melyek éves szinten elérték az 1500-2000 db-os mennyiséget. (5. ábra)

A műszerezettség és a vizsgálati eljárások folyamatos fejlesztésével, a dokumentáció pontosításával elértük, hogy 2004 szeptemberében a NAT akkreditációt megkaptuk.

Az akkreditáció folyamatosságát az éves felülvizsgálatok és a meghatározott előírásoknak megfelelően végrehajtott akkreditáció megújítási eljárással végzett teljes átvizsgálás a vizsgálatok állandó hitelességét teszi lehetővé. Így került 2007-ben és 2012 júniusában is sor az akkreditációnk megújítására. A laboratóriumunknak nem csak a meglévő eljárások tökéletes alkalmazása a célja, hanem új vizsgálati lehetőségek bevezetése és az új kábítószerfajták kimutatására alkalmas eljárások kidolgozása is. Az új mátrixokból végzett mérések bevezetése, (vér, nyál, haj) a tervezett fejlesztéseink része, melynek a célja a kábítószer fogyasztás pontosabb diagnosztikája és az új eljárások nagyobb időablakának az ellenőrző rendszerben történő alkalmazása [46].

2.7.A laboratóriumunk jövőjét meghatározó követelmények

A nehéz gazdasági feltételek ellenére szükséges a kábítószer vizsgálati rendszerünk továbbfejlesztése, új alapokra való helyezése. Ez azért kiemelt jelentőségű, mert napjainkban az úgynevezett „klasszikus drogok” mellé olyan új vegyületek kerültek, amelyeket nem lehet a megszokott eljárásokkal kimutatni [47, 48]. A második

generációs designer drogokat általában valamely kábítószernek minősülő anyag kémiai szerkezetének a módosításával hozzák létre úgy, hogy azok hatásukban az eredeti kábítószerhez hasonlóak maradjanak, de legálisan forgalmazhatók és használhatók legyenek [49, 50]. Az ismert kábítószerkezetekhez képest ezen vegyületek egészséget károsító és pszichotikus hatásai (szorongás, paranoia, depresszió) nem ismertek. A felhasználók előzetes tájékoztatás hiányában magukon tesztelik, hatásukról, a megfelelő dózisiról előzetes adataik minimálisak az átélt élményekről szóban és interneten tájékoztatják egymást. A szerek használói között a pszichotikus attackkal, eszméletvesztéssel, halállal végződő esetek gyakoriak. Ez persze azt is jelenti, hogy ezek a drogok az egészségre sokkal veszélyesebbek a korábbiaknál, ráadásul rövid és hosszú távú hatásuk jelentős része az orvostudomány előtt egyelőre ismeretlen [50]. A második generációs designer szerek nagy része immunoassay-eljárással nem vizsgálhatók, mivel a megjelenésük olyan gyors, robbanásszerű volt, hogy a tesztek gyártó cégek fejlesztései nem tudták követni a drogpiacon által diktált tempót. A minták egzakt kémiai vizsgálatára tehát csak a nagyműszeres eljárások alkalmasak. A biológiai minták screen vizsgálatára az ultra gyors folyadékkromatográfiával kombinált tandem tömegspektrometria (UPLC-MS/MS) technika a legalkalmasabb, amelynek optimális esetben minimális minta-előkészítés után a mintaoldat előállítható a mérés elvégezhető [51].

A legfontosabb feladataink a kémiai vizsgálati rendszer továbbfejlesztése, UPLC-MS/MS technika beszerzése és a biológiai minták screen eljárásainak kidolgozása. Ezzel párhuzamosan át kell szervezni a drog-mintavétel rendszerét is.

Megállapíthatjuk tehát, hogy az eredményesség fenntartásához az alapvető feltétel a drogvizsgálatok tekintetében is az evolúció alapszabályainak betartása, vagyis a folyamatos fejlődés fenntartása.

A feladat megoldásának lépései:

- A legújabbban a piacon megjelent drogfajták vizsgálati metodikájának kidolgozása, a meglévő infrastruktúra mellett. (GC-MS-ek, HP-LC) [52].
- A meglévő nagyműszereinkkel nem megoldható analitikához a megfelelő berendezés beszerzésének előkészítése. (LC-MS-MS) [53].

- Átszervezni a drogminta vevő rendszert, nehogy az eredményességét veszített drogszűrő rendszer alacsony hatásfoka legyen az oka az alacsony pozitivitási rátának.

2.8. A laboratórium működését szabályozó törvények, rendeletek, utasítások

A hetvenes évekig a büntetőjogi szabályozás csupán a nemzetközi egyezmények ratifikálásából adódó kötelezettségek teljesítését jelentette [8]. 1971.-ben a kábítószer csempészet megakadályozására hozott utasítások, 1978-ban a Btk. előkészítésénél a IV. tv. a kábítószerrel visszaélés, mint tényállás került meghatározásra [31]. Ezt a törvényt több alkalommal módosították, a droghelyzet kriminálpolitikai alakulása szerint. Jelenleg a Btk. 282.§ határozza meg a kábítószerrel való visszaélések fogalmát, a szankciók szabályait, a büntetési tételeket.

A Magyar Honvédség vezetése az 51/1998. (HK 15.) HM utasításban meghatározta a Drog prevenciós Bizottság létesítését és működtetését, mely azóta is fontos szerepet játszik a drogmegelőző tevékenységben. A laboratóriumi vizsgálatok megszervezését és végrehajtását a Magyar Honvédség Egészségvédelmi Intézet Toxikológiai Kutató Osztályára bízta.

A kábítószeres és pszichotróp anyagok szűrővizsgálati rendszerét az alábbi rendeletekben és utasításokban meghatározottaknak megfelelően működteti az egészségügyi szolgálat:

- a 9/2002. (II. 28.) HM-EüM együttes rendelet: A hadkötelezettség alapján teljesítendő katonai szolgálatra és a katonai oktatási intézményi tanulmányokra való egészségügyi alkalmasság elbírálásáról:
- a 4/2003. (I. 31.) HM rendelet: a hivatásos és szerződéses katonák egészségi, pszichikai és fizikai alkalmasságának minősítéséről:
- a 66/2003. (HK. 18.) HM utasítás: a Magyar Honvédség személyi állománya kábítószer hatás alatti állapotának, illetve kábítószer fogyasztásának, vagy tartásának ellenőrzéséről:
- az 58/2004. (HK 10) HM HVK EÜCSF szakintézkedése: a Magyar Honvédség személyi állománya kábítószer hatás alatti állapotának, illetve kábítószer fogyasztásának, vagy tartásának ellenőrzésével kapcsolatos feladatok végrehajtásáról.
- 7/2006. (III.21.) HM rendelet: A hivatásos és szerződéses katonai szolgálatra, valamint a katonai oktatási intézményi tanulmányokra való egészségi, pszichikai és

fizikai alkalmasság elbírálásáról, továbbá az egészségügyi szabadság, a szolgálatmentesség és a csökkentett napi szolgálati idő engedélyezésének szabályairól.

- 13/2009 (VIII. 26.) HM rendelet: A hivatásos és szerződéses katonai szolgálatra, valamint a katonai oktatási intézményi tanulmányokra való egészségi, pszichikai és fizikai alkalmasság elbírálásáról, továbbá az egészségügyi szabadság, a szolgálatmentesség és a csökkentett napi szolgálati idő engedélyezésének szabályairól szóló 7/2006. (III.21.) HM rendelet módosításáról.
- 26/2008. (HK 7.) HM utasítás: A Magyar Honvédség személyi állománya kábítószer hatás alatti állapotának, illetve kábítószer fogyasztásának vagy tartásának ellenőrzéséről.
- 167/2009 MH HEK parancsnoki intézkedés: A Magyar Honvédség Dr. Radó György Honvéd Egészségügyi Központ parancsnokának (MH egészségügyi főnök) 167/2009. (HK 5) MH HEK intézkedése a Magyar Honvédség személyi állománya kábítószer hatása alatti állapotának, illetve kábítószer fogyasztásának vagy tartásának ellenőrzésével kapcsolatos feladatok végrehajtásáról.

A jelenleg még hatályos rendeletek, utasítások a Magyar Honvédség állományánál végrehajtandó drogszűrő tevékenység szabályozására a következők: 26/2008. (HK 7) HM utasítás, 58/2004. (HK 10.) HM HVK EÜCSF szakintézkedése, 7/2006 (III. 21.) HM rendelet és annak módosított változata a 13/2009. (VIII.26.) HM rendelet, valamint a Honvédelmi Miniszter 40/2012. (VI.15.) HM utasítása a Magyar Honvédség Drogprevenció Bizottságáról. A rendeletek módosítása, aktualizálása folyamatos.

3. Mákfogyasztás tudományos igényű kérdései

Kutatásomat – többek között – kiterjesztettem a mák növényre, hiszen a megkérdezett drogokkal és azok vizsgálatával foglalkozó kutatók véleménye szerint a mákszemek nem tartalmaznak ópiát alkaloidokat. A mákos ételek elfogyasztása után azonban a vizeletben az előszűrésre használt módszerekkel ópiát pozitivitást mérünk. Honnan kerül tehát az ópiát a szervezetbe? Ezt a látszólagos ellentmondást mindenképpen ki kellett vizsgálnom [54].

A legkézenfekvőbb a Budakalászon működő Gyógynövénykutató Intézet Rt. kutatóinak megkérdezése volt. Az intézetük profiljába a különböző mákfélések termesztése és vizsgálata tartozik. [55, 56]. Az itt végzett kutatások alapján, a Magyarországon regisztrált, leggyakrabban termesztett mákfélések és azok alkaloid tartalma a 3. táblázatban látható:

Mákfajta	Morfin	Kodein	Thebain	Narcotolin	Narcotin
A-1	11	0,4	1,6	0	0
Monaco	8,6	4,5	2,4	1,1	0
Kék Gemona	7,8	1	0,9	0,2	8,7
Gödi N	5,5	0,6	0	0	0,9
Kozmosz	4,5	0,6	0,7	0	0
Mámor	20	2	1	0	0,5
Themax	7	10	16	0	3
Sz. Nyiredy, M. Kiniczky, Budakalász Hungary 1996					

3. táblázat A különböző ópiát alkaloidok megjelenése a termesztett mákfajtákban

Jól ismert tény, hogy a mák ópium tartalma elsősorban a mákgubóban található. Az éretlen mákgubót megmetszve lehet a máktejet a gubóról begyűjteni, (10. ábra) ami a nyers ópium alapanyaga. [55].



b)



a)

b)

10. ábra. a) A *Papaver somniferum* L. (mák) toktermése, az éretlen mákszemek elhelyezkedése és b) a tok bemetszése után kifakadó tejnedv, melynek összegyűjtésével kapjuk az alkaloidokban gazdag ópium gyantát (Fotó: internet)

3.1. A mák kutatások kezdetei

Mákgubót már a barlanglakó emberek konyhai hulladékában is találtak a régészek. Azt azonban, hogy mire használták csak találgatni tudjuk. Az ókori régészeti leletek jóval beszédesebbek és bebizonyosodott, hogy az ópiumot már az ókori egyiptomi, görög és római orvosok is altató és fájdalomcsillapító szerként alkalmazták. A laudanumot a tejnedv alkoholos kivonatát a középkorban Paracelsus¹ használta és vezette be a gyógyászatba. Az ópium tinktúrát még ma is így nevezik. Azonban egyre több orvos kifogásolta, hogy a hatóanyag koncentrációjának változékonysága miatt kiszámíthatatlan az ópiumkészítmények hatása. [57, 58]. Az pontos adagolhatóság kérdése a kábító-fájdalomcsillapításért felelős anyagnak az ópiumban megjelenő mennyiségétől függött, hiszen eltérő területekről beszerzett, illetve más-más mákfajtákból nyert ópiumnak gyengébb, vagy erősebb fájdalomcsillapító hatása volt. Az ópium dózis/hatás reláció kérdésének megfejtése azonban szorosan kötődött a hadiorvostudományhoz (!). Az igen hosszú napóleoni háborúk során egész Európát

¹ Paracelsus megjegyzése szerint:... „nem szeretnék orvoslással foglalkozni az opium ismerete nélkül”...

tiprott hadiutak és véráztatta csataterek borították. Minden hadviselő fél számára elsődleges kérdéssé vált, hogy az ismert fájdalomcsillapítót – az ópiumot – milyen módon lehet pontos dozírozott mennyiséggel a sebesültek fájdalmát enyhíteni [59].. A kutatási munkában elsősorban a francia és német kutatók jeleskedtek. Végül is, 1805-ben egy fiatal német gyógyszerész, *Sertürner* az ópium vizes kivonatából izolált egy mind savban, mind lúgban oldódó szerves anyagot.

Sertürner volt az első, aki rájött, hogy ez a vegyület felelős az ópium fájdalomcsillapító és altatóhatásáért. Az általa izolált anyagot *Morpheusról*, az álom görög istenéről nevezte el morfinnak. A morfin volt a mák alkaloidok első ismert képviselője. Rövidesen sikerült a többi fontos alkaloidot a narkotint, a kodeint, a tebaint és a papaverint is elkülöníteni, de nagyon változó volt a különböző ópium minták alkaloid összetétele.

Az ipari eljárást 1831-ben dolgozták ki és így a morfin kiszorította az ópiumot a gyógyászatból. Azt, hogy az érett szárított mákfejből is kivonható a morfin a francia M. Tilloy (1827), majd a német F. M. Winckler (1831) ismerte fel. Száz évvel később 1931-ben nyújtotta be Kabay János (11. ábra) a szabadalmát, melyben bebizonyította, hogy a szárított kicsépelte máknövényt felhasználva (addig hulladékként elégették) vizes nátrium-hidrogén-szulfittal kivonatot készítve, és azt vákuumban bepárolva 1-1,2 százaléknyi morfint tartalmazó, szirupszerű anyagot kapott. A kivonat morfin tartalmát alkoholos extrakcióval 2-4 százalékra, majd ezt újabb eljárásokkal 50 százaléknál több morfint tartalmazó terméké dúsította. A nyers morfint kristályosítással tisztította meg.



11. ábra Kabay János magyar gyógyszerész (1896 – 1936)

Magyarország a világ ópium alkaloid ellátásában, az egyre bővülő igények kielégítésében ma is jelentős szerepet vállal, hiszen termelési volumenünk alapján korábban is a világ első 5-6 országa között tartottak bennünket számon [60].

Az utóbbi évtizedekben új kábítószer ellenes egyezségeket hoztak létre (United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, 1988) amelyek a mák kutatási stratégiáját két irányba terelték [61]:

- egyrészt, a gyógyszergyártás érdekében a magas alkaloid tartalmú növények termesztése a feladat,
- másrészt, az alacsony alkaloid koncentrációjú növények előállítása került a mákot vizsgáló kutatók kutatási feladatainak középpontjába.

Az Európai Unió elvárás a máktermesztésre vonatkozó hazai rendeletekben is megjelent. A jelenleg hatályos kormányrendelet (228/2006 (XI.20) Korm.) alapján a mákfajták a termesztését a három csoportra osztotta.

- Az első csoportba az étkezési mákfajták tartoznak, amelyek csak étkezési célokat szolgálnak. Az így előállított máknövény tokját a gyógyszeripar nem dolgozza fel. Az előírás szerint ebbe a kategóriába tartozik minden fajta, amelyben a tok összes hatóanyag koncentrációja 0,7% átlagos értéknél alacsonyabb. 2010. január 1-től ez a határérték szigorodott és csak a 0,2%-nál kevesebb alkaloidot tartalmazó fajták tartoznak ide. [62].
- A második csoportba tartoznak az ipari mákfajták. Az előírás szerint ebbe a kategóriába tartozik minden olyan fajta, amelyben a tok összes hatóanyag koncentrációja felülmúlja a 0,7% átlagos értéket [62]. (2010. január 1-től tervezték ez a határértéket 0,2%-nál több alkaloidot tartalmazó mákfajtára módosítani.) A cél az volt, hogy a magas alkaloid tartalmú mákokat csak a törvényben meghatározott feltételek szerint működő, tevékenységi engedéllyel rendelkező szervezet, illetve az azzal szerződéses viszonyban álló gazdaságok termesztetik [63]. A megvalósítás nem jött létre, mivel a kisgazdaságokat, egyéni háztáji termelőket nincs mód és apparátus ellenőrizni. Az így termelt mák mennyisége viszont olyan kevés és az elhelyezkedése is sporadikus, így a magas alkaloid tartalmú mák által okozott veszély mértéke olyan alacsony, hogy ezért nincs lehetőség kiépíteni egy nagy létszámú, drágán működtetett felülvizsgáló rendszert.

A harmadik csoportba a díszítő értékükért termesztett fajták tartoznak.

A 162/2003. (X. 16.) Korm. rendelet a kábítószer előállítására alkalmas növények termesztésének, forgalmazásának és felhasználásának rendjéről rendelkezik. Magyarországon a Mezőgazdasági Szakigazgatási Hivatal Fajta Minősítő Laboratóriuma vizsgálja és engedélyezi a mák forgalmazását, ill. más (termesztési) célra történő forgalmazását is. A vizsgálati eredményeik alapján, az étkezési célú hasznosításra termelt mákfajták megengedett morfin és alkaloid tartalmát a 4. táblázat tartalmazza.

1.	Morfin	30 mg/kg
2.	Narkotin	20 mg/kg
3.	Morfin+narkotin	40 mg/kg
4.	Tebain	20 mg/kg
5.	Kodein	20 mg/kg

4. Táblázat Az élelmezésre használt mák megengedhető alkaloid koncentrációi a 17/1999. (VI. 16.) EüM rendelet szerint

Az ópium több mint 64 alkaloidot tartalmaz, melyek különböző kémiai szerkezetbe sorolhatók [64]. A főbb csoportok a következők:

- Fenantrénvázas alkaloidok: morfin (5-15%), codein (0,5%), tebain (0,2%);
- Benzil-izokinolin származékok: papaverin (0,5-1%), narcein (0,3%);
- Ftalidizokinolin-származékok: narcotin (5-7%).

Az összetétel nagymértékben változik a fajtán kívül a termesztés helyétől, az évjárattól és a kivonás módjától. A legnagyobb veszélyét az adja, hogy a 20. században rohamosan teret hódított a mákból történő kivonással és egyéb kémiai módosításokkal készülő heroin, kodein és más, rendkívül erős függőséget okozó alkaloidjának fogyasztása [65].

3.2. Az ópiátok hatásmechanizmusa

Az ópiátok a hatásukat opioid receptorokon fejtik ki. A fő receptor típusok a μ , a κ és a δ és ezek altípusai: μ_1 , μ_2 , a κ_1 , κ_2 , κ_3 , és a δ_1 , δ_2 . Hatásukat a szerkezetük alapján különböző receptorokhoz különböző affinitással történő kötődéseik határozzák meg. [66, 67].

	μ	δ	κ
Analgesia			
Supraspinalis	+++		
Spinalis	++	+	+
Peripherias	++		++
Légzésdepressio	+++	++	
Myosis	++		
Obstipatio	+++	++	+
Euphoria	+++	+++	
Dysphoria, hallucinatio			+++
Somnolentia	++		++
Fizikai függőség	+++		+
Tolerancia	+++	++	+

+++ : erős hatás, ++ : közepes hatás, + : gyenge hatás, : nincs hatás.

5. Táblázat: a fő ópium receptor típusok által közvetített farmakológiai hatások összefoglalása és a receptorok érzékenysége.

Farmakológia, Gyires Klára, Fürst Zsuzsa, Medicina könyvkiadó, 2007 p.: 482

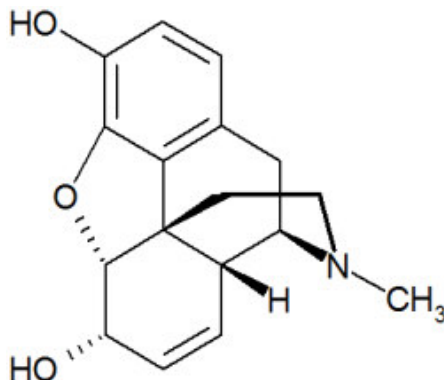
A mák ópium alkaloidjai közül a morfinnak van a legnagyobb a fájdalomcsillapító hatása, mégpedig a természetes morfin balra forgató változatának, míg a jobbra forgató hatástalan. [5]. Az opiátok hatásmechanizmusát a továbbiakban az egyes alkaloidok tárgyalásánál elemzem.

3.3. A morfin farmakológiai hatásai

1. Fájdalomcsillapítás [68]: a krónikus, patológiás fájdalmak megszüntetésében a leghatékonyabb, mivel a morfin a fájdalomérző rostokon érkező fájdalom impulzusok transzmisszióját, integrációját és interpretációját befolyásolja, másrészt befolyásolja a fájdalom szubjektív megélését, feldolgozását, gyengíti a fájdalomtól való félelmet és szorongást. Ez az összetett hatás az opiát receptorokkal különösen gazdagon ellátott limbikus rendszer közvetítésével valósul meg [69].

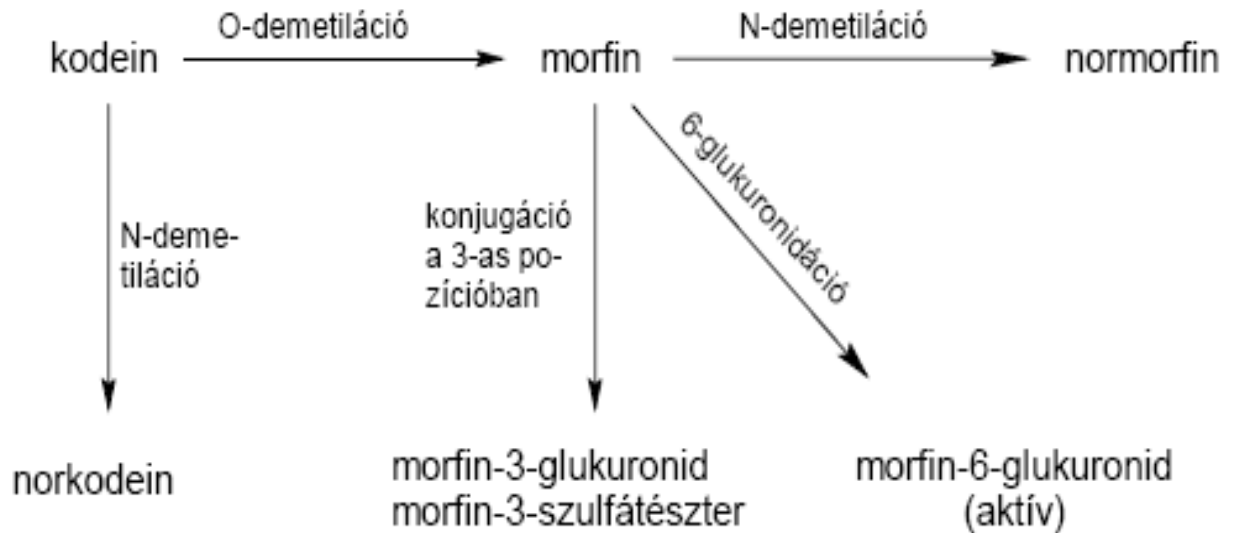
2. Az ópiátok másik nagyon jelentős hatása a szedatív hatás. Ezt egyrészt a fájdalom megszüntetésével, a fájdalomküszöb megemelésével, másrészt különösen idősebb betegeken kifejtett altató hatásával éri el. [70].
3. Az eufória nem más, mint a kis adagok okozta jó közérzet, kellemes hangulat, amely kezdetben még a munkaképességet sem csökkenti, míg végül a külvilágtól elszakadva színes képzetek révén elalvásba csap át. Az euforizáló hatás erőssége nem csak a morfin mennyiségétől, de a fogyasztó általános állapotától esetleges fájdalmaitól, valamint alaphangulatától is függ. Természetesen az addikció kialakulásával egyre nagyobb adag morfinra van szükség a hasonló euforizáló hatás kiváltásához, ez azonban az egyre súlyosbodó mellékhatások keletkezéséhez vezet [71].
4. A légzőközpont ingerlékenységének csökkentésével jelentős légzésdepressziós hatással bír. Ráadásul a nagy törzsizmok és a légző izmok görcskészsége is fokozódik, ami a légzést még tovább nehezíti [5]. A kábítószer függőségben szenvedő morfint fogyasztó betegek halálért leggyakrabban ezek a hatások a felelősek.
5. A légzőközponttal együtt a köhögési központ ingerlékenységének csökkentésével jelentős köhögéscsillapító hatása van. A hozzászokás veszélye miatt ma ezt a hatást nem használja ki a medicina.
6. A negyedik agykamra alján található kemoszenzitív trigger zónára és a belső fül vestibuláris részére kifejtett ingerlő hatása miatt émelygést és hányást okoz.
7. Pupillaszűkítő hatásához nincs hozzászokás, így a túhegyupupilla mindig a morfin túladagolás jól látható jele.
8. Neuroendokrin hatásainak következtében csökkennek a nemi hormonok, nő a prolaktin-szomatotropin- és az ADH kiválasztás, ami miatt csökken a nemi vágy. Fokozódik a vizelet vesetubulusokból történő visszaszívása, a hólyag-záróizmainak görcskészsége miatt a vizelet retenció, súlyos esetben hólyagruptúra következik be.
9. A cardiovascularis hatások az értágítás miatt bekövetkező vérnyomáscsökkenés és a szív tehermentesítése a szívizom oxigénigényének csökkentése révén acut cardialis decompenzációban és acut coronária betegségek kezelésében nélkülözhetetlen [5].
10. A gyomor-bél rendszer opioid receptorokban nagyon gazdag. Morfin hatására az izomtónus fokozódásával a motilitás csökkenésével, következményesen a perisztaltika lassulásával, és a patológiás folyamat kiegészülve a sphincterek görcsével magyarázza a súlyos obstipációt.
11. A morfin hatására a biliáris rendszerben nő a nyomás, lelassul az epe kiürülése, és ezzel a szérum amiláz és lipáz is megemelkedik. [5].

3.3.1. A morfin farmakokinetikája és farmakodinamikája



12. ábra. A morfin szerkezeti képlete.

Farmakokinetikai szempontból fontos, hogy a mákfogyasztás hatására a vékonybélben a mákból a felszívódó morfin a „first-pass” metabolizmus útján a C3 és a C6 helyen glukuronidizálódik a májban. Ezek aránya egyénenként eltérő mennyiségű lehet. A fő metabolit a morfin-6-glükuronoidmolekula, amelynek igen erős a fájdalomcsillapító hatása. A C3 morfin glukuronid (M-3-G) gyakorlatilag inaktív a morfin C6 glukuronid (M-6-G) azonban a szabad morfinnál is aktívabb. A glukuronid képződés révén a morfin biológiai hasznosulása szájon át történő alkalmazás esetén alacsony [72]. A morfin metabolizmus fő terméke mennyiségileg a morfin-3-glükuronid, a két glukuronid forma aránya 9:1 morfin-3-glükuronid javára. A plazmában morfin metabolitok felezési ideje 1.5-4 óra. A poláros metabolitok és a kis mennyiségű metabolizálatlan (szabad) morfin elsősorban a vizelettel ürül. A morfin-6-glükuronid biológiai hatása nagyobb, mint a szabad morfinné és vesebetegeknél a kiválasztódásuk gátolt, ezért morfin adása ezeknél a betegeknél nem javasolt. [73, 74].



13. ábra. A glükuronidizálódást szabályozó kémiai folyamatok.

A morfin 3- és 6 glükuronidok a biliáris kiválasztás útján a bélbe kerülve hidrolizálódhatnak és újra felszívódva ismét a májba kerülnek. Ezt nevezzük az enterohepatikus körforgásnak. [75, 76].

A morfin jó lipoidoldékonysága miatt a bőrön át felszívódó morfin készítmények is jól hatnak, a máj megkerülésével jutnak a keringésbe.

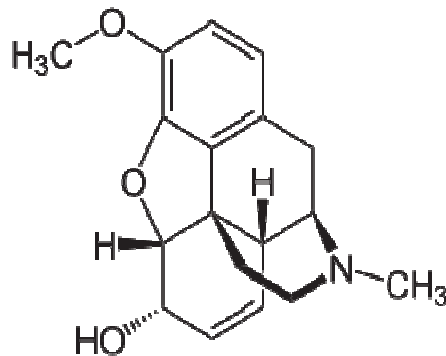
A morfin molekula elsősorban a központi idegrendszer receptoraihoz kötődik, de számos perifériás morfin-kötő hely is létezik. Lipoidoldékonyságának köszönhetően a vér-agy gáton is átjut. A fájdalomcsillapító hatás kialakulásában, az agyban és a gerincvelőben elhelyezkedő opiát receptoroknak és az endorfinoknak bizonyított szerepe van. A morfin gerincvelői és agytörzsi (supraspinalis) receptoraival központi idegrendszeri és perifériás hatással bír. A morfin exogén ligandként kötődik a G-protein kapcsolt receptoraihoz a központi idegrendszer különböző szintjein, valamint a perifériás idegsejtekhez, mint amelyek a gyomorban vannak. A tudomány mai állása szerint a morfin fájdalomcsillapító hatásért a $\mu 1$ -receptorok (supraspinal) a felelősek.

A $\mu 1$ -receptorok túlnyomórészt az agyban találhatóak, természetes ligandjuk az endorfinok, amelyek a pro-opio-melano-cortinokat képzik, az enkefalinok a proencefalinokból hasadnak le. Ezek a vegyületek gátolják az agy szintjén a fájdalmat, euforikus és nyugtató hatást is kifejtenek, a preszinaptikus Ca^{2+} - csatorna gátlásával csökkentik Ca^{2+} -ion beáramlását a sejtekbe.

A morfin molekulák a μ 2-receptorokon posztszinaptikusan hatnak, úgy hogy csökkentik cAMP-szintjét és a posztszinaptikus membránon lezárják a K^+ -csatornát. A morfin által kiváltott légzésdepresszió egészséges embernél hatásosabb, mint az olyan betegnél, akinél a fájdalom stimulálja a légzőközpontot. A vérben lévő CO_2 -parciális nyomása a kémiai receptor érzékenységének csökkentése révén légzés depressziót okoz. A légzés gátlása dózistól függ. Toxikus dózis kómát, majd légzésbénulást okoz. Ezen kívül ezek a receptortípusok a gyomor-bélrendszerben is megtalálhatók, ahol gátolják bél motilitását [75].

3.3.2. A Kodein szerepe az illegális ópiumok fogyasztásában

A kodein erős köhögéscsillapítással rendelkező fenantrén vázas vegyület. (14. ábra) Szerkezete a morfinhoz hasonló, de egy lényegi eltérés megfigyelhető rajta, hogy a morfin 3-as pozícióban lévő fenolos $-OH$ csoport helyett egy éteres kötésű metilcsoport található. Kábító hatása – bár tízszerre gyengébb a morfinnál – nem elhanyagolható, ezért önmagában is szankcionált vegyületnek kell tekinteni [77]. Az illegális körülmények mellett gyártott morfin (illetve heroin) mellett a kodein mindig megtalálható, hiszen az illegális gyártó nem fektet hangsúlyt a „gyógyszergyári tisztaságra”.



14. ábra. A kodein szerkezeti képlete.

3.3.3. A kodein farmaodinamikája és farmakokinetikája

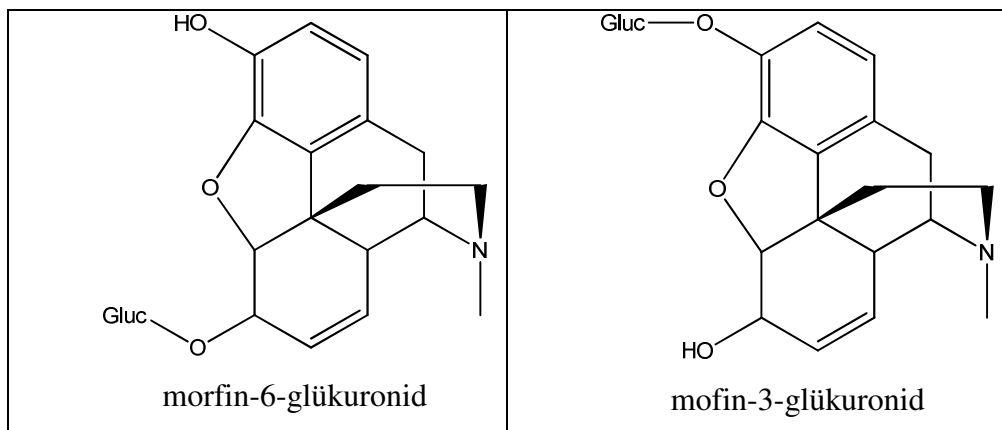
A kodein a morfin 3-metil-éter származéka, melyet Robiquet 1833-ban az ópiumból izolált. Iparilag a morfinból metilezéssel állítják elő. Noha a kodein morfinvázat tartalmaz, hatása a szervezetre lényegesen ártalmatlanabb, mint a morfin. Csökkenti a köhögés- és a légzésközpont ingerlékenységét. Megtalálható a mák tejnedvében, ahol 0.3-3% közötti mennyiségben van jelen. Ezzel az ópium második legfontosabb alkaloidjaként tartják számon. A kodein tehát a természetes ópiát alkaloidok közé tartozik [78].

Az analgetikus hatás a központi idegrendszerben levő ópium receptorok stimulálásán alapul, erre a kodein közvetlenül csak rendkívül kis mértékben képes. Hatását jelentős részben úgy fejt ki, hogy a szervezetben demetilálódik, így 5-15%-a egyéntől függően - morfinná alakul, és tulajdonképpen maga a morfin hat, majd glukuronidizálódik és legnagyobb részt a vizelettel ürül. A kodein fájdalomcsillapító hatása 6-szor, de köhögéscsillapító és légzésdepresszív hatása csak 3-szor gyengébb a morfinnál. Hatásmódja nem egészen tisztázott; gyenge affinitással kötődik az ópiát receptorokhoz. Feltételezhető, hogy nem a sztereospecifikus μ vagy κ receptorok közvetítik a köhögéscsillapító hatását, a jobbra forgató, analgetikus hatással nem rendelkező származékok is jó köhögéscsillapítók.

3.3.4. A kodein és a morfin metabolizációja és kiürülése a szervezetből

A kodein a májban first-pass-effetkus által 5-15 %-ban morfinná alakul. A kodein demetilálását CYP2D6 izoenzim végzi. A kodein orális adagolásával a biológiai hasznosulása 40-60 %, a plazmaprotein kötésben lévő rész 10-20%. A májban a kodein nagy részben glukuronidizálódik, N-demetilezéssel norkodein és az oxigén-demetilezéssel morfinná alakul. A plazmában a metabolitok felezési ideje 3-5 óra. A kodein metabolitok a vesén keresztül választódnak ki [79].

A morfin a májban first-pass-effetkus által a fenantrén-váz alkoholos és fenolos -OH csoportjánál glukuronid kötéssel alkot vízoldható metabolitot. Szerkezeti képletüket az alábbi ábra szemlélteti [79].



15. ábra. A morfin-6-glükuronid és a mofin-3-glükuronid szerkezeti képlete.

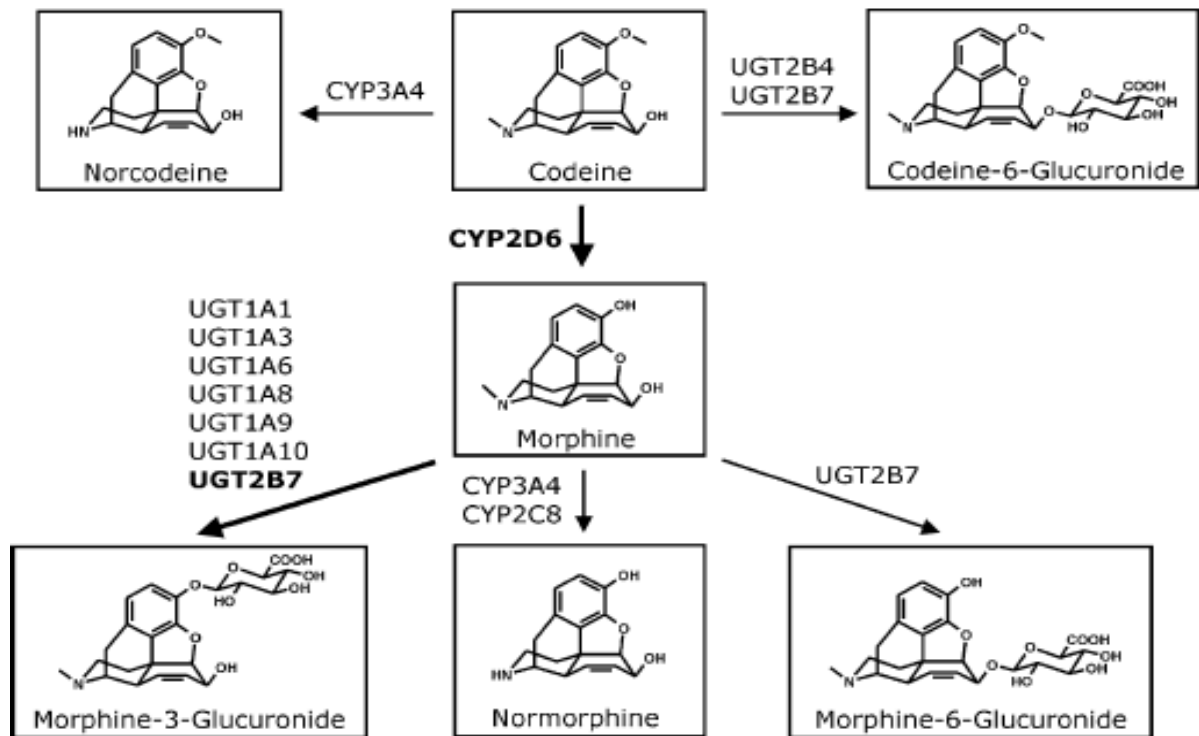
A glükuronidok főként az epével és a vizelettel ürülnek ki. A morfin-6-glükuronid kötődik az opiátreceptorokhoz, és a gyógyszer beadását követően kimutatható a liquorból is. Fájdalomcsillapító hatása 40-szer erősebb, mint a morfiné. Ezzel szemben a morfin-3-glükuronid, ami a morfinnak a plazmában és a vizeletben megjelenő legfőbb bomlásterméke, a morfin és a morfin-6-glükuronid antagonistája. A morfin-6-glükuronid veseelégtelenségben akkumulálódik, és így jelentős szerepet játszik egyes mellékhatások kialakulásában, mint például a légzésdepresszió.

A morfin a májban metabolizálódik, az orális dózis hozzávetőleg 60%-a eliminálódik a májon való első áthaladás során (first pass metabolizmus) és kb. 90 %-a morfin-3-glükuroniddá alakul. A morfin-3-glükuronid fiziológiásan inaktív, jó vízoldékonysága következtében a vizelettel kiválasztódik.

3.4. Morfin és kodein metabolizmusáért felelős enzimek működést szabályozó gének szerepe

A morfin metabolizmusának egyéni változékonyságát a morfinnak a májban történő glükuronidizálódásáért felelős enzimek különbözősége okozza. A kémiai folyamat lépéseit a 13. ábrán láthatjuk. A morfin-3-glükuronid (60%) és a morfin-6-glükuronid (5-10%) keletkezését a májban az UGT2B7 és az UGT1A1 enzimek határozzák meg (16. ábra) [80]. Az orálisan a szervezetbe került morfin a bélből felszívódva egyrészt a „first pass” mechanizmus révén a májban glükuronidizálódva kiválasztódik az epével, másrészt bekerül a nagyvérkörbe. Az újra a bélbe került morfin-glükuronidok

hidrolizálódnak és ismét felszívódnak, mint szabad morfin. Ezt a folyamatot nevezzük enterohepatikus körforgásnak. Ez okozza a kiválasztás kapcsán a vizeletben mért opiát koncentrációk alapján keletkező két vagy több csúccsal rendelkező görbét (23 ábra). A kialakuló hatás erősségéért a különböző opiát receptorok eltérő érzékenysége és a szállító fehérjék is felelősek.



16. ábra. A morfin és kodein glükuronidizálódás különböző lépéseiért felelős enzimek.

[PubMed - indexed for MEDLINE] Hozzáférés: 19604091

4. A mákfogyasztás hatásainak vizsgálata

A név nélküli, (anonym) szűrések kapcsán 2000-ben, az egyik alakulatnál végrehajtott mintegy 100 fős létszámú szűrés feldolgozásának eredményei hívták fel az eddig megválaszolatlan kérdésre a figyelmet: a levett minták 65%-ánál volt nagyobb az ópiát koncentrációja a NIDA által javasolt (6. táblázat) az általunk megadott cut-off 300ng/ml (küszöbérték) feletti a vizelet ópiát szintje. További 15%-nál cut-off alatti, de mérhető ópiát volt a mintában. A kérdés az volt, hogy drogfogyasztás következménye a tapasztalt jelenség, vagy mint az okok keresése közben kiderült a mintavétel előtt néhány órával az ebédre felszolgált mákcostészta elfogyasztása [81].

Megnevezés	NIDA (ng/ml)	US-HHS (ng/ml)	EU (ng/ml)	UK (ng/ml)
Morfin	300	2000	200	300
Kodein	300	2000	200	300
6-MAM (6-monoacetyl morfin)	10	10	10	10
Dihidro-Kodein	300	-	-	300

6. táblázat. A világkülönböző országaiban és szervezeteiben az ópiát és heroin metabolitokra elfogadott konfirm vizsgálatok cut-off értékei láthatók.

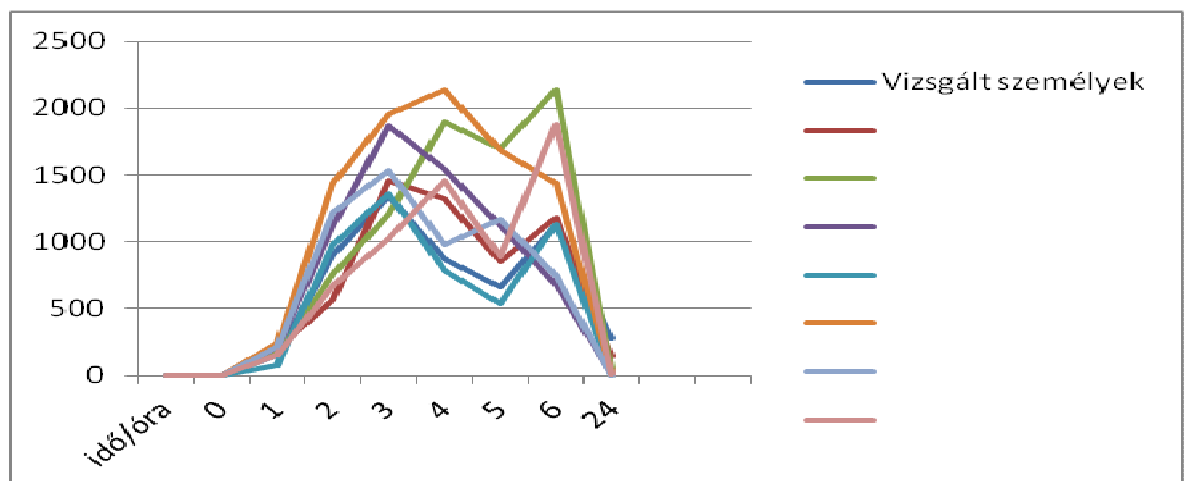
Az előszűrésen ópiát pozitív minták aránya (1. ábra) az elmúlt években is változatlan tendenciát mutat és mintegy a pozitív minták felét-egyharmadát teszi ki. A megerősítő eljárással is ópiát pozitívnak ítélt minta eredménye elmarasztaló, súlyos következményei miatt, fokozott felelősség hárul a laboratóriumra. Így az egyik legnehezebb kérdés bizonyítani vagy elvetni a drogfogyasztást [82, 83, 84, 85].

4.1. Az első kísérletek

A mákfogyasztás problémakörének elemzése során az elméleti és a gyakorlati tapasztalataim alapján, elsődleges kutatási tervet („pilot-work”) dolgoztam ki és a vizsgálatok kérdéseit az értekezés célkitűzései című részben részletesen ismertettem.

A véletlenszerűen felmerült kérdések megválaszolására a legegyszerűbb megoldás egy nyolcfős, önkéntesekből álló kutató csoport próbaétkezése volt, melynek során 120-150g mákot tartalmazó rétes elfogyasztása után hat órán keresztül, óránként levett vizeletmintában immunfluoreszcens technikával (ABBOTT, AxSYM) mértem az ópiát koncentráció változását [86]. Természetesen a mákfogyasztás előtt is vettem vizeletmitát, melyekben megmértem az ópiát koncentrációt. Ezekben a mintákban minden esetben nulla értéket kaptam.

Az eredmény igazolta a feltevésemet, a második órától levett mintákban különböző mennyiségű, de minden esetben cut-off feletti értékeket (ópiát koncentrációt) sőt a harmadik-hatodik óra közötti időszakban 1500-2000ng/ml fölötti koncentrációt is mértem [87, 88]. A másnap reggel (24. óra elteltével) levett minták közül háromban még volt cut-off alatti, de mérhető mennyiségű ópiát. A mérési eredményeket a 16. ábra görbéi reprezentálják.



17. ábra. 8 önkéntes személy étkezési mákfogyasztása után 24 órán keresztül vett vizeletminták ópiát koncentrációja (ng/ml).

Elővizsgálataim alapján valószínűként értékeltem azt a tényt, hogy az immunkémiai teszttel mért ópiát pozitívitas nem bizonyítja a drogfogyasztást [87, 88, 89]. A drogvizsgálatokhoz az előszűrésre használt eljárások közül az általunk alkalmazottak az immunkromatográfiás gyorsesztek, az immunfluoreszcens ABBOTT AxSYM reagensek és a homogén enzimimmun teszt THERMO CEDIA reagensek voltak. Ezekre az eljárásokra jellemző, hogy az egyes kábítószer vegyületsoportját különböző módon jelzett antigén-antitest reakcióval, kvalitatív vagy szemikvantitatív módon mérik, de a csoporton belüli vegyületek között nem szelektálnak. Az előszűrésen mért ópiát pozitívitas tehát azt jelenti, hogy a mintában az ópium alkaloidjai közül egy vagy több vegyület is határérték feletti mennyiség található.

Az immunkromatográfiás gyorsesztek működési elve szerint a drog jelenlétében létrejövő antigén antitest reakció hatására a jelzéshez használt Ponceau festék felszabadulását megakadályozza és így csak a kontroll csíkja válik láthatóvá.

Az ABBOTT AxSYM mérési elve szerint a drogmetabolitok jelenlétében az antigén-antitest reakció létrejöttét fluoreszcenszia polarizációs immuneszt (FPIA) technológián alapuló jelzéssel mérjük úgy, hogy a reakció során keletkező fényfelvillanások száma arányos a minta kábítószer koncentrációjával. A CEDIA Opiate teszt rekombináns DNA technológiát alkalmaz (US Patent No. 4708929) amely egyedülálló homogén enzim immuneszt rendszert jelent. Ez a módszer bakteriális β -galaktozidáz enzimen alapul, amely genetikailag két inaktív fragmensből áll. Ezek a fragmensek spontán asszociálódnak aktív enzimmé, mely a teszt rendszerben szubsztrátot hasít, amely spektrofotometriásan mérhető színű terméké alakul.

A vizsgálat során, a mintában lévő drog versenyez egy inaktív β -galaktozidáz fragmenshez kötött droggal, a reagensben lévő antitestkötő helyéért. Ha drog található a mintában, az megköti antitestet, és így a szabadon hagyott inaktív enzim fragmens aktív enzimmé alakulhat. Ha drog nincs a mintában, az antitest kötődik a drog-konjugált inaktív fragmenshez, gátolja a reasszociációt egy másik inaktív β -galaktozidáz fragmenssel és így nem képződik aktív enzim. Amennyiben képződött aktív enzim, akkor a szubsztrát bontás abszorbancia változást eredményez, amely arányos a mintában lévő drog mennyiségével.

4.2. A KÍSÉRLETEK

Az előzetesen végrehajtott kísérletek tapasztalatai szerint a máktartalmú sütemény elfogyasztása után a kipróbálásban résztvevők vizeletének ópiát tartalma jelentősen meghaladta a cut-off küszöbértékeket [90, 91]. A GC-MS-sel mért morfin értékek is a megengedett határérték fölött voltak [92]. A mák elfogyasztása után a kísérletben résztvevők_közül néhányan fokozott álmodást, fáradtságérzetet tapasztaltunk. Ezt a szubjektív érzést szeretnénk objektív vizsgálatok eredményeinek segítségével alátámasztani, vagy elvetni.

4.2.1. Az eljárás menete

Az önként jelentkezőknél laboratóriumi, és pszichológiai tesztek végzünk el. Egy fő vizsgálata 24 - 48-óra időtartamot vett igénybe. A vizsgálathoz használt mák laboratóriumi analízisének lépései:

1./ kezeletlen (mosatlan) mák ópiát tartalmának vizsgálata

2./ különböző hőmérsékletű vízzel történő mosással tisztított mákszemek és a használt mosófolyadékok ópiát tartalmának vizsgálata [92].

Ezzel az eljárással arra vonatkozóan nyerünk adatokat, hogy mekkora a különbség az ópiát tartalomban, ha a mákos étel készítése mosatlan vagy mosott mák felhasználásával történik.

4.2.2. Az önkéntesek vizsgálati rendje

Az általam összeállított kísérleti protokoll szerint, (7. táblázat) a vizsgálatban csak az vehetett részt, aki 1 héttel a mintavételek előtt nem fogyasztott mákot. A „0” időpontban – a tervezett mennyiségű mák elfogyasztását megelőzően – a résztvevők a hólyagjukat teljesen kiürítették. Pszichológiai tesztek végzünk el. Vér és vizelet mintát vettünk, s ezekben meghatároztuk a biológiai határértékeket.

A vizsgált személy a test tömegének figyelembe vételével 150 – 180 g mákot fogyasztott el² és hozzá 300 ml vizet ivott.

A „0” az időponttól számított 60,’-120,’-180,’-240,’-300,’-360’ perc elteltével, majd ezt követően kétóránként vizelet minta vételére került sor 12 óráig, majd ettől kezdve 6 óránként vettem a mintát. Folyadékot csak 120’ múlva lehetett újra fogyasztani. 48 órán keresztül a kísérletben résztvevőknek folyamatosan fel kellett jegyezni a bevitt és ürített folyadék mennyiségét (24 óra alatt összesen legkevesebb 2 L), valamint a vizelet biztosítás időpontját is (akkor is, ha a vizelet minta biztosítása a tervezetthez képest más időpontban történt). Lehetőség szerint a megadott időpontban kellett vizelet mintát adni és az erre a célra rendelkezésre bocsátott 50 ml-es, zárható műanyag csőben kell tárolni. A begyűjtött vizelet mintákat először immunkémiai teszttel (FPIA, ABBOTT AxSYM) előszűrtem, majd tömegspektrométerrel csatolt gázkromatográfival (GC/MS) vizsgáltam meg a morfin és kodein koncentrációját.

A vérvétel a 0’-60’-120’-180’-240’ időpontokban történt. A mintából GC-MS analízissel meghatároztam a morfin és kodein szinteket.

Az EDTA-val levett vérmintából genetikai vizsgálatokat is terveztem végezni. Célul tűztem ki a vizsgált személyekre genetikusan jellemző UGT2B7, CYP3A4, CYP2C8, UGT1A1, CYP2D6 enzimrendszerek polimorfizmusának meghatározását, valamint az ópiát-bontó képességükre kívántam következtetéseket levonni.

Minden résztvevő a vizsgálat előtti este könnyű vegyes táplálékot fogyaszthatott, éjszaka 8 órát aludt. Az alvás után, reggel a vizsgálatot mindenkinél éhgyomorral kezdtem.

Pszichológiai vizsgálatok során az éberségi és reflexidőt mérő tesztek nyugalmi helyzetű görbéjének felvétele történt. Várható volt a koncentrációképesség és asszociatív képességek változása.

Pszichológiai tesztek először a „0” időpontban végeztem el, majd egy órával a máktartalmú ételmiszer elfogyasztása után kezdtük el újra. Így autókontrollal ki tudom zárni az egyéni varianciák okozta eltéréseket.

² Sütemény formájában.

Kísérleti óra	Esemény	Elvégzendő vizsgálat	Eredmény	Megjegyzés
„0”-óra	Vizelet vétel Hólyag kiürítés 150 gr mákot tartalmazó süti és 300ml víz elfogyasztása,	-Vér- és vizelet- minták ópiát talmának kimutatása, - Pszichológiai tesztek	Várhatóan negatív	A vizelet minta egy mintavevő csőben, egy natív vérvételes cső
60'	Vérvétel Pszichológiai teszt	Vérben morfin és kodein meghatározás, Pszichológiai tesztek	Várhatóan mérhető mennyiségű morfin vérben és vizeletben	
120'	Vizelet vétel gyűjtőben Vérvétel	Vérben és vizeletben ópiát alkaloidok kimutatása,	Várhatóan emelkedett mennyiségű morfin vérben és vizeletben	
180' kontrolált folyadékfogyasztás	Vizelet vétel gyűjtőben Vérvétel	Vérben és vizeletben ópiát alkaloidok kimutatása,	Várhatóan emelkedett mennyiségű morfin vérben és vizeletben	
240'	Vizelet vétel gyűjtőben Vérvétel	Vérben és vizeletben ópiát alkaloidok kimutatása,,	Várhatóan emelkedett mennyiségű morfin vérben és vizeletben	
240'-tól kétóránként	Vizelet vétel gyűjtőben	Vizelet ópiát alkaloidok kimutatása,	Várhatóan emelkedett vizelet morfin	
300'-tól 6 óránként	Vizelet vétel minden alkalommal gyűjtőben	Vizelet ópiát alkaloidok kimutatása,	Várhatóan emelkedett vizelet morfin	
24-48 óráig	Vizelet vétel minden alkalommal gyűjtőben	Vizelet ópiát alkaloidok kimutatása,	Várhatóan emelkedett vizelet morfin	Jegyezni a székletürítés időpontját.

7. táblázat. A kísérleti terv lépései a mákfogyasztás kísérlet végrehajtásához.

5. Mérések

5.1. Vizelet előszűrő vizsgálat

ABBOTT AxSYM fluoreszcens polarizált immun (FPIA) technikával végeztük. A készülék random módon és folyamatos üzemmódban működő immunkémiai analizátor, amelyik két különböző mérési technikát alkalmaz:

-MEIA eljárás:

Nagy molekulatömegű vizsgálandó anyagok mérésére használt heterogén technológia.

-FPIA eljárás:

Kis molekulatömegű vizsgálati anyagok mérésére használt homogén technológia amely olyan immunanalitikai eljárás, ahol az antigén- antitest reakció indikátora fluoriddal jelölt vegyület. A fluoriddal az optikai egységben keltett fényfelvillanások mennyisége arányos a vizsgált mintában található kérdéses vegyület mennyiségével.

5.2. A mennyiségi analitikai vizsgálatok

A biológiai mintákban a kérdéses vegyületek mennyiségi meghatározását egy adott elválasztás-technikai rendszerhez (GC, LC) kapcsolt tömegszelekív detektálással oldottam meg.

A szakirodalmi adatok alapján a tömegspektrometriás analitikai módszerek a legideálisabbak a relatíve kis tömegszámmal (10 – 650 m/z) rendelkező szerves vegyületek minőségi, illetve mennyiségi meghatározására. A tökéletes eredmény érdekében a vizsgálandó vegyületet lehetőleg mátrix mentesen, vagyis más zavaró komponensektől megtisztítva juttatjuk a vizsgálóműszerbe. Ezért az MS leggyakoribb alkalmazásmódja a kapcsolt technikákkal együtt létezik [91]. A minták tisztítása után a komponensek elválasztása valamely (GC, LC) kromatográfiás rendszerben történik majd ezt követően valósítható meg a mérendő anyag tömegspektrometriás (MS) detektálása. A kapcsolt tömegspektrometriás módszerek alkalmasak több anyag párhuzamos detektálására a módszer érzékenységének csökkenése nélkül. A kromatográfiához kapcsolt tömegspektrometria olyan eljárás, amely érzékenysége, robusztussága, szelektivitása és specificitása miatt széles körben alkalmazható biológiai rendszerek komplex analízisére. A biológiai minták elemzésével foglalkozó analitikai irodalom túlnyomó többsége ma LC-MS, LC-MS/MS módszereket ír le [93].

Az elválasztás-tudományban a GC-MS technikát [94] is előszeretettel alkalmazzák a biológiai minták vizsgálatára, de az LC-MS módszerekkel szemben lényeges hátrányai vannak. A GC-MS módszert elsősorban apoláris, termikusan stabil és illékony vegyületek analízisében alkalmazzák. A szerves molekulák 80% azonban nem ebbe a kategóriába tartozik. A vérből végzett analitikai vizsgálatoknál, mind a GC-MS, mind pedig az LC-MS, LC-MS-MS módszert alkalmaztam. Meg kell állapítanom, hogy

munkám során az LC-MS-MS technika az egyszerűbb minta előkészítésén túl, gyorsasága miatt alkalmasabbnak bizonyult a morfin-glükuronidok M3G és az M6G meghatározására [95, 96].

5.3. Vizelet morfin és kodein tartalmának meghatározása GC-MS mérőrendszerrel

A módszer alkalmazási területe: alkalmas ópiátok (6-MAM, morfin, kodein) koncentrációjának vizeletből történő meghatározására. A vizsgálat eredményei alapján a fenti kábítószeres fogyasztásának ténye kizárható, illetve igazolható [97].

Mérés menete: a vizeletminta opiát tartalmát szilárd fázisú extrakciót (SPE) és származékképzést követően gázkromatográfiás-tömegspektrometriás (GC-MS) technikával határozzuk meg, SIM üzemmódban, belső sztenderd módszerrel. (8. táblázat)

	6-MAM	Morfin	Kodein
<i>Mérési tartomány</i>	10-100 ng/ml	200-2000 ng/ml	200-2000 ng/ml
<i>Kimutathatósági határ</i>	1,83 ng/ml	7,29 ng/ml	15,21 ng/ml

8. táblázat. 6-MAM, morfin, kodein mérési tartománya és *kimutathatósági határa*.

5.3.1. Sztenderd és minta szükséglet, mintatárolás

Az eljáráshoz kb. 5 ml vizeletre van szükség.

A mintavételtől számítva a vizeletminta maximum 24 órán át tárolható +2 – +8 °C-on. Ennél hosszabb időtartamú tároláshoz a mintát –18 °C alá kell hűteni. Az előkészített (szoba-hőmérsékletű) mintából 24 órán belül kell a meghatározást elvégezni.

Belső sztenderdek: morfin-D₃, kodein-D₃ 10 -10µg/ml-es oldatai és 6-acetilmorfin-D₃ 1µg/ml-es oldata.

Külső sztenderdek: morfin, kodein 10 -10µg/ml-es oldatai és 6-acetilmorfin 1 µg/ml-es oldata.

Bond Elute Certify SPE-oszlop, 130 mg-os (CP Analitika)

5.3.2. Minta-előkészítés

Eszközök a minta-előkészítéshez a szokásos laboratóriumi felszerelésen túlmenően

- Általános laboratóriumi eszközök és üvegedények
- Vortex-keverő,
- Reacti-Therm™ Heating Module (Pierce)
- Reacti-Vap™ Evaporator (Pierce)
- SPE-vákuum leszívó rendszer (MERCK)
- Bond Elute Certify SPE-oszlop, 130 mg-os (CP Analitika)
- Analitikai mérleg (Sartorius)

A vegyszereket a MERCK, a ROCHE, a Pierce, a CERRILLIANT gyártotta és az analitikai vizsgálatokban előírt minőséget tanúsítványban biztosította.

Az oldatokat a NAT minőségügyi előírásainak megfelelően készítettük. Vizeletkalibrátorok mátrixa szintetikus vizelet és a belső, ill. külső sztenderdeknek az eljárásban előírt mennyiségek hozzáadásával készítettük a kalibráló oldatokat.

5.3.3. Az analitikai eljárás [98].

Az ópiátok metabolitjait konjugált formájukból enzimés hidrolízissel szabadítom fel. A glükuronid-hasítási reakciót 4 ml-es légmentesen zárható üvegedényben végezzük. Az edényekbe 100 µll vizeletet, 5-5 µll belső sztenderd-oldatokat és 20 µllβ-glükuronidáz-

arilszulfatáz enzimet mérek, majd az edényeket lezárom és Vortex keverővel tartalmukat erőteljesen összerázom. Ezután az oldatokat 36 °C-os blokk-termosztáton 24 órán keresztül melegítem. A hidrolízis után az edényeket hideg (legalább: 15 °C-os) vízbe helyezem és 10 percen keresztül hűlni hagyom. A lehűlt mintákhoz 2 ml karbonát-puffert (pH=9) adok és keverővel erőteljesen összerázom.

A hatóanyag kivonása szilárdfázisú extrakcióval történik Bond EluteCertify oszlopon, SPE-vákuum leszívó rendszer segítségével. Az oszlop kondicionálását 3 ml metanollal és 3 ml karbonát-pufferrel végzem. A kondicionálás után a mintaoldatot az oszlopra viszem és 1 ml/perc sebességgel (cseppenként) az oszlopon átszívatom. A kondicionálás és a mintafelvétel alatt az oszlopnak állandóan folyadék alatt kell lennie. A minta felvétele után az oszlopot 3 ml desztillált vízzel mosom a mintamátrix eltávolítása érdekében. Ezután az oszlopot 35 percig 25 Hgmm vákuum alatt tartom majd az oszlopot 150 µL hexánnal szárítom. A mintát az oszlopról 2 x 0.9 ml eluáló oldattal 2 ml-es légmentesen zárható, dezaktivált üvegedénybe oldjuk le 1 ml/perc (cseppenkénti) sebességgel. Az extraktumot 36°C-ra felfűtött blokk-termosztáton nitrogén gázáram alatt szárazra párolom.

A száraz maradékhoz 100 µl PFPA-oldatot adunk, az edényt lezárjuk és 30 percig 60 °C-os blokktermosztáton melegítjük. A mintákat szobahőmérsékletűre hűtjük, majd blokk-termosztáton nitrogén gázáram alatt szárazra pároljuk. A száraz maradékot 75 µl diklór-metán : propán-2-ol 90 : 10 arányú elegyében felvesszük és az oldatot 100 µl-es szűkítőbe viszem át, amelyet előzőleg 2 ml-es mintatartó edénybe teszem. Az edényeket légmentesen lezárom, és a mintákat a mérésig +2-+8°C-ú hűtőszekrényben tárolom.

5.3.4. Minta-előkészítés a vizelet 6-acetilmorfin tartalmának meghatározásához

A hatóanyag kivonása szilárdfázisú extrakcióval történik Bond Elute Certify oszlopon, SPE-vákuum leszívó rendszer segítségével, közvetlenül a vizeletmintából.

A száraz maradékhoz 100 µl PFPA-oldatot adunk, az edényt lezárjuk és melegítés után újra szárazra párolva 75 µl diklór-metán : propan-2-ol 90 : 10 arányú elegyében felvesszük majd az oldatot 100 µl-es szűkítőbe téve lehűtjük és GC-MS-el mérjük. .

5.3.5 A gázkromatográfiás-tömegspektrometriás meghatározás körülményei

Készülék:	Agilent Technologies gázkromatográf split/splitless injektorral, automata mintaadagolóval
Kromatográfiás oszlop:	HP-5MS, Kapillároszlop (30m x 0,25 mm, df = 0,25 µm)
Hőmérsékletprogram:	100 °C (1,0 min) 40 °C/min 220 °C (0 min) 5 °C/min 240 °C (0 min) 7 °C/min 310 °C (4 min)
Injektor-hőmérséklet:	280 °C
Injektálási technika:	Splitless, idő 1,5 min
Injektált mennyiség:	1 µl
Vivőgáz:	Hélium, konstans áramlás: 1,0 cm ³ /min

5.3.6. Tömegspektrometria

Készülék:	Agilent 5973 tömegszelektív detektor
„Transfer line” hőmérséklete:	280 °C
Forráshőmérséklet:	200 °C
Ionizáció:	Elektronütköztetéses (EI), 70 eV
Analizátor-hőmérséklet:	150 °C
Analizátor üzemmódja:	Egyedi ionokat figyelő üzemmód (SIM)

SIM paraméterek:

Csoport	Név	Tartózkodási idő	Felbontás	Start time	Fragmentek tömegei		
1.	Morfin	30 msec	Low	8.5 min	414,1	577,1	361,1
	Kodein				282,1	445,1	
	Morfin-D ₃				417,1	580,1	364,1
	Kodein-D ₃				285,1	448,1	
2.	6-acetilmorfin	40 msec	Low	9.9 min	414,1	473,1	361,1
	6-acetilmorfin-D ₃				417,1	476,1	364,1

Vegyület információk:

Vegyület	Célion	Q1 (%-Resp.)	Q2 (%-Resp.)	Q3 (%-Resp.)
Morfin-(PFP)	414,1	577,1 [20,1]	361,1 [7,0]	
Kodein-(PFP)	282,1	445,1 [50,1]		
Morfin-D ₃ -(PFP)	417,1	580,1 [21,1]	364,1 [6,10]	
Kodein-D ₃ -(PFP)	285,1	448,1 [21,1]		
6-acetilmorfin-(PFP)	414,1	473,1 [67,8]	361,1 [42,8]	
6-acetilmorfin-D ₃ -PFP	417,1	476,1 [57,8]	364,1 [33,8]	

Q: Qualifier (kísérő) ion

Amennyiben a párhuzamos mérések eredményei jelentős eltérést mutatnak (a relatív szórás érték > ± 10 %), úgy a vizsgálatokat meg kell ismételni.

A vizsgálati eredményt az alábbi formában adjuk meg:

$$C = C_i \pm 2 \sqrt{S_i^2 + \left(\frac{C_i}{C_t} S_t\right)^2 + \left(\frac{C_{IT}}{C_{IST}} S_{IST}\right)^2} \quad (\text{ng/ml}), \text{ ahol}$$

C = a vizsgálati eredmény (ng/ml)

C_i = a minta három mérésének átlaga (ng/ml)

S_i = a minta három mérésének szórása (ng/ml)

C_t = a gyári törzsoldat hatóanyag koncentrációja (ng/ml)

S_t = a gyári törzsoldat minőségi tanúsítványban megadott szórás (ng/ml)

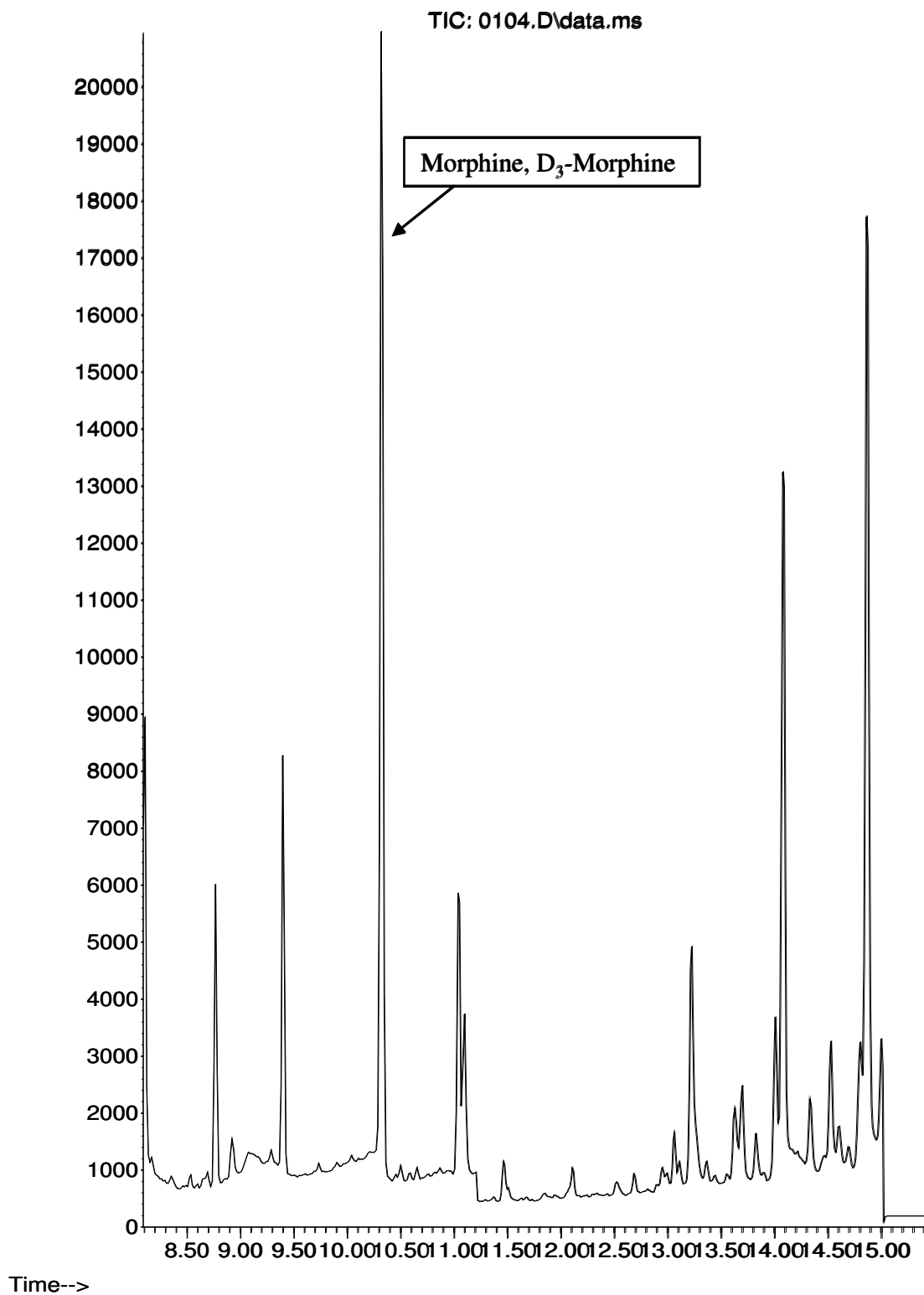
C_{IT} = a belső standard koncentrációja a mintában, ng/ml

S_{IST} = a jelölt gyári törzsoldat minőségi tanúsítványában megadott szórás (ng/ml)

C_{IST} = a jelölt gyári törzsoldat hatóanyag tartalma ng/ml koncentrációban

A következő ábrán egy vizeletminta TIC kromatogramját mutatom be. A kromatogramon jól látható, hogy a módszer szelektív, mivel nem jelent meg interferáló kromatográfiai csúcs a meghatározandó vegyületek retenciós tartományában.

Abundance



18. ábra. Mákfogyasztás után vett vizeletminta kromatogramja

5.4. Vér morfintartalmának meghatározása GC-MS, LC-MS és LC-MS-MS módszerrel

Az első csoport hét tagjától 1, 2, 3, és 4 órában 10-10 ml vért vettünk le natrium-fluoriddal preparált vacutaineres csövekbe. A natrium-fluorid megakadályozza a vér észteráz enzimjeinek a glükuronid vegyületeknek a hidrolízisét. A morfin, M3G, M6G, kodein és KG vegyületeket GC- és LC-MS készülékekkel határoztam meg. A két készülékhez egymástól eltérő minta-előkészítést alkalmaztam. A két eljárás összetettsége közötti eltérés jól szemlélteti az LC-MS alkalmazásának előnyét a GC-MS technikával szemben. A GC-MS módszerrel csak M3G és M6G együttes meghatározása lehetséges, az LC-MS-sel egyszerűbb előkészítéssel a két vegyület külön-külön is meghatározható.

5.4.1. GC-MS eljárás

Az Magyar Honvédség Honvédkórház Tudományos Kutató Intézet Toxikológiai Kutató Osztály drogvizsgáló laboratóriuma vizeletminták opiát tartalmának meghatározására akkreditált és a morfin, M3G, M6G, kodein és kodein-glükuronid vegyületek meghatározására validált eljárás áll rendelkezésre. Ez az eljárás a vérminták vizsgálatára két mintatípus eltérő mátrixa és a meghatározandó vegyületek koncentrációi miatt nem alkalmas. A vérminták vizsgálatára egy új eljárást kellett kidolgoznom és validálnom. Megjegyzés: A KG (kodein-glükuronid) koncentrációja a GC-MS, LC-MS és LC-MS-MS vizsgálatoknál egyaránt a módszerek kimutatási értékei alatt voltak, ezért a következőkben nem kerülnek ismertetésre.

5.4.2. A validálás

5.4.2.1. A validálás céljai:

- Megerősíteni, hogy a kitűzött céloknak az eljárás megfelel-e vagy sem,
- A validált eljárással kapott eredmények pontossága és tartománya a megfelel a követelményeknek és

- A validálás abban a mértékben került végrehajtásra, ami teljes mértékben kielégíti a szándékozott alkalmazási feltételeket [99, 100, 101].

5.4.2.2. A validálás során meghatározott paraméterek

- Pontosság
- Precizitás
- Vizsgálatok ismételhetősége (egy napon belüli, napok közötti)
- Linearitás
- Kimutatási határ
- Minőségi kimutatási határ
- Mennyiségi meghatározási határ
- Szelektivitás

Az adatok számítógépes feldolgozását a Német Toxikológiai Társaság által készített B.E.N. Version 2.0 szoftverrel végeztük [102].

5.4.2.3. A validált eljárás rövid ismertetése

Eszközök, vegyszerek a minta-előkészítéshez a szokásos laboratóriumi felszerelésen túlmenően megfelelnek a vizeletminták vizsgálata során alkalmazottaknak.

5.4.2.4. A minta-előkészítés

A levett vért óvatos forgatással összekeverem és 10 perc $+2 - +8$ °C-on hűtőben való tárolás után laboratóriumi centrifugán 3000/perc fordulaton 10 percig centrifugálok. A felső fázisból 1 ml szérumot 5 ml-es dezaktivált üvegbe mérek be és 1.0-1.0 µl 10 µg/ml koncentrációjú morfint-D₃ és kodein-D₃ oldatot adok hozzá belső sztenderdként és 3-4 ml karbonát-puffert. Ez az oldat képezi a mintaoldatot. A minta vizsgálatát 24 órán belül meg kell kezdeni. Ennél hosszabb időtartamú tároláshoz a mintát -18 °C alá kell hűteni.

5.4.2.5. A hatóanyag kivonása

A hatóanyag kivonása szilárdfázisú extrakcióval történik Bond Elute Certify oszlopon, SPE-vákuum leszívó rendszer segítségével. Az oszlop kondicionálását 3 ml metanollal és 3 ml karbonát-pufferrel végzem. A kondicionálás után a mintaoldatot az oszlopra

viszem és 1 ml/perc sebességgel (cseppenként) az oszlopon átszívatom. A kondicionálás és a mintafelvétel alatt az oszlopnak állandóan folyadék alatt kell lennie. A minta felvétele után az oszlopot 3 ml desztillált vízzel mosom a mintamátrix eltávolítása érdekében. Ezután az oszlopot 35 percig 25 Hgmm vákuum alatt tartom majd 150 μ L hexánnal szárítom. A mintát az oszlopról 2 x 0.9 ml eluáló oldattal 2 ml-es légmentesen zárható, szilanizált üvegedénybe oldom le 1 ml/perc (cseppenkénti) sebességgel. A kivonatot 36°C-ra felfűtött blokk-termosztáton nitrogén gázáram alatt szárazra párolom.

5.4.2.6. Származékképzés

A száraz maradékhoz 100 μ lPFPA-oldatot adunk, az edényt lezárjuk és 30 percig 60°C-os blokktermosztáton melegítem. A mintákat szobahőmérsékletűre hűtjük, majd blokktermosztáton nitrogén gázáram alatt szárazra párolom. A száraz maradékot 75 μ l diklórmetán : propan-2-ol 90 : 10 arányú elegyében felveszem és az oldatot 100 μ l-es szűkítőbe visszük át, amelyet előzőleg 2 ml-es mintatartó edénybe helyezem. Az edényeket légmentesen lezárom, és a mintákat a mérésig +2-+8 °C-ú hűtőszekrényben tárolom.

5.4.2.7. A gázkromatográfiás-tömegspektrometriás meghatározás körülményei

Gázkromatográfia: 5.3.5 pontban leírtak szerint

Tömegspektrometria: 5.3.5 pontban leírtak szerint

SIM paraméterek: 5.3.5 pontban leírtak szerint

Vegyület információk: 5.3.5 pontban leírtak szerint

Megjegyzés: a vérmintákból 6-acetilmorfint nem mérünk.

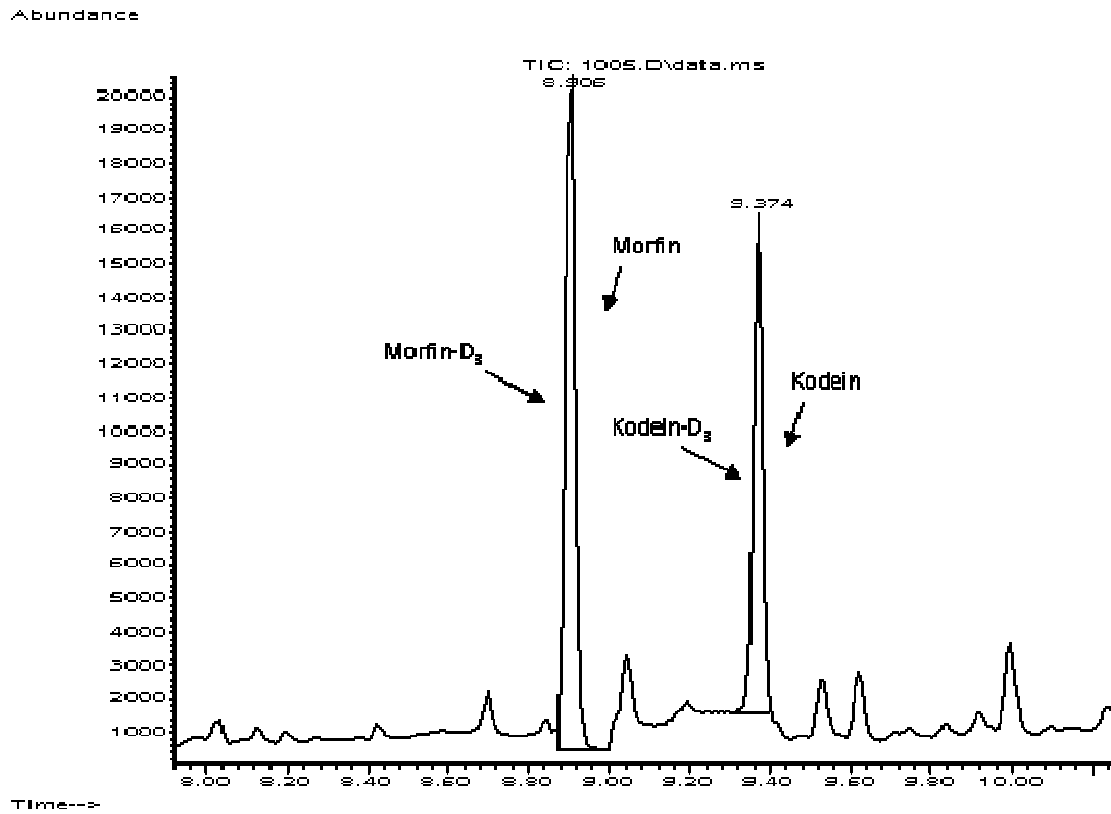
5.4.2.8. A vérminta hidrolízise

A vér összmorfin és kodein tartalmának meghatározása érdekében a mintát első lépésben hidrolizálnom kell. A glükuronid vegyületek enzimés bontását az alábbiakban leírtak szerint végzem

A levett vért óvatos forgatással összerázom, és 10 perc +2 – +8 °C-on hűtőben való tárolás után laboratóriumi centrifugán 3000/perc fordulaton 10 percig centrifugálok. A felső fázisból 1 ml szérumot 5 ml-es dezaktivált edénybe mérek és 1.0-1.0 μ l 10 μ g/ml koncentrációjú morfint-D₃ és kodein-D₃ oldatot adok hozzá belső standardként, Az így

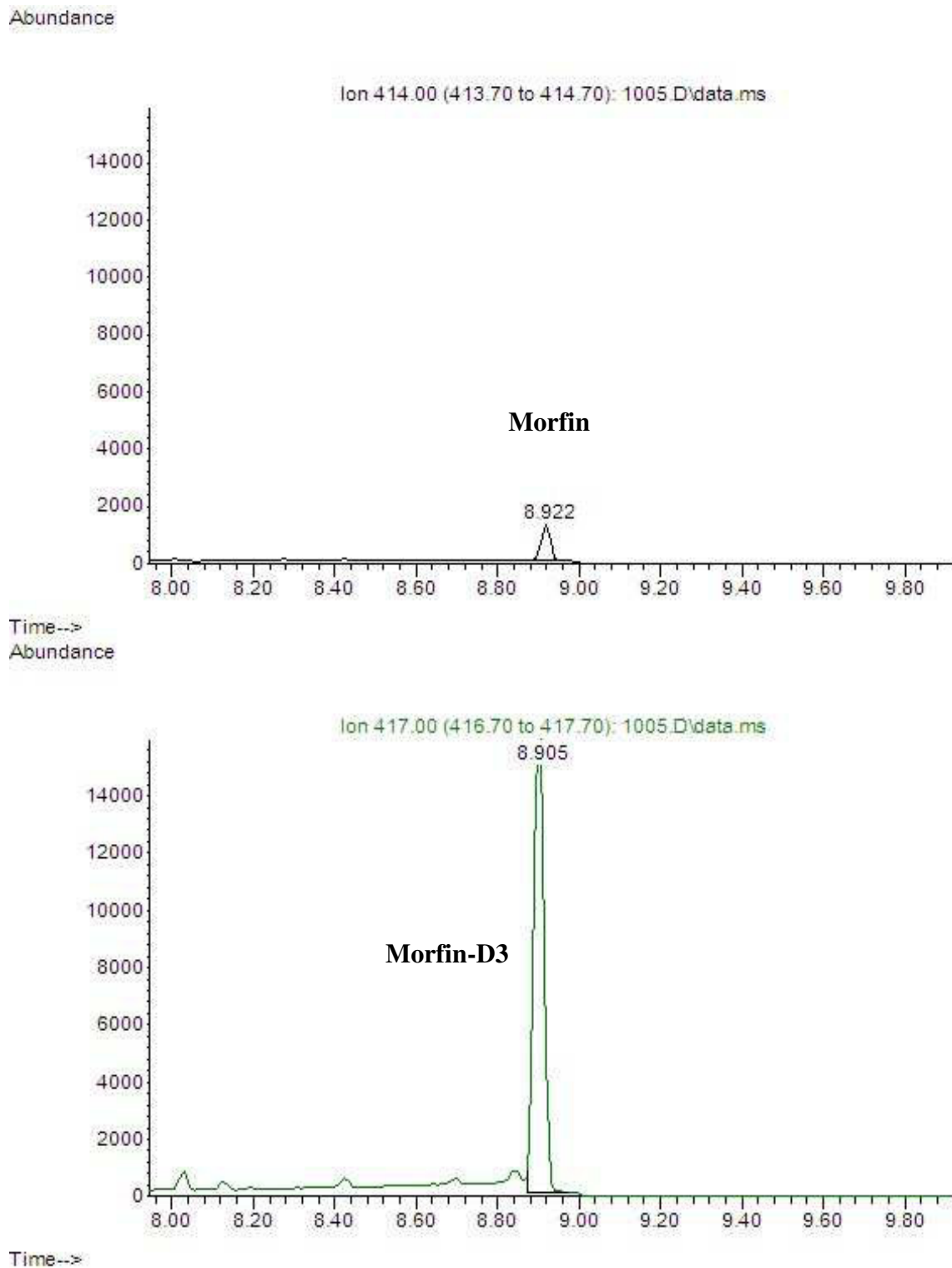
kapott mintaoldatot C-8 töltetet tartalmazó SPE- oszlopon tisztítom. A tisztás célja a nátrium-fluorid, és a vérben lévő nehézfémek eltávolítása (elsősorban réz), amelyek β -Glükuronidáz-arilszulfatáz enzimet kicsapják, illetve bénítják. A mintaoldatot az előzőleg 2 ml metanollal és 2 ml vízzel kondicionált oszlopra visszefel lassan átengedem (gravitációval). Ezután az oszlopot 2 ml vízzel mosom, majd az oszlopot 20 percig 50 Hgmm vákuum alatt szárítom. A mintát az oszlopról 1 ml 1 % jégecetet tartalmazó oldattal 5 ml-es légmentesen zárható, dezaktivált üvegedénybe oldjuk le 1 ml/perc (cseppenkénti) sebességgel. Az oldatot 40 °C-on blokk-termosztáton nitrogén gázáram alatt szárazra bepárlom. A száraz maradékhoz 1 ml 6 pH-jú puffert és 100 μ l β -Glükuronidáz-arilszulfatáz enzim oldatot adunk és 36 °C-os termosztátban 24 órán keresztül hidrolizálom. A hidrolizált oldat lehűlése után 3 ml nátrium-karbonát puffert adunk hozzá. A hatóanyag kivonását, származékképzést és műszerest mérést a fentiekben leírtak szerint végezzük el.

A módszer validálás során különböző vérminták kromatogramjait vizsgáltam meg az eljárás szelektivitásának (specifititásának) bizonyítása érdekében. A morfin, kodein és a belső sztenderdek retenciós tartományában nem találtam zavaró (interferáló) szérumkomponenseket. A vizsgálatok alapján a módszert szelektívnek találtam, mivel sem a morfin és kodein, sem pedig a belső sztenderdek retenciós tartományában nem található zavaró komponens. A módszer szelektivitás vizsgálatát a következő ábrákkal szemléltetem (19. 20. és 21. ábrák).

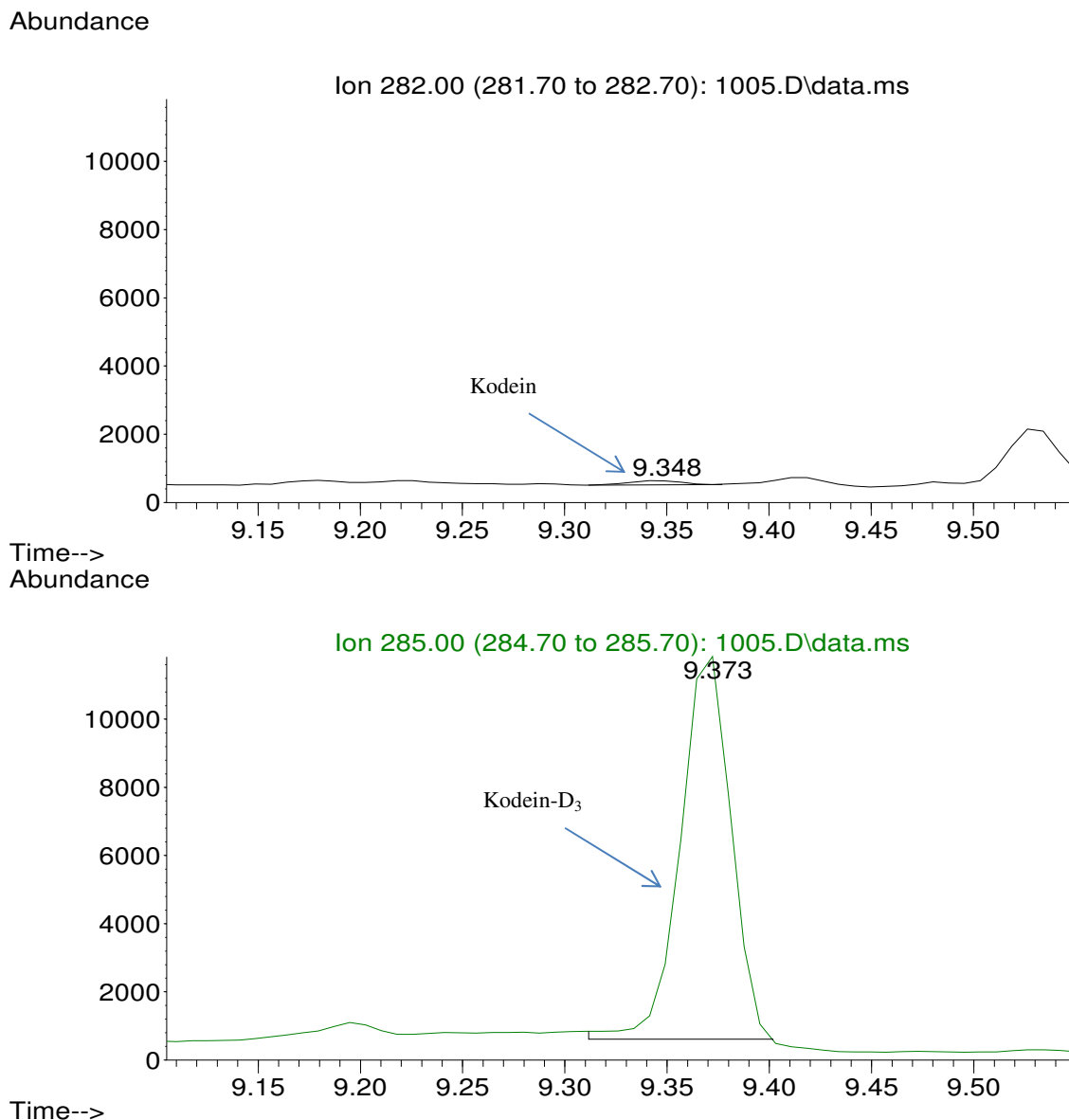


19. ábra. Mákot fogyasztó személy szérumában mért kodein és morfin kromatogramja.

A 19. ábrán lévő TIC kromatogram a célionok (morfín,414= m/z , morfín d3,417= m/z , kodein,282= m/z és kodein d3, 285= m/z) és a kísérőionok grafikus összegzése. A kivont ionkromatogramokon látható, hogy nincs interferencia a csúcsok közelében.



20. ábra. A morfin (414=m/z) és jelölt morfin (417=m/z) ion-kromatogramjai,
a szérum szabad morfin koncentrációja 1,12 ng/ml (felső ábra),
a jelölt sztenderd a morfin-D3 (alsó ábra)



21 ábra. A kodein (282=m/z) (felső) és jelölt kodein (285=m/z) (alsó) ionkromatogramjai,
A szérum kodein koncentrációja mennyiségi kimutatási határérték alatt van.

5.4.2.9. Mérési adatok kiértékelése és feldolgozása

A méréseknél kísérő sztenderdként a vizsgálandó anyag jelölt vegyületét alkalmaztam. A kísérő sztenderd kémiai és fizikai tulajdonságai megegyeztek, ezért tökéletesen alkalmas volt a minta előkészítés, hatóanyag kivonás és a méréstechnika lépések ellenőrzésére. A kísérő sztenderd használata a műszerrel kapcsolatos hibákat (pl.: a mintaadagoló nem megfelelő mennyiséget adagol, vagy a műszer érzékenysége nagymértékben megváltozik) is kiküszöböli, mivel a kalibrációs egyenest a vizsgálandó és a kísérő sztenderd jelek arányában párhuzamosan szerkeszti. A mérési adatok gyűjtését, kiértékelését a GC-MS vezérlő és

adatfeldolgozó végeztem. A validálási adatok kiértékelésénél a B.E.N. német szoftvert használtam[102].

5.5. LC-MS mérések

Hét mintát LC-MS módszerrel is meghatároztam. A mérésekhez Agilent 6410A TripleQuad LC/MS (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA) készüléket használtam, amely az alábbi egységekből állt:

Folyadék kromatográf:

- Agilent 1100 LC

Detektor:

- Agilent 6100 tömegszelektív detektor

Adatgyűjtő és kiértékelő szoftver:

- Agilent Chemstation Revision A.08.03 Data Acquisition

A morfin, kodein és glükuronidjai APCI és ESI módban is ionizálhatók voltak. ESI-vel kaptuk az intenzívebb ionáramokat. ESI pozitív módban háromszor nagyobb intenzitású ion keletkezett, mint negatív módban. Az ionok optimalálásának a célja, hogy megtaláljuk azt az ideális fragmentor feszültség értéket, amin az adott ionok a legintenzívebbek. Erre a gyorsító feszültségre azért van szükség, mert az ionforrás után a belépő kapillárisban még csak elővákuum van és a molekulák szabad úthossza így nem éri el a maximális értéket. Kis fragmentor feszültség esetén kevés ion jut az analizátor térbe és alacsony ionintenzitást kapunk a módszer érzékenysége kicsi. Nagy fragmentor feszültségnél a molekulák fragmentációja nagy, kis tömegű ionokat kapunk és ezért a mérés érzékenysége romlik.

Minta-előkészítés

Az LC-MS nagy előnye a GC-MS-szel szemben a következőkben leírt minta előkészítés leírásában is egyértelműen látható. A levett vért óvatos forgatással összekeverem és 10 perc +2 – +8 °C-on hűtőben való tárolás után laboratóriumi centrifugán 3000/perc fordulaton 10 percig centrifugálok. A felső fázisból 1 ml szérumot 5 ml-es dezaktivált üveg edénybe mérek be és 1.0-1.0 µl 10 µg/ml koncentrációjú morfin-D₆, kodein-D₆, morfin-D₃-glükuronid és kodein-D₃-glükuronid oldatot adok hozzá belső sztenderdként. Az így kapott mintaoldatot C-8 töltetet tartalmazó SPE- oszlopon tisztítom. A mintaoldatot az előzőleg 2 ml metanollal és 2 ml vízzel kondicionált oszlopra felviszem és lassan átengedem (gravitációval). Ezután az

oszlopot 2 ml vízzel mosom, majd az oszlopot 20 percig 50 Hgmm vákuum alatt szárítom. A mintát az oszlopról 1 ml 1 % jégecetet tartalmazó oldattal 2 ml-es légmentesen zárható, dezaktivált üvegedénybe oldom le 1 ml/perc sebességgel. Az oldatot 40 °C-on blokk-termosztáton nitrogén gázáram alatt szárazra párolom. A száraz maradékot a HPLC eluens oldatba felveszem és a műszeres mérést ebből az oldatból végzem.

5.5.1. Az LC-MS mérés paraméterei.

Folyadékkromatográfiás (HPLC) körülmények

A folyadék-kromatografálás feltételeiként az alábbiak ajánlottak, azonban más kikötés szerint is eljárhatunk feltéve, hogy az is megfelelő eredményt ad.

Folyadékkromatográfiás oszlop

NUCLEODUR C-18 Gravity 150x4.6mmx5µm vagy hasonló elválasztást biztosító

C-18-as kolona

Mozgófázis:

A eluens: HPLC minőségű metanol

B eluens: 2 g Ammóniumacetát/liter HPLC minőségű víz

Gradiens:0-4 perc	70% B
4-14 perc	10% B-ig lineáris gradiens
14-20 perc	10% B

Post time: 5 perc

Áramlási sebesség: 0.9 cm³ /perc

Detektor:

MS SIM ESI: 2-20 perc:

286,0 AMU Pozitív

292,0 AMU Pozitív

300,0 AMU Pozitív

306,0 AMU Pozitív

462,0 AMU Pozitív

465,0 AMU Pozitív

Injektálási mennyiség: 2 µL

A minőségi és mennyiségi meghatározáshoz injektáljunk a vérmátrixú standardokból készített ismert koncentrációjú oldatokból a készülékbe. Az eredményeket a 8. táblázat tartalmazza.

5.6. LC-MS/MS mérések

A második csoport vérmintáit LC-MS/MS készülékkel határoztuk meg. Az MS/MS lényege, hogy az ionok további fragmentációját teszi lehetővé a tömegspektrométer ütközési cellájában, amely növeli a módszer érzékenységét, szelektivitását, specifikusát és csökkenti az interferencia fellépését. A mérési módszer kidolgozás első lépése a tömegspektrometriás paramétereinek optimalizálása volt [103]. Ez a lépés alapvetően meghatározza a mérési eljárás érzékenységét és az ionintenzitásokat. Az LC-MS mérésnél ez már ismertetésre került. Ezt követi a minta előkészítési eljárás kidolgozása, amely a legtöbb esetben időigényesebb feladat egy analitikai módszer fejlesztésénél. Az elő kísérletek eredményei alapján elegendőnek bizonyult a jelölt hatóanyagokkal történő spájkolása után a fehérjék acetonitrillel való kicsapása a minta előkészítésére [104]. A vizsgálatok szerint a legtöbb gyógyszer, kábítószer vérszérumból való mérése egy egyszerű fehérjementesítés után jelölt belső sztenderdek alkalmazásával elvégezhető. A mérések MRM-módban történtek. Az MRM- módban mindkét kvadrupol SIM módban működik és csak az adott komponensekre jellemző ionátmenteket enged az analizátor az elektronsokszorozóba. Az MRM- módban a két ionátmenetre kapott jelek és azok aránya jellemzi az adott komponenseket.

5.6.1. LC-MS/MS felépítése

A mérésnél alkalmazott készülék felépítését az alábbi:

- Folyadáékromatográf
- Triplakvadrupol
- Analyst 1.5.2 szoftver:

Minta-előkészítés:

A levett vért óvatos forgatással összerázom és 10 perc +2 – +8 °C-on hűtőben való tárolás után laboratóriumi centrifugán 3000/perc fordulaton 10 percig centrifugálok. A felső fázisból 1 ml szérumot 5 ml dezaktivált mintatartó edénybe mérek és 1.0-1.0 µl 10 µg/ml koncentrációjú morfin-D₆, kodein-D₃, morfin-D₃-glükuronid és kodein-D₃-glükuronid oldatot adunk hozzá belső sztenderdeknek. A szérumból a fehérjéket 2 ml acetonitrillel kicsapom. Az oldatot összekeverem és laboratóriumi centrifugában 3000/perc fordulaton 10 percig újra centrifugálok. A felülúszóból 1 ml-t 2 ml-es dezaktivált edénybe mérünk és annak zárása után a műszeres mérést elvégezzük.

5.6.2. Az LC-MS/MS mérési paramétereinek áttekintése

A detektálási paraméterek két fő csoportra különíthetők. Az egyik csoportot az ionforrás paraméterek alkotják, melyek értékei az alkalmazott folyadékkromatográfiás körülményektől (mozgófázis összetétel, áramlási sebesség, analitikai oszlop, pumpa típusa) függően változnak. A másik csoportba a komponensfüggő paraméterek tartoznak, melyek minden komponens esetében eltérőek, így azokat minden vizsgálandó molekulára külön optimalni kell.

Az alábbi összefoglaló, a detektálási paraméterek angol nevéből származó rövidítéseiket és mértékegységeiket tartalmazza:

Ionforrás paraméterek	Komponensfüggő paraméterek
Ionforrás feszültség - IS (V)	Deklaszter potenciál - DP (V)
Függöny gáz - CUR (psi)	Ütközési cella belépő potenciál - CEP (V)
Porlasztó gáz - GS1 (psi)	Ütközési energia - CE (eV)
Száritó gáz - GS2 (psi)	Ütközési cella kilépési potenciál - CXP (V)
Hőmérséklet - TEM (°C)	Belépési potenciál - EP (V)

Instrument AB Sciex 3200QTrap hybrid tandem mass-spectrometer

Az adatgyűjtés időtartama: 18min/sec

MS/MS metodika:

ScanType: MRM (MRM)

Polaritás: pozitív

Ion forrás: Turbo Spray

Felbontás Q1: Unit

Felbontás Q3: Low

MR szünet: 5.0000 msec

Paraméter tábla:

CUR: 25.00 psi

IS: 5000.00 V

TEM: 450.00 °C

GS1: 50.00 psi

GS2: 40.00 psi

CAD: Medium

A komponensfüggő paraméterek:

Komponensek	Átmenetek	DP	EP	CEP	CE	CXP
Dwell(msec)						
Kodein	300/215	56	8,5	14 35	4	120
Kodein- D ₃	303/215	51	9	11 35	4	120
Morfin	286/201	46	9	14 39	4	120
Morfin-D ₆	292/201	56	10,5	12 39	2	120
Morfin-β-glükuronid	462/286	66	10	76 45	4	120
Morfin-D ₃ -β-glükuronid	465/286	56	9	20 39	4	120

Folyadékkromatográfiás paraméterek:

PE LC-200 mikro pumpa

Minimum Pressure (psi): 0.0

Maximum Pressure (psi): 6100.0

Shutdown Time (min): 999.9

Gradiens elúciós program:

Step	Idő (perc)	Áramlási sebesség(μl/min)	A (%)	B (%)
0	0.0	800.00	95.0	5.0
1	3.0	800.00	95.0	5.0
2	10.0	800.00	5.0	95.0
3	14.0	800.00	5.0	95.0
4	14.5	800.00	95.0	5.0
5	18.0	800.00	95.0	5.0

Mozgófázis A: 10 mM ammónium-formiát

Mozgófázis B: acetonitril

Analitikai oszlop: YMC Hydrosphere C18, 150 x 4.6 mm

Oszlop hőmérséklet: 45°C

Injektálási térfogat (μL): 30

5.7. A mák laboratóriumi vizsgálata

Az első felvetődött kérdésre, hogy az étkezési mák elfogyasztásának hatására kerül-e a szervezetbe ópiát alkaloid a választ tehát a mák morfin és kodein tartalmának meghatározása adja meg [104].

A magyar szabvány az ópiát alkaloidok meghatározáshoz a mák őrlését írja elő. Az elővizsgálataink szerint a mákszemek őrlés után kapott pépes állagú inhomogén mintájából a vizsgált anyagok kivonása nem megbízható, nehezen reprodukálható [98]. Az mikroszkópos felvételek is egyértelműen mutatják, hogy a vizsgálandó anyagok – ópiát szemcsék – a mákszemek külső felszínén lévő viaszrétegre tapadnak (42. 43 ábra) így kinyerésük egyszerűen egy 1% ecetsavat tartalmazó metanolos mosással megoldható. Az analitikai kémia alapszabálya szerint a legkevesebb manipulációval előkészített mintával nyert eredmény a legmegbízhatóbb és egyúttal a legjobban reprodukálható eredményt adja [105]. A mák mintákat 1% ecetsavat tartalmazó metanollal kivontuk, SPE-oszlopon tisztítottuk és az így kapott mintaoldatot morfinra és kodeinre HPLC (Dionex, UltimateMate 3000) készüléken megmértük.

5.7.1. Szükséges vegyszerek és eszközök

Metanol, Suprasolv minőség (MERCK)

Morfin, 1000 μ g/ml (metanol), CERRILLIANT M 005

Kodein, 1000 μ g/ml (metanol), CERILLIANT C 015

Desztillált víz, Lichrosolv (MERCK)

Diklórmetán, Suprasolv minőség (MERCK)

i-Propilalkohol, Suprasolv minőség (MERCK)

Ammónia oldat, 25 m/V%, GR-ISO (MERCK)

Ammónium-acetát, (MERCK)

Reacti-Therm™ Heating Module (Pierce)

Reacti-Vap™ Evaporator (Pierce)

SPE-vákuum leszívó rendszer (MERCK)

Bond Elute Certify SPE-oszlop, 130 mg-os (CP Analitika)

Laborcentrifuga, (Eppendorf)

Termosztálható ultrahangos fürdő, (Pierce)

5.7.2. Oldatok

0,2 mol/l-es nátrium-hidrogén-karbonát oldat.

0,2 mol/l-es nátrium-karbonát oldat.

Karbonát-puffer, pH=9: 4 ml 0,2 mol-os nátrium-karbonáthoz 46 ml 0,2 mol-os nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk, összerázzuk, majd 200 ml-re vízzel feltöltjük.

Eluáló oldat: diklórmétán : izopropanol : ammónia-oldat 80 : 20 : 2 arányú elegye.

Mindig frissen kell készíteni.

HPLC eluens morfin mérésére: 80% 1g/l ammónium-acetátot és 10ml/l jégecetet tartalmazó víz és 20% metanol

HPLC eluens kodein mérésére: 60% 1g/l ammónium-acetátot és 10ml/l jégecetet tartalmazó víz és 40% metanol

Mérőműszer: Dionex UltiMate 3000 folyadékkromatográf UV-detektorral

5.7.3. Hatóanyag kivonása

Bemérünk 2 g mintát, majd hozzáöntünk 50ml 1 % jégecetet tartalmazó metanolt és 30 percre ultrahangos kádba helyezük. Az oldatból 10 ml-t centrifuga csőbe teszünk és 5000/perc fordulaton 5 percig centrifugáljuk. A felülúszóból 1 ml-t a 4 ml-es vialba pipettázzunk, 2 ml karbonát puffert adunk hozzá. Vortex keverővel homogenizáljuk. A minta tisztítását SPE oszloppal végezzük. Az oszlopot előre kondicionáljuk, először 3 ml metanolt, utána 3 ml karbonát puffert folytatunk át rajta. Ezt követően visszük fel a mintát az oszlopra. A minta tisztítását 3 ml desztillált vízzel végezzük. A mérendő komponensek elulását diklórmétán : izopropanol : ammónia-oldat 80 : 20 : 2 arányú elegyével végezzük. Az elulást mindig frissen kell készíteni. Kétszer 0,9 ml elulást folytatunk át az oszlopon. Az elulást 2 ml-es szilanizált vialba gyűjtjük. Ezután 36 °C-ra felfűtött blokk-termosztáton nitrogén gázáram alatt szárazra pároljuk. A száraz maradékot 1 ml HPLC-eluens oldatba felvesszük. Az üvegedényt zárjuk és a folyadékkromatográfiás mérést azonnal elvégezzük.

5.7.4. Folyadékkromatográfiás mérés

A morfin és a kodein tartalmat izokratikus körülmények között, fordított fázisú C8 oszlopon történő elválasztás után 282 nm-en mérjük meg.

Áramlási sebesség: 1 ml/perc

Analitikai oszlop: Hicrom Partisil ODS 3

A mérés hőmérséklete: 25°C

Adatfeldolgozó szoftver: Cromeleon

A mák morfin és a kodein tartalmai egy nagyságrendben eltértek egymástól, így ahhoz, hogy elérjük a megfelelő mérési pontosságot a mák és a kodein két különböző futtatásból kerültek meghatározásra.

5.7.5. A kísérletben alkalmazott mák kiválasztása

Magyarország most is a világ morfin-piacának meghatározó szereplője, a nemzetközi piacon évente értékesített mintegy 300 tonnányi hatóanyag 8-10 százalékát adja. A magas hatóanyag-tartalmú, speciális alkaloid-összetételű mákfajtákat termesztani csak a gyógyszer előállítására és forgalmazására szakosodott, és kijelölt belföldi székhelyű gazdálkodó szervezeteknek szabad. A termelőnek a mák területét a zöldtokos állapottól a betakarításig őriztetni kell és a máktok teljes mennyiségét - feltörés nélkül - a termeltetőnek át kell adni. Az étkezési mák termesztésére, a vetőmag minőségére is szigorú előírások vonatkoznak. A mák kiválasztását bonyolítja, hogy az ipari célokra termesztett mák egy előírt tisztítás után a piacra kerül és ételkészítésre felhasználják. A mákszem morfint nem tartalmaz, de a mák-tokok a fajtától függően nagyságrendekben különböző koncentrációkban tartalmaznak alkaloidokat.

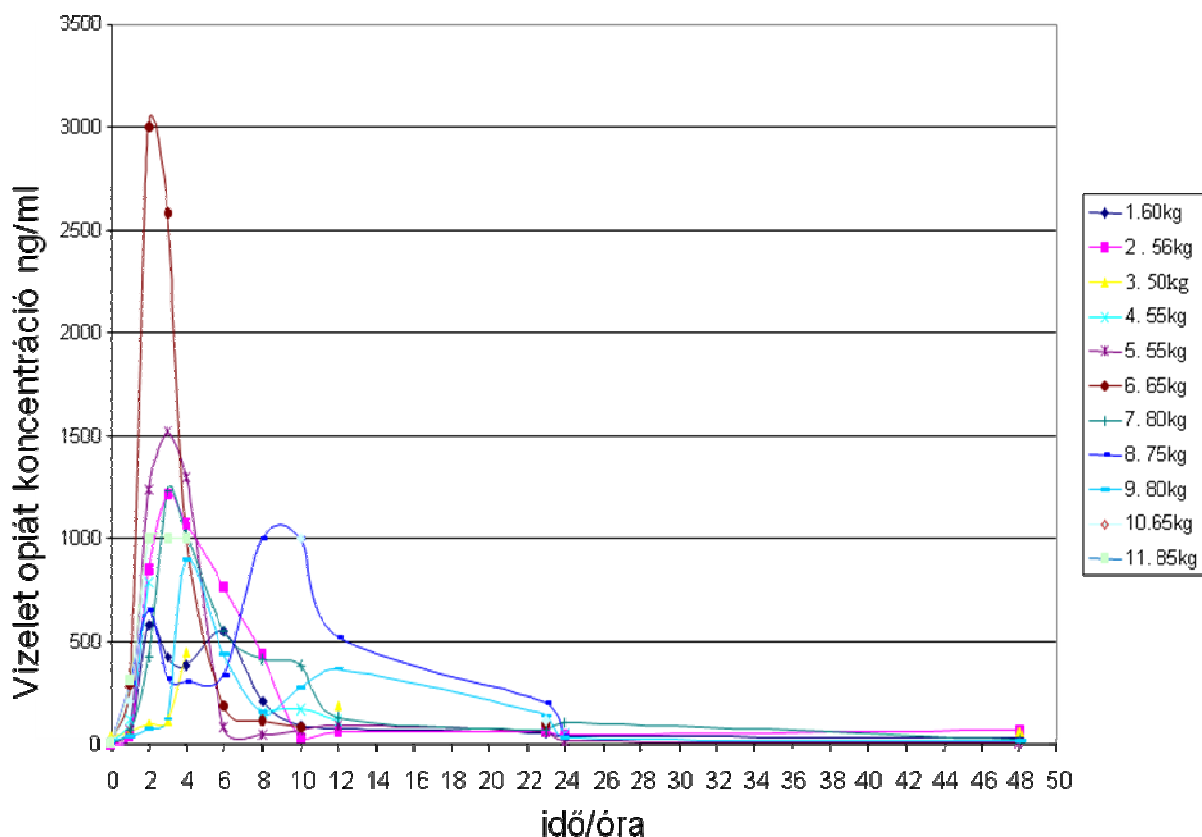
(3. táblázat)

Az Országos Mezőgazdasági Minősítő Intézet Leíró Fajtajegyzék 2002 évi kiadása szerint házikerti termesztésre a 0,3% alkaloid tartalmú Zénó és Zenta javasolt.

6. EREDMÉNYEK

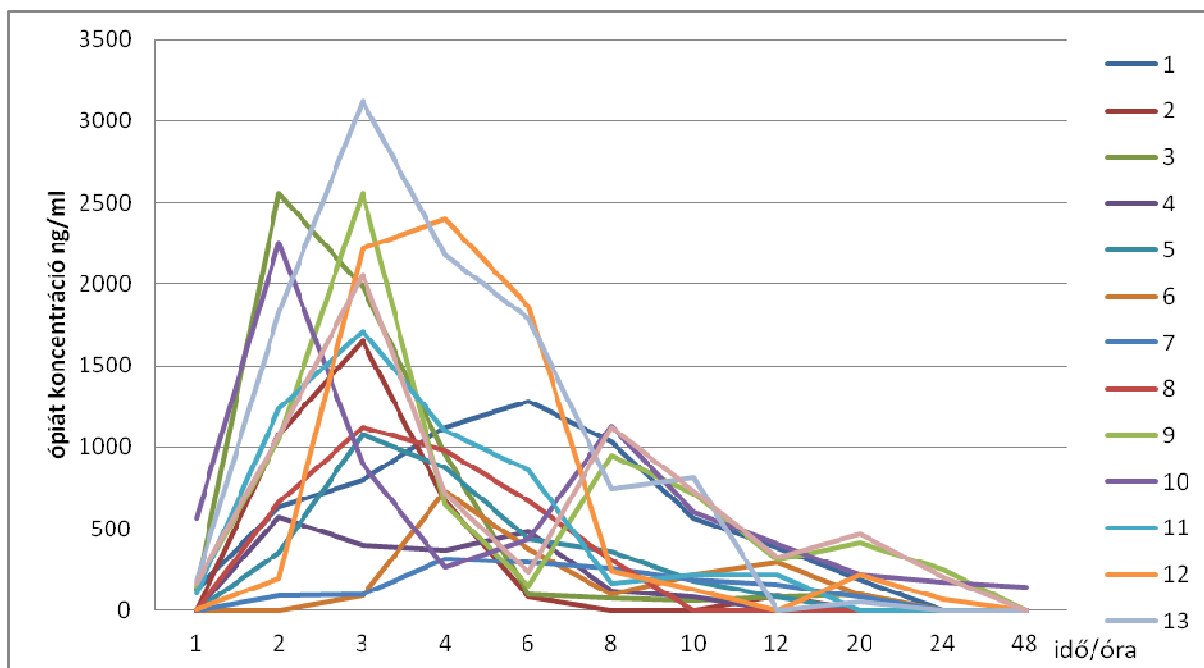
6.1. Vizelet AxSYM mérések

A mintákat 24-48 óráig gyűjtöttük úgy, hogy az első négy órában óránként, majd kétóránként, a tizedik órától, hogy a mintavétel időpontja az éjszakai pihenést ne zavarja lefekvés előtt este 10-óra, és reggel 06 óra volt. Másnap a vizsgálat megkezdésével egy időpontban a 24. órában is vettünk mintát. Azoknál, akiknek az anyagcsereje 24 órán belül eltávolította a salakanyagot az azután a vizeletben mért ópiát koncentráció nulla volt. Akinek lassúbb az emésztése, azok akár 48 óráig „őrizgetik” a mákot az emésztő rendszerükben. A 22. ábrán jól látható, hogy 24 óra után is szívódik fel ópiát alkaloid a bélrendszeren áthaladó mákból, de egyértelmű, hogy csak cut-off alatti mennyiségben.



22. ábra. Az alacsonyabb alkaloid tartalmú mákkal készített kísérlet vizeletmintái ópiát tartalmának változása 48 óra alatt FPIA módszerrel mérve /AxSYM./.

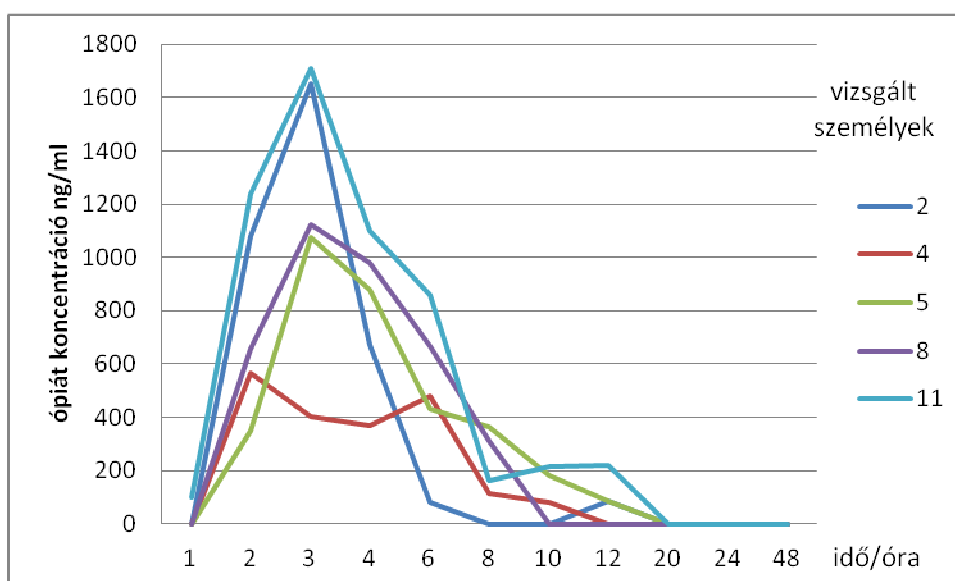
Az ábrán feltüntettük a vizsgált személyek testsúlyát is. (második mérés sorozat)



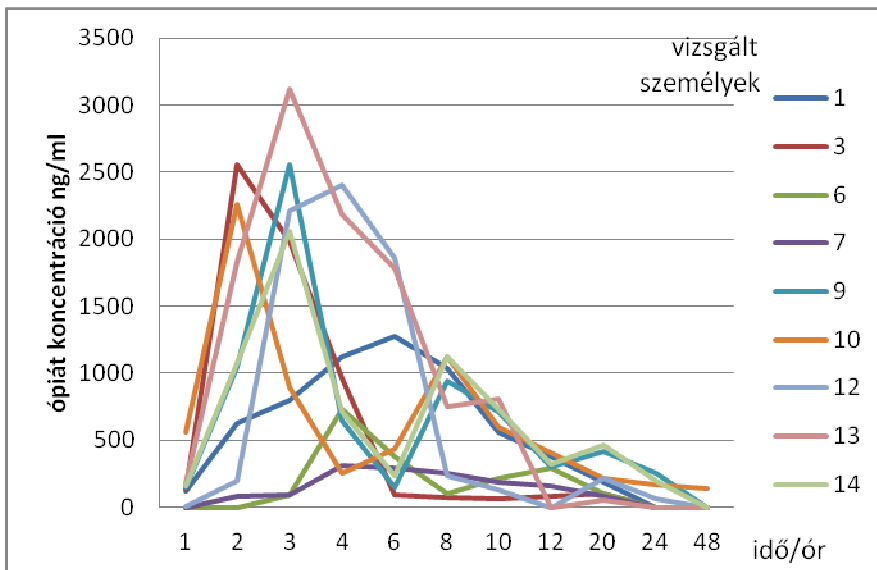
23 . ábra. A vizeletben az ópiát koncentráció időbeli változása a mákfogyasztást követően FPIA-tesztel (harmadik mérésorozat).

Szétválasztva a mintákat a vizsgált személyek vizeletmintáiban történő ópiát koncentráció csökkenés üteme szerint az eredményeken látható, hogy van, akinek 20-órán belül nullára csökken a vizelet ópiát értéke, (24. ábra) és van, akinek nem.

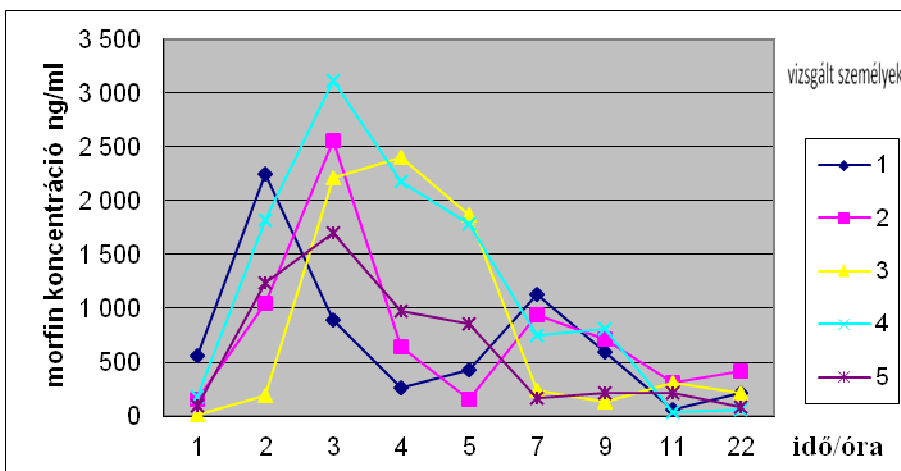
(25. ábra)



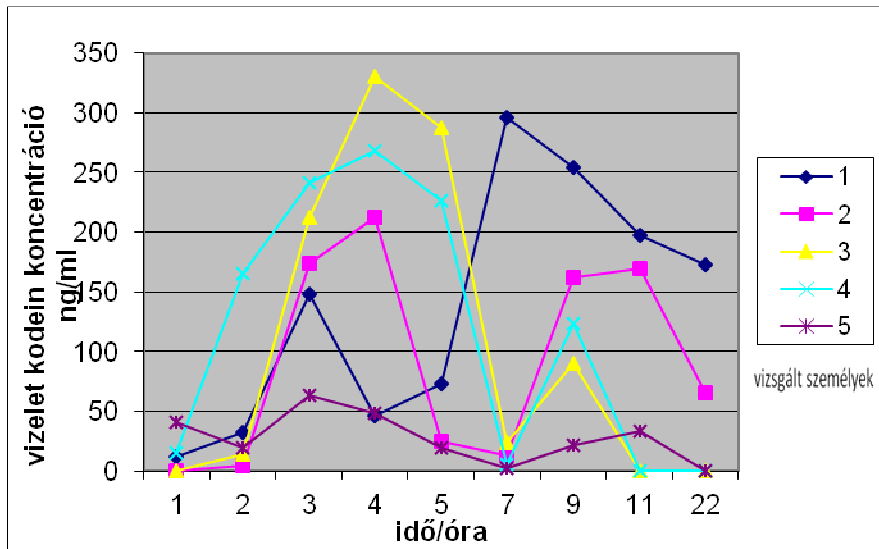
24. ábra. A gyorsan emésztő személyek vizelet ópiát koncentrációjának változása.



25. ábra. A lassúbb emésztés, vagy az ópiát székrekedést okozó mellékhatása miatt a vizsgált személyek kétharmadánál még 24 órán múltva is van mérhető ópiát a vizeletben.



26. ábra. Morfin koncentráció változása párhuzamos az összes ópiát koncentráció változásával. (GC-MS módszerrel mérve, vizeletben)



27. ábra. A vizelet kodein koncentráció változása.

Jellemző, hogy a kodein koncentrációja a vizeletben nem megy 350 ng/ml fölé.

6.2. Vér GC-MS, LC-MS mérési eredmények

Mintaadó	Mintavétel ideje	Morfin és M3G és M6G koncentrációk a vérben 100g Kalifa mákot tartalmazó sütemény elfogyasztása után (ng/ml)				
		Morfin (szabad)		M 3 G LC/MS	M 6 G LC/MS	Összes morfin GC/MS
		LC/MS	GC/MS			
Mintaadó 1	evés után 1 ^h	0.04	0.32	4.16	0.32	5.36
	evés után 2 ^h	0.09	0.43	6.22	0.43	6.45
	evés után 3 ^h	0.03	0.22	5.2	-	7.65
	evés után 4 ^h	0.05	0.05	5.93	0.22	10.89
Mintaadó 2	evés után 1 ^h	0.02	0.11	1.12	0.11	2.45
	evés után 2 ^h	-	0.29	2.3	0.14	4.58
	evés után 3 ^h	0.02	0.11	25.7	0.11	5.24
	evés után 4 ^h	0.07	0.08	15.9	0.29	9.80
Mintaadó 3	evés után 1 ^h	0.02	0.11	2.69	0.11	1.88
	evés után 2 ^h	0.04	0.37	5.7	0.29	4.85
	evés után 3 ^h	0.04	0.29	18.1	0.27	22.58
	evés után 4 ^h	0.04	0.11	27.12	0.31	38.5
Mintaadó 4	evés után 1 ^h	0.01	0.10	2.	0.10	3.1
	evés után 2 ^h	0.06	0.65	4.4	0.29	6.15
	evés után 3 ^h	0.13	0.51	7.55	0.51	8.96
	evés után 4 ^h	0.15	0.11	5.92	0.65	13.5
Mintaadó 5	evés után 1 ^h	0.08	0.47	2.93	0.47	1.88
	evés után 2 ^h	0.11	0.69	4.64	0.69	7.25
	evés után 3 ^h	0.15	0.69	4.73	0.69	8.5
	evés után 4 ^h	0.04	0.30	4.6	0.30	7.6
Mintaadó 6	evés után 1 ^h	0.06	0.30	1.8	0.03	2.25
	evés után 2 ^h	0.07	0.29	4.9	0.35	4.56
	evés után 3 ^h	0.05	0.35	3.47	0.29	6.87
	evés után 4 ^h	0.07	0.14	1.87	0.34	12.57
Mintaadó 7	evés után 1 ^h	0.45	0.19	3.2	0.43	2.17
	evés után 2 ^h	0.06	0.80	6.25	0.25	4.85
	evés után 3 ^h	0.15	1.05	2.3	0.8	8.15
	evés után 4 ^h	0.19	0.31	5.33	0.05	11.85

9. táblázat. A második próbaétkezés mérési eredményei.

A harmadik próbaétkezés mérési eredményeit a 10. táblázat tartalmazza:

Mintaadó	Mintavétel ideje	Morfin, M3G és M6 G koncentrációk a vérben 100g mákot (Monaco) tartalmazó sütemény elfogyasztása után (ng/ml)		
		Morfin LC/MS-MS	M3G LC/MS-MS	M6G LC/MS-MS
Mintaadó 8	evés után 1 ^h	-	-	-
	evés után 2 ^h	0.974	5.9	0.5
	evés után 3 ^h	1.92	20.3	2.85
	evés után 4 ^h	3.54	55.4	9.21
Mintaadó 9	evés után 1 ^h	-	1.22	0.305
	evés után 2 ^h	-	5.02	1.37
	evés után 3 ^h	0.755	15.0	5.95
	evés után 4 ^h	0.747	53.8	10.1
Mintaadó 10	evés után 1 ^h	-	-	0.15
	evés után 2 ^h	0.04	11.3	1.41
	evés után 3 ^h	-	41.1	6.65
	evés után 4 ^h	2.83	98.3	11.6
Mintaadó 11	evés után 1 ^h	-	0.613	0.18
	evés után 2 ^h	1.09	30.9	5.06
	evés után 3 ^h	2.15	48.5	8.23
	evés után 4 ^h	2.12	60.7	12.5
Mintaadó 12	evés után 1 ^h	-	2.52	0.66
	evés után 2 ^h	0.456	14.8	2.16
	evés után 3 ^h	1.36	39.5	6.44
	evés után 4 ^h	1.17	47.7	9.18
Mintaadó 13	evés után 1 ^h	-	0.157	0.135
	evés után 2 ^h	2.05	30.3	3.35
	evés után 3 ^h	2.45	43.7	8.03
	evés után 4 ^h	3.68	80.5	15.4

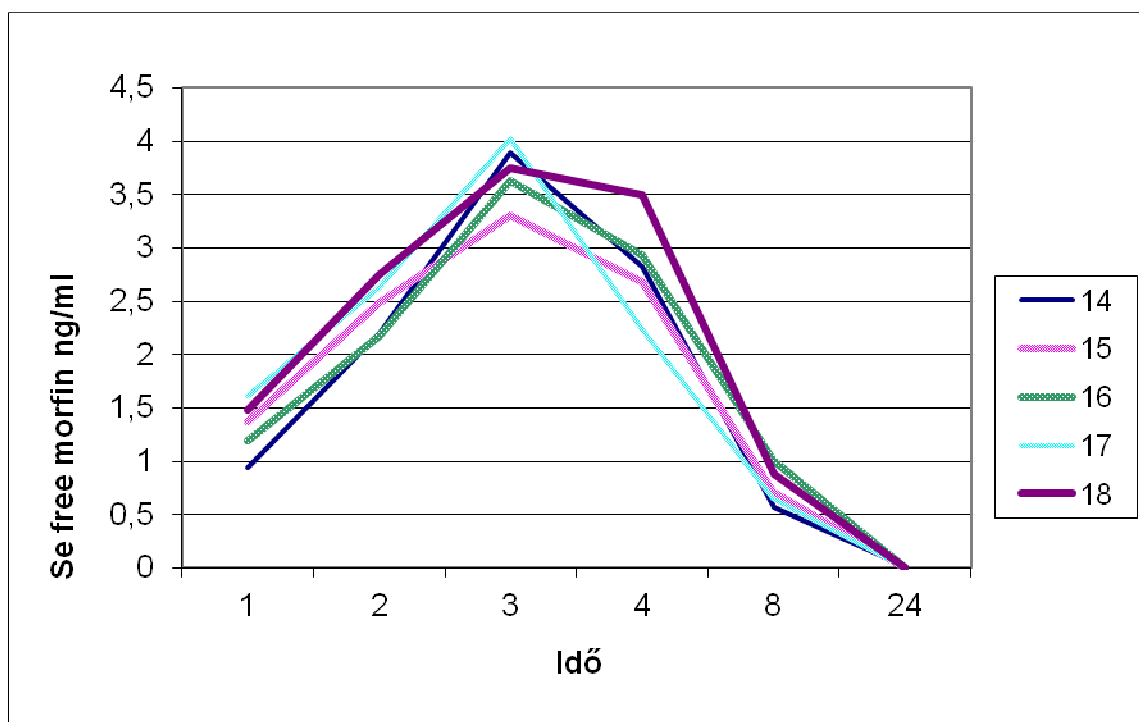
10. Táblázat. Az LC-MS-MS mérések eredményei.

Jól látható, hogy egy lépésben mérjük meg a szabad morfint, a morfin-3-, és morfin-6-glukuronidot.

Az LC/MS/MS mérések az AB Sciex demólaborjában készültek. A méréseket Dr. Szabó Pál PhD. végezte.

A mákfogyasztás utáni negyedik órában még volt a vérben mérhető szabad morfin, sőt volt olyan személy, akinek magasabb volt az addig mértéknél, így készítettünk egy méréssorozatot, aminek során a legfontosabb kérdés az volt van-e a 24. órában még mérhető morfin a vérben, ami a teljesítményét befolyásolhatja?

A válasz egyértelműen nem volt, mivel a vér morfin szint a 24. órára nulla közeli értékre csökkent.



28. ábra A vér szabad morfin koncentráció változása 24 óra alatt, mákfogyasztás után öt személynél GC-MS-sel mérve.

A 28. ábra jól tükrözi, hogy a mákfogyasztás utáni negyedik óra után jelentősen csökkenni kezd a szabad morfin koncentrációja, tehát a pszichológiai hatásokra sem kell számítani. Irodalmi kutatásaink szerint sem mérhető mákfogyasztás után a 24 óra múlva a vérben morfin [105].

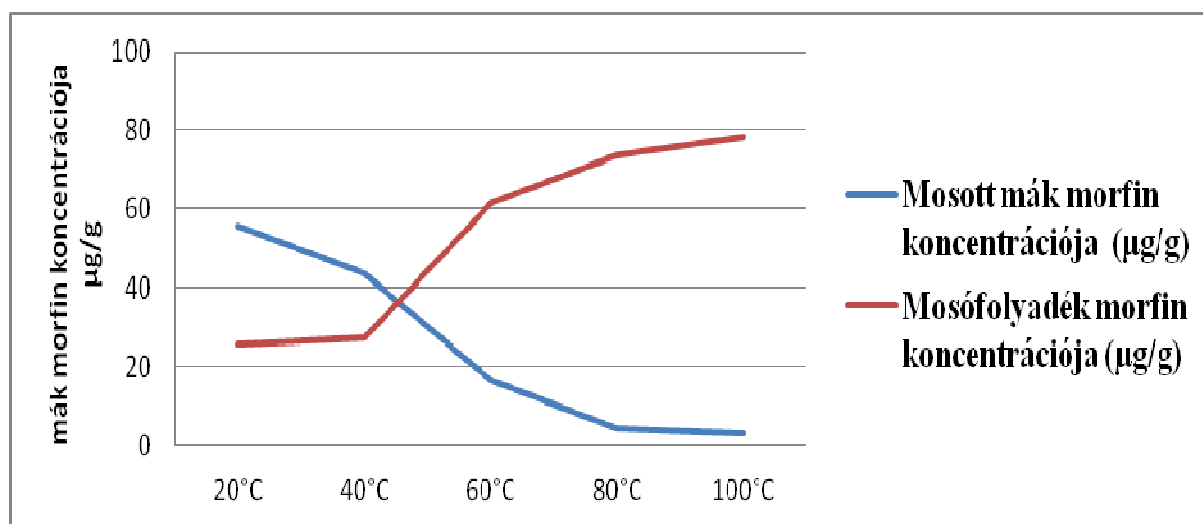
6.3. Mák morfin tartalom mérések eredményei.

A mák mint biológiai minta vizsgálata mind a mátrix, mind a vizsgálandó anyag kicsi koncentrációja miatt komoly kihívást jelent az analitikai technikák számára. Méréseink eredményeit a 11. táblázat és a 29. ábra ábrázolja. [104].

Mosó-folyadék hőmérséklete	20°C	40°C	60°C	80°C	100°C
Mák morfin konc. (µg/g)	55,797	43,619	16,506	4,454	3,208
Mosófolyadék morfin konc. (µg/g)	25,579	27,519	61,416	73,523	78,382

11. Táblázat. A különböző hőmérsékletű vízzel mosott mák és mosófolyadékainak morfin koncentráció változása [105, 106].

A mák (Monaco) mosófolyadéka hőmérsékletének emelkedésével a mákról lemosott morfin koncentrációja arányosan nő, míg a mosott mák morfin koncentrációja csökken.



29. ábra A mák és mosófolyadékának morfin koncentráció változása a mosófolyadék hőmérsékletének emelkedésének függvényében.

7. Pszichológiai vizsgálatok

Az első vizgálatsorozatnál a mákos sütemény elfogyasztása után egy-két óra múlva két önkéntes olyan erőteljes fáradtságérzetről, álmoságról panaszkodott, amit nem lehetett a napi feladatok, vagy a megelőző időszak túlterhelésnek rovasára írni. Egy személy fokozott hányingerről, egy pedig gasztrointesztinális diszkomfort érzésről panaszkodott.

A fokozott álmoságról panaszkodók egy héttel később újra elfogyasztottak ugyan olyan mennyiségű mákot sütemény formájában, mint előzőleg és megállapítást nyert, hogy egyértelműen a mák váltotta ki a tapasztalt tüneteket. Átgondolva a történeteket és egyeztetve az Magyar Honvédség Honvéd Egészségügyi Központ Alkalmasság Vizsgáló Osztályán dolgozó pszichológus kollegákkal elhatároztuk, hogy kiderítjük a tapasztalt változások élettani hátterét, és ha kell, ennek megfelelően kiterjesztjük tervezett vizsgálatainkat.

A szakemberek elsősorban a figyelem összpontosítását, kitartást, rövidtávú memóriát igénybe vevő tesztek javasolták a vizsgálatok kiterjesztéséhez. A vizsgált csoport inhomogenitása miatt olyan méréseket igyekeztünk választani, amelyek sem az iskolázottságtól, sem az intelligenciától nem függenek. A méréseket önkontrollosan végeztük el, vagyis a mákos sütemény elfogyasztása előtt és utána 60-120 perc között egyaránt kitöltötték az önkéntesek a tesztek. Mivel a mérésekre ilyen gyorsan egymás után került sor fontos szempont volt az is, hogy ne függjön a tesztek megoldása a tanulási folyamatától. Mákot nem fogyasztó kontroll csoporttal is elvégeztettük ugyan azokat a pszichológiai tesztek, amiket a mákot evőkkel. Az ő vizsgálatuknál mák helyett más (diós) sütemény elfogyasztása előtt és 60-120 perccel utána mértük ugyan azon tesztek eredményét. Ezzel az ellenőrzéssel a napi fáradtság miatti és az étkezés okozta teltségérzet által kiváltott megváltozott teljesítményt vontuk párhuzamba a mákot fogyasztók változó eredményével.

7.1. A pszichológiai tesztek leírása, eredménye

7.1.1. Digitális tachistoskop

A rövid idejű memória /STS=Short-Term Store/ ellenőrzésére létrehozott eljárás. A tachistoskóppal végzett vizsgálat során fényfelvillanások láthatók, de az expozíciós idő rövidebb, mint ami alatt a fixációs pont áttolódik másik pontra, ezáltal a látás során a szervezet csak az egyidejűleg megragadott ingereket dolgozza fel. Az exponált ingerek változó számú és geometriai formában elhelyezett pontokból, számokból és betűkből állnak. A betűket a legnehezebb meghatározni.

A vizuális inger több lépésben tárolódik és kódolódik át. E folyamat minősége számos tényezőtől függ, melyek lehetnek a szervezeten kívüliek vagy belüliek.

A belső tényezők lehetnek pillanatnyiak vagy tartósak.

Tartós tényezőnek tekintjük a: testfelépítést, korábbi tapasztalatokat, személyiség tulajdonságokat.

Pillanatnyi tényező a: pszichikus állapot. A specifikus tényezők az egyéntől függenek: érzékszerv kifáradása, motiváció, beállítódás. Aspecifikus tényezők közé tartozik a személy arousal szintje, motoros aktivitása, stb ami a figyelmi szintet befolyásolja. [107, 108, 109].

Külső tényezők: nem lényeges információt hordozó ingerek, hangeffektusok, zavaró vizuális jelek, stb. A külső tényezőket kizártuk. A pillanatnyi teljesítmény változást vizsgáltuk a két csoportban. Az eltérés statisztikai elemzését a 12. táblázatban és a 28. ábrán foglaltuk össze.

1 program: Téri lokalizáció /spatial localization/

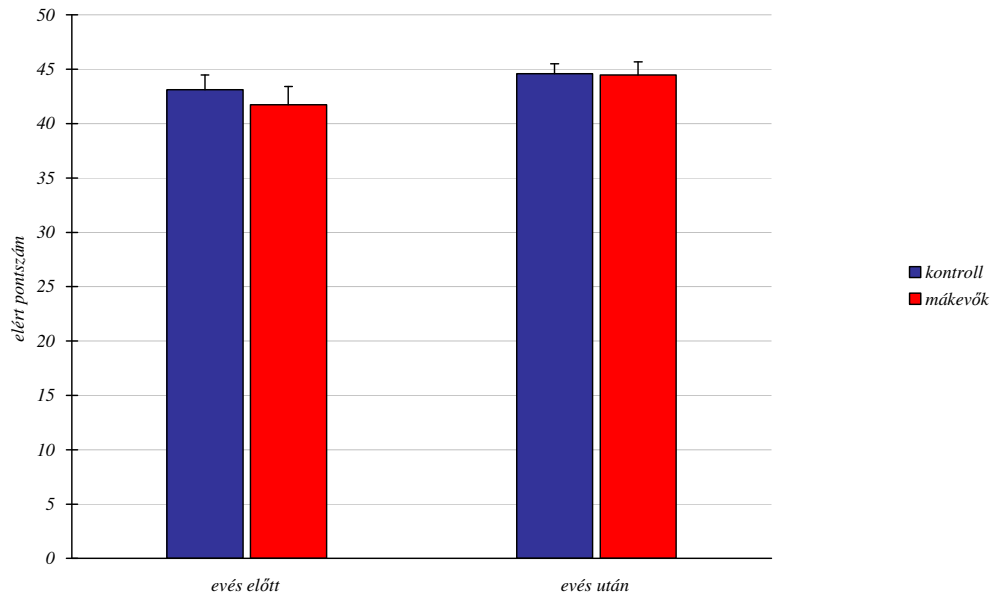
Feladat: a kép exponálása utána az észlelt ingerek helyének megnyomása:

5. program: Emlékezeti keresés /memory search/

Feladat: A kép exponálását követően, egy utólag bemutatott inger helyének meghatározása

9. program: Papír-ceruza teszt

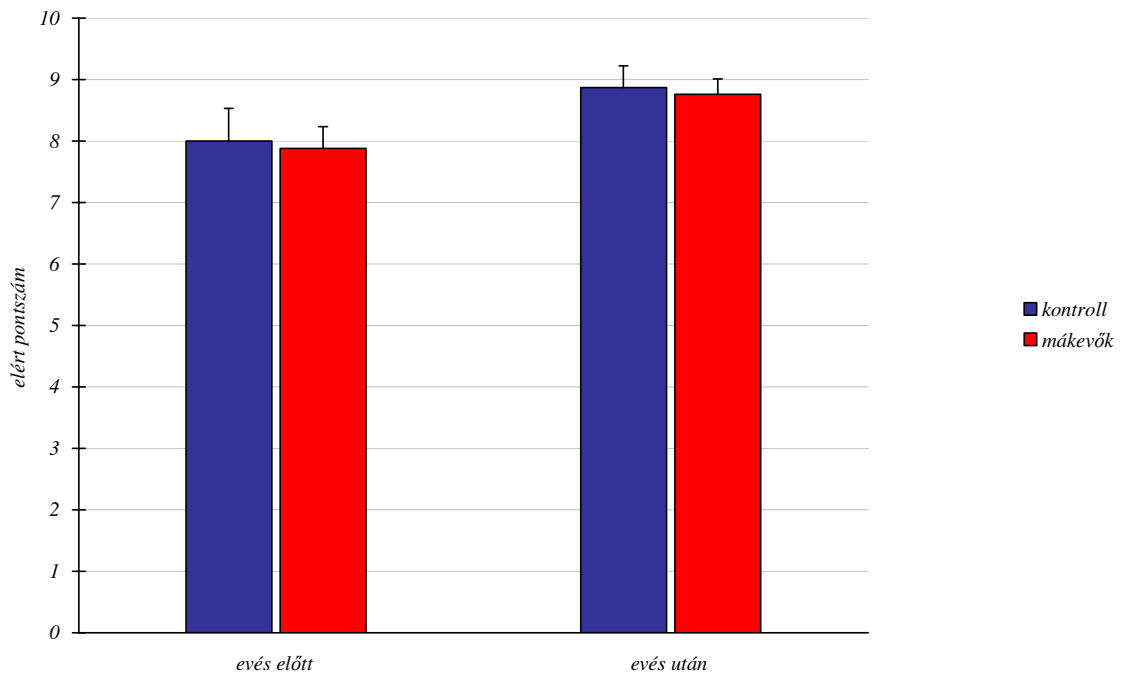
Feladat: A felvillant betűket, számokat a vizsgálati személynek emlékezetből a megfelelő helyre kell beírnia.

Digitális tachistoskop 1. program (átlag, SE)

30. ábra. Digitális tachitoszkóp 1. program.

A kontroll csoport teljesítménye étkezés előtt-után nem változik. A mákevők csoportjának teljesítménye étkezés után szignifikánsa nő, Wilcoxon-féle előjelpróba (kétoldali p : 0,0016).

Appendix: 12. táblázat.

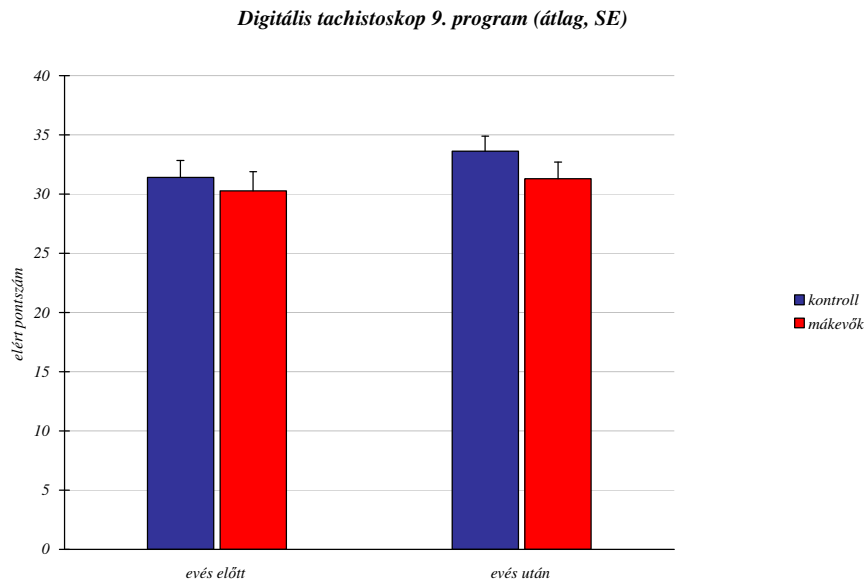
Digitális tachistoskop 5. program (átlag, SE)

31. ábra Digitális tachitoszkóp 5. program.

A kontroll csoport teljesítményét nem lehetett megítélni, mivel túl kevés az elemszám, de a mákevők teljesítménye szignifikánsan javult a mákfogyasztás hatására.

Ezt látjuk a 13. táblázat adatai szerint, Wilcoxon-féle előjelpróba (kétoldali p: 0, 0186)

Appendix: 13. táblázat.



32. ábra Digitális tachitoszkóp 9 program.

A Digitális tachitoszkóp 9-es gyakorlatának eredményeit elemezve (32. ábra.) látható, hogy sem a kontroll csoport sem a mákevők eredménye nem változik étkezés után, Wilcoxon-féle előjelpróba (kétoldali p) 0, 6441 a mákevőknel, a kontroll csoport kétoldali p-je 0,1405

Appendix: 14. táblázat. Digitális tachitoszkóp 9. program adatai.

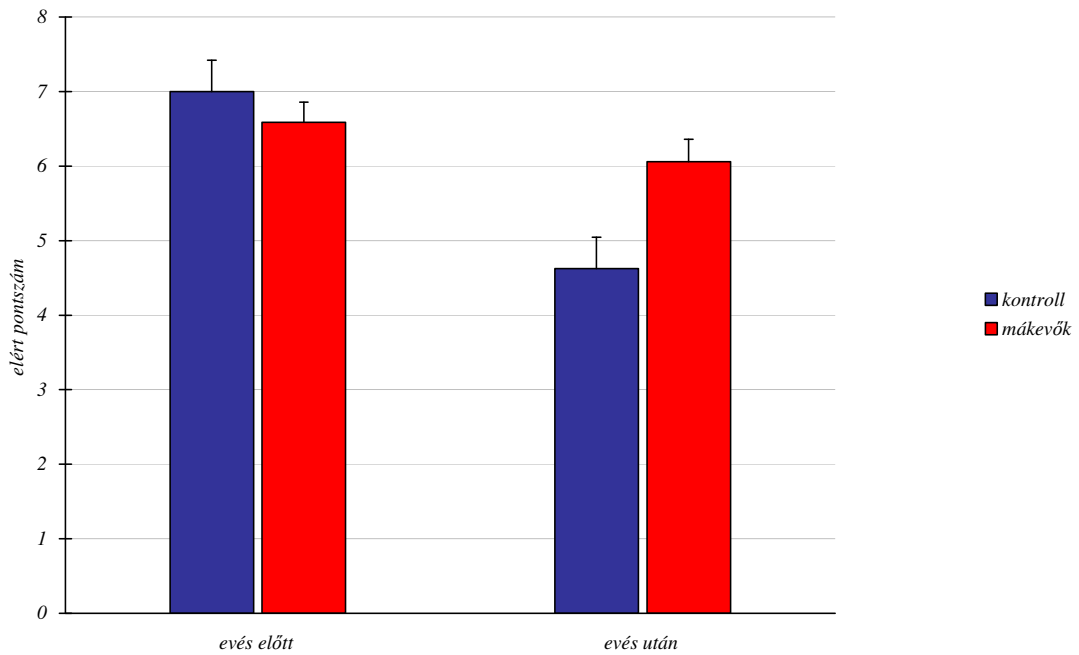
7.1.2. MAWI számismétlés egyenes és fordított sorrendben

A MAWI intelligencia teszt egyik részpróbája az egyenes és fordított sorrendű számismétlő emlékezés vizsgáló technika. A közvetlen emlékezeti teljesítmény színvonalát az azonos és fordított sorrendben elismételt számok mennyisége alapján mérjük. Jól mutatja az intelligenciát és a figyelem tartalmát és terjedelmét, a koncentrációt méri a közvetlen auditív felidézési teljesítmény alapján.

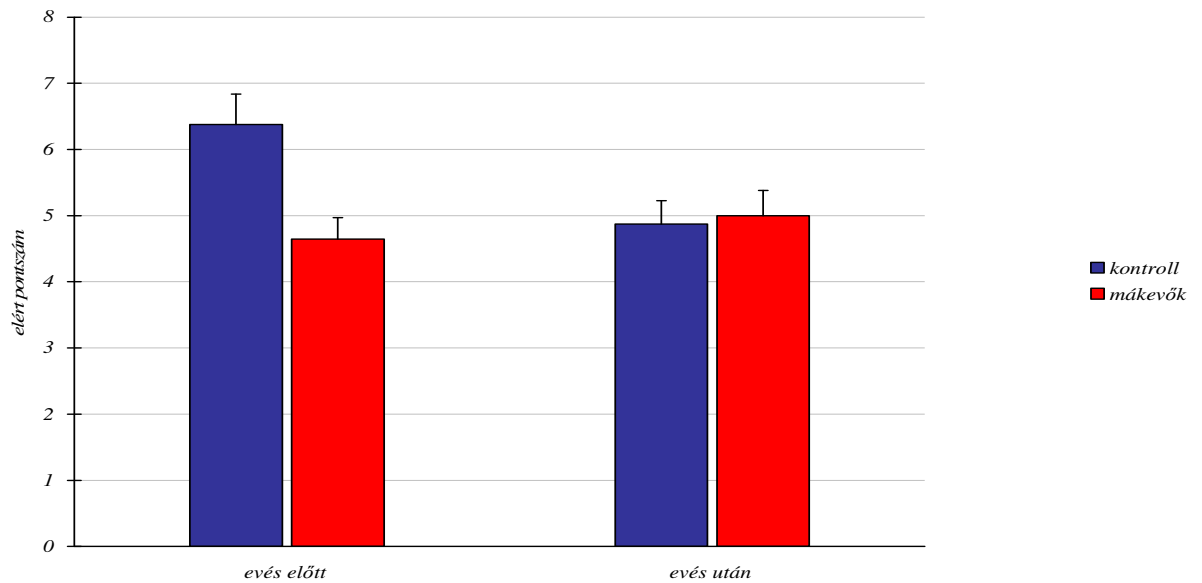
A fordított sorrendben való számismétlés a viszonylatok megfordítását igénylő művelet, ami minőségileg más, mint valamely ingersorozat mechanikus reprodukálása. / ez

nehezebb, ezért általában kevesebbet érnek el ebben a feladatban a vizsgált személyek, /intelligencia függő/. Szakács vizsgálatai szerint csak a fordított sorrendben ismételt számok teljesítményének van köze közvetlen /verbális/ emlékezeti teljesítményhez. Mindkettő megoldását befolyásolja az életkor.

Számismétlés egyenesen (átlag, SE)



33. ábra. Számismétlés egyenesen, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál

Számismétlés fordítva (átlag, SE)

34. ábra. Számismétlés fordítva, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál

Appendix 15. táblázat az egyenes a 16. táblázat a fordított számismétlés gyakorlatát elemzi. Látszik, hogy a kontroll csoport teljesítménye mind az egyenes mind a fordított számolásnál szignifikánsan csökken, míg a mákevőknél szignifikáns változást nem mértünk.

A kontroll csoportnál a Wilcoxon-féle előjelpróba kétoldali p: 0,0018 az egyenes számismétlésnél, a fordítottnál 0,0313, míg a mákevőknél a kétoldali p-je 0,1465 az egyenes és 0,1289 a fordított számismétlésnél.

A 16. táblázat adatai szerint a kétoldali p: 0,0027 a kontroll csoport teljesítményére vonatkoztatva, míg a mákevők teljesítményváltozása nem szignifikáns. (p: 0,0957)

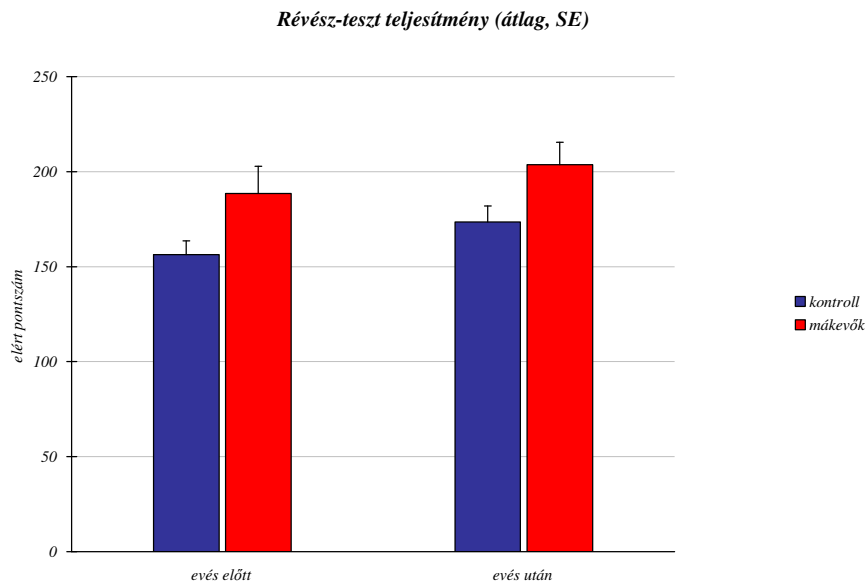
A hibák tekintetében a két csoport között nincs eltérés.

7.1.3. Révész-Nagy teszt

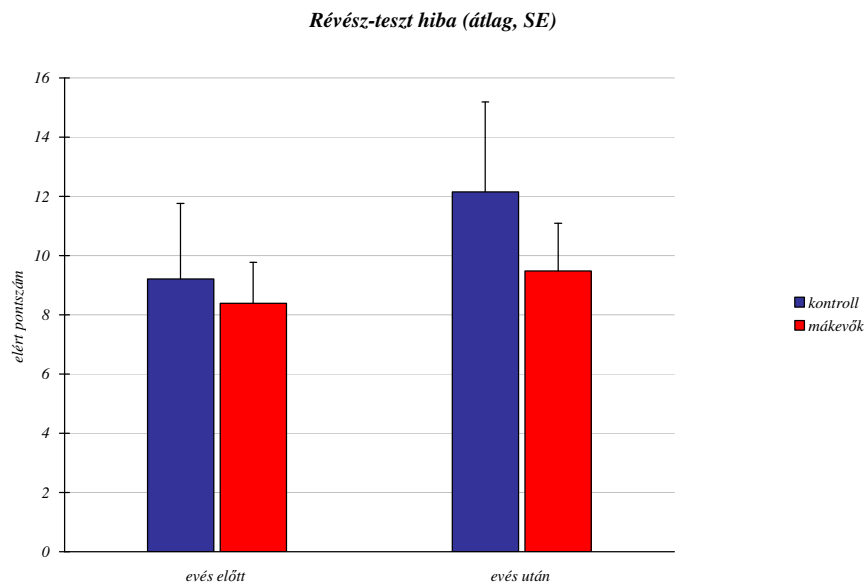
A figyelem, a koncentráció, az összpontosítás és a meghatározott célra irányítási képesség vizsgálatára szolgál. Egyszerű, készségi szinten végrehajtható számolási feladat, de a magasabb iskolai végzettségűek eredményesebbek. Az elért eredményekből következtetni lehet a figyelmi képességre, mert csak a figyelem összpontosításra van szükség, hogy ne tévessze el a vizsgált személy azt a matematikai műveletet amit minden alsótagozatos diák egyébként tud.

Feladat: Egy meghatározott számhoz folyamatosan egyet, kettőt, hármat, egyet, kettőt, hármat stb. kell fejben hozzáadni és megadott jelre leírni, percenként új oszlopot kell kezdeni.

Az eredmény függ a tevékenység iránti közvetett vagy közvetlen érdeklődéstől, egyéb motiváló tényezőktől, pihent állapottól és a megfelelő éberségi szinttől.



35. ábra. Révész teszt teljesítmény átlag, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál



36. ábra. Révész teszt teljesítmény hiba, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál.

Révész-Nagy teszt eredményeit az Appendix 17. táblázatában értékeltem. (36. ábra) Látható, hogy a kontroll csoport és a mákevők teljesítménye étkezés után szignifikánsan nő. A számolás közben ejtett hiba is jellemzi a teljesítményt. Az értékeléskor kitűnt, hogy sem a kontroll csoport hibaszámának átlaga, sem a mákot fogyasztóké nem változott, p : 0,315 és 0,9697.

7.1.4. Disztributív figyelemvizsgáló teszt

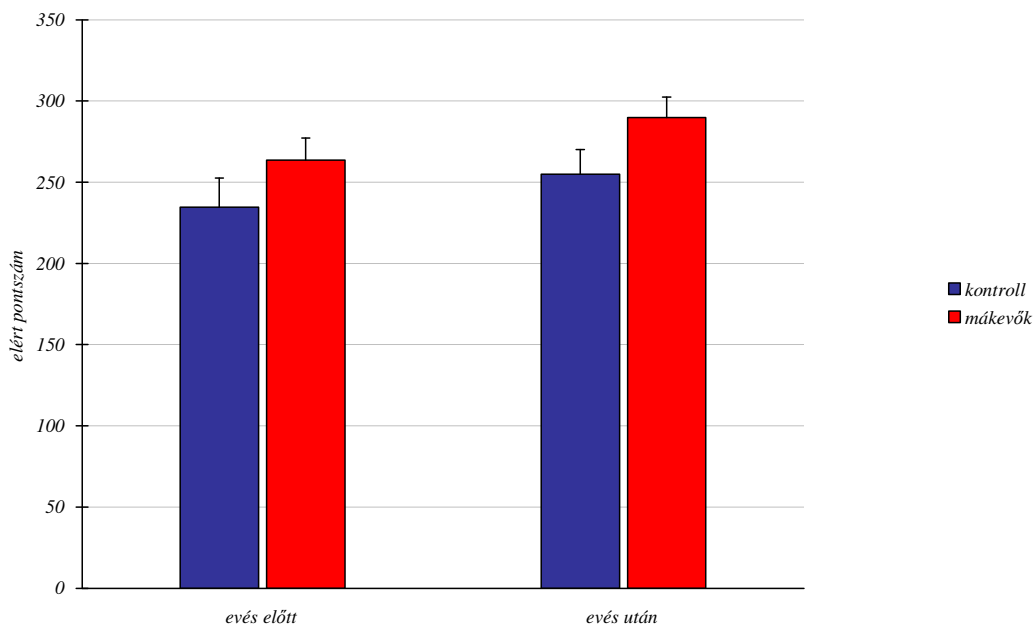
A figyelem megosztási képességét vizsgáló teszt, de a teljesítményben szerepe van az intelligenciának, az információfeldolgozásnak és a térpercepciónak is.

Feladat: tartósan figyelni egy egyszerű ingermezőt, amelyben időnként kis változások lépnek fel, s e változásokra adekvát módon, gyorsan kell reagálni. Megosztott ez a figyelem abból a szempontból, hogy az ingermező sok kis elemi egységből tevődik össze, s ezek önállóak. A helyzet meglehetősen egyszerű és monoton. A feladat jellegéhez képest hosszú ideig /5 perc/ áll fenn, ez telítődést okozhat. [110, 111].

A helyes válaszok száma: a figyelem színvonalát mutatja. Hibás reakció száma a figyelem minőségére utal. A vizsgált személy teljesítményének időegységenkénti /percenkénti/ hullámlása a figyelem hullámlására, működésének egyenetlenségére vonatkozik. A vizsgálat eredményeiből képet kapunk arra vonatkozóan, hogy a vizsgált személy tartós, megosztott figyelmet igénylő monoton feladathelyzetben milyen mértékben teljesítő képes, mennyi jó választ ad és mennyi hibát ejt.

A vizsgálati eredményekben tükröződik az információ felvételben, feldolgozásban, válaszszervezésben és kivitelezésben szerepet játszó képességek színvonala is, vagyis az információfeldolgozás sebessége, a térlátás, a pozicionális térképzeles, reagáló képesség, mozgáskoordináció.

Az eredmények elemzése az Appendix 18. táblázatban kerültek összefoglalásra

Disztributív figyelem teljesítmény (átlag, SE)

37. ábra. Disztributív figyelem teljesítmény, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál

Az értékelést összefoglalva látható, hogy a kontroll csoportnak és a mákevők csoportjának egyaránt nőtt a teljesítménye. A továbbiakban megállapítottuk (és a 18. táblázatban és 37. számú grafikonon bemutatjuk), hogy ez a teljesítmény-növekedés nem megkülönböztethető mértékű.

A feladat végrehajtása közben ejtett hibák száma egyik csoportban sem szignifikánsan változik az étkezés hatására.

7.1.5. Konfliktuskezelési idő

A konfliktuskezelési időt a Komplex szenzomotoros vizsgáló rendszerrel teszteltük.

A készülék korszerű, formatervezett műszer, amely alkalmas egyszerű-, választásos- és összetett reakcióidő mérésére, a vizsgált személy érzékelése (látás, hallás) és cselekvéseinek (kézzel, illetve lábbal történő beavatkozás) összehangoltságának, pontosságának és gyorsaságának vizsgálatára.

Felhasználható képesség-, alkalmasság- vizsgálatokra, a szenzomotoros teljesítmény fokának, jellegének megállapítására, a szenzomotoros tanulás sajátosságainak elemzésére. Felvilágosítást ad a személyiségnek a munkamód jegyekkel kapcsolatos olyan jellemzőire is, mint pl. az igény szint. Széles tartományú ingeradási és

programozhatósági lehetőségei miatt, színekkel, hangokkal, fényingerekkel kapcsolatos különleges vizsgálatok végzésére is használható.

A készülék működése

A műszerrel különböző színű fényingerek, hangingerek, illetve ezek kombinációiból álló, vagy ingerpárokból felépülő ingersorozatok adhatók, amelyekre a megfelelő manipulációs elemekkel kell reagálni.

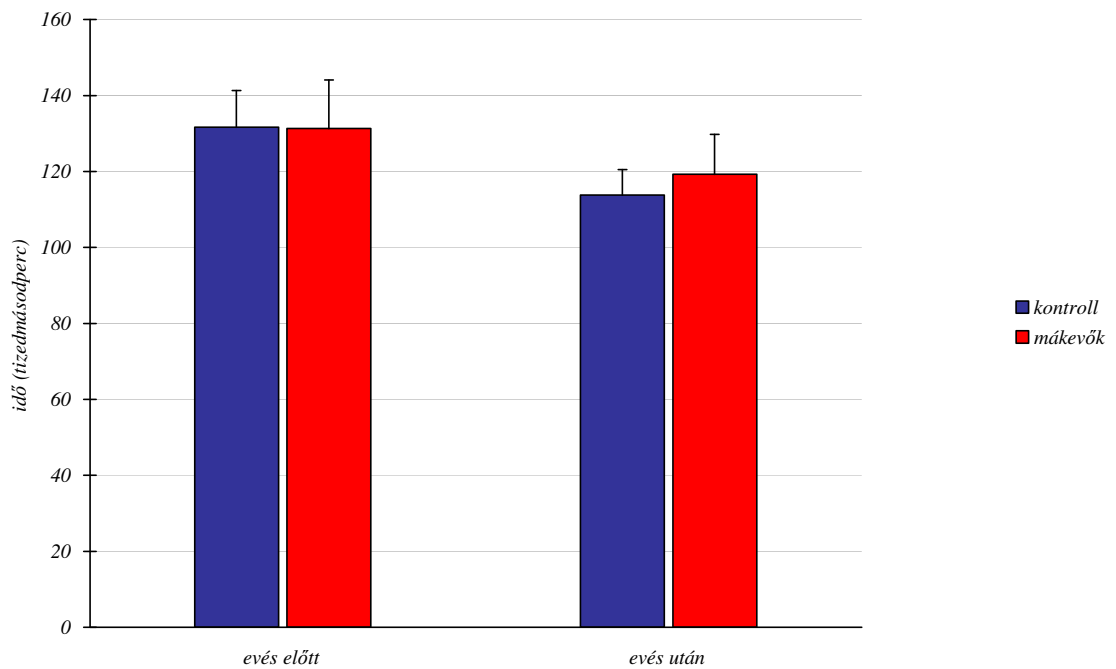
A konfliktus reakcióidő mérő tehát a különböző, egyszerű és ellentmondásos döntési helyzeteknek a reagálási módra és időre gyakorolt hatását vizsgálja oly módon, hogy az észlelés, döntés és mozgás időjellemezői alapján olyan eredmény sorok nyerhetők, amelyek segítségével elfogadható biztonsággal lehet becslést adni a tényleges, valóságos választási, illetve döntési időhányadra vonatkozóan. A feladat az, hogy a gépen először külön, külön, majd egyszerre felvillanó zöld és piros fényekre kell reagálni úgy, hogy a piros szín felvillanása esetén az alatta lévő gombot, a zöld szín felvillanása esetén az ellentétes oldalon lévő zöld szín alatti gombot kell megnyomni. Csak egy kezét lehet használni. A gép méri a reakció időt.

A piros idő azt jelenti, hogy mennyi időre volt a vizsgált személynek szüksége a piros és zöld fény felvillanásakor a helyes gomb kiválasztására.

A vizsgálat ezen túlmenően támpontot ad a vizsgálati személy reakciómagatartásának integrált értelmezéséhez is.

A döntéshozatali lehetőségét kiváltó, döntési kényszerrel jellemezhető helyzetekben, a megoldási alternatívák számától, jellegétől, egymáshoz való viszonyától függően a döntési idő, a bizonytalanság, a megbízhatóság egyénre jellemző értékét mérhetjük.

A kapott adatok elvezethetnek a vizsgált személy konfliktushelyzetekben várható magatartására, ennek személyiségi háttéréről levonható következtetésekhez is.

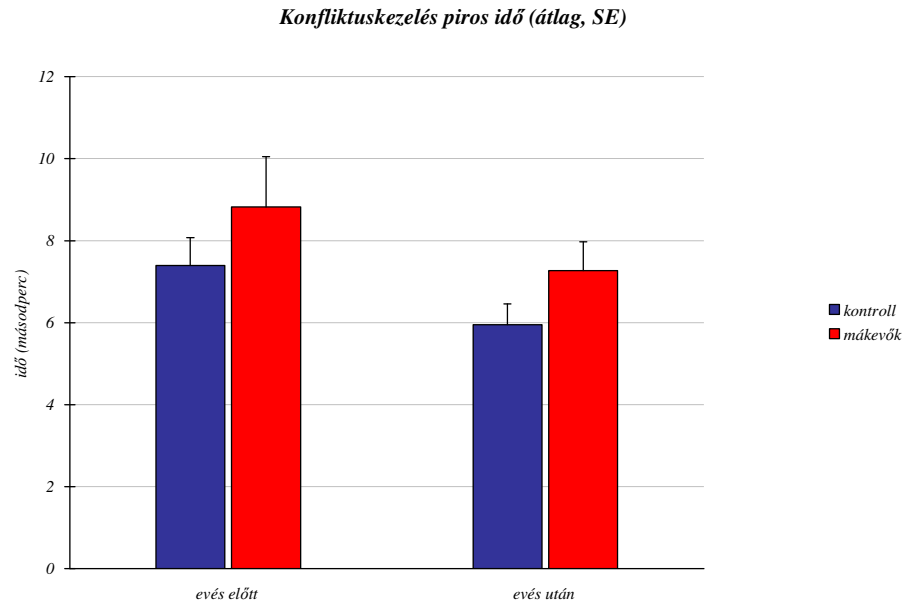
Konfliktuskezelés idő (átlag, SE)

38. ábra. Konfliktus idő átlag, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál

Az eredmények elemzése az Appendix 19. táblázatban kerültek összefoglalásra

A konfliktuskezelést vizsgáló tesztben, a reakcióidő a kontroll csoportban és a mákevők csoportjában is csökkent: mégpedig nem megkülönböztethető mértékben**. Utóbbi állításunkat az Appendix 20. táblázatában magyarázzuk.

**A konfliktuskezelési idő változásának mértéke nem megkülönböztethető a kontroll és a mákevők csoportjánál.



39. ábra. Konfliktus piros idő átlag, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál

A Piros idő a kontroll csoportnál szignifikánsan csökken, de a mákevőknél ez a változás nem szignifikáns.

7.2. Statisztikai értékelés

A pszichológiai kísérletek során kapott adatok mindig pontszámok voltak, amelyek a vizsgált személy teljesítményét értékelték. A vizsgált személyek elvégezték a pszichológiai tesztek, majd mákot tartalmazó sütemény elfogyasztása után megismételték azokat. A kontroll csoportba tartozó személyek ugyanígy cselekedtek, de a mákos sütemény helyett diósat kaptak. Ekképp az adatokat 4 csoportba lehetett gyűjteni, melyek a következők: mákot fogyasztók evés előtt és evés után, valamint a kontroll csoport evés előtt és evés után. Az evés előtti és utáni adatok tehát páronként (személyenként) összetartoztak. Az ilyen, kétmintás, páronként összetartozó minták összehasonlítására alkalmazható a t próba: de csak akkor, ha a minták normális eloszlásúak, és azonos szórásúak. Ha e két feltétel közül valamelyik (vagy egyik sem) teljesül, akkor a nem paraméteres Wilcoxon-féle előjelpróbát kell alkalmazni. Ennek megfelelően, a statisztikai elemzés a következő séma szerint történt. A minták normalitását Kolmogorov-Smirnov próbával, és Shapiro-Wilk próbával teszteltük: az első esetén Lilliefors-korrekción alkalmazva. Ha e két próba közül valamelyik (vagy mindkettő) szignifikánsnak adódott, akkor a normalitási feltétel nem teljesülését

állapítottuk meg. A szórások hasonlóságát F próbával teszteltük: szignifikanciája esetén a szórásazonosságot elvetettük. Ha az adott pszichológiai tényező vonatkozásában az összetartozó minták normális eloszlásúnak, és azonos szórásúnak mutatkoztak, akkor az evés hatását párosított t próbával teszteltük. Ha a normalitási és szórásazonossági feltétel közül valamelyik (vagy egyik sem) teljesült, akkor a Wilcoxon-féle előjelpróbát alkalmaztuk. Így jártunk el minden pszichológiai tényező esetében: a mákevőknél és a kontroll csoportba tartozóknál egyaránt. A szignifikancia határát mindig az ilyen vizsgálatoknál szokásos $\alpha = 0.05$ értéknél húztuk meg.

Előfordult, hogy valamely pszichológiai tényező vonatkozásában, a mákot fogyasztóknál, és a kontroll csoport embereinél (egyaránt) azonos irányú, és szignifikanciával is megerősített változást tapasztaltunk. Összesen két ilyen vizsgálat adódott: a disztributív figyelmet vizsgáló teszt esetében a teljesítmény, és a konfliktuskezeléssel kapcsolatos vizsgálatnál az idő. Ilyenkor fontos megállapítani még azt is, hogy az egyirányú változások mértéke azonos-e a két csoportban. Ennek eldöntésére a következő elemzést hajtottuk végre. A szóban forgó valószínűségi változóknál képeztük az evés előtti érték – evés utáni érték különbségeket: a kísérleti személyek mindkét csoportjában. Ekképp – e különbségi adatokra – két minta keletkezett: a mákevőké, és a kontroll csoportba tartozó embereké. Ezután ellenőriztük a normalitási, és a szórásazonossági feltételek teljesülését: pontosan a korábban megfogalmazottak szerint. Ezek alapján, a hipotézisvizsgálatra három lehetőség nyílt. Ha a normalitási és a szórásazonossági feltétel egyaránt teljesült, akkor párosítatlan t próbát alkalmaztunk. Ilyen volt a konfliktuskezelési vizsgálat esetén az idő. Ha a normalitási feltétel (legalább az egyik mintánál) nem teljesült, akkor a nemparaméteres Mann-Whitney próbát kellett alkalmaznunk. Ilyen volt a disztributív figyelemnél a teljesítmény. (A harmadik lehetőség akkor következne be, ha a minták normalitása teljesül, de a szórások nem adódnak egyformának. Ilyenkor párosítatlan d- próbát kell használni (újabb nevén: heteroscedasztikus t- próba), de ilyen adatokkal nem találkozunk.)

7.3. Pszichológiai tesztek összegzése, eredmények értékelése:

- A digitális tachitoszkóp 1 programjában a vizsgálatnál a kontroll csoport teljesítménye étkezés előtt-után nem változik, míg a mákevők csoportjának teljesítménye étkezés után szignifikánsa nő.
- A digitális tachitoszkóp 5 vizsgálat programjában a kontroll csoport teljesítményét nem lehetett megítélni mivel túl kevés volt az elemszám, de a mákevők adatai szerint a mák elfogyasztása után a teljesítményük szignifikánsan javult.
- A Révész-Nagy teszt számolási feladataiban, a kontroll csoportban levők teljesítménye nőtt, de a mákevőké nem változott.
- A Mawi egyenes és fordított számisméltés gyakorlatára jellemző, hogy a kontroll csoport teljesítménye mind az egyenes mind a fordított számolásnál szignifikánsan csökken, míg a mákevőknél változást nem mértünk.
- A konfliktuskezelési feladatnál a kontroll csoportnál csökkent a piros reakcióidő, tehát a döntési feladat szignifikánsan gyorsabban végbe ment, mint a mákevőknél, ahol nem szignifikáns a változás.

Összefoglalva

Bebizonyosodott tehát, hogy a mákfogyasztás hatására keletkező teljesítményváltozások nagy átlagban megegyeznek a morfin alacsony koncentrációjának megfelelő változásokkal, néhány esetben a monotóniatűrés javulásával még teljesítménynövelést is okozva. Figyelembe kell venni azonban azokat az eseteket, amelyeknél a paradox hatások jelentős teljesítményromlást okoznak, még akkor is, ha számuk alacsony és a statisztikai értékelésbe nem vonhatók be.

8. EREDMÉNYEK

8.1. Drogszűrési rendszer kialakításának szükségessége és működtetésének folyamatos fejlesztésének biztosítása

- Magyarországon a '90-es évektől a kábítószeres fogyasztással összefüggő kérdések vizsgálata rendszeressé vált. A vizsgálatok eredményeinek következményeként a Magyar Honvédség (MH) vezetői felismerték a kábítószer fogyasztás rendkívüli veszélyességét, ennek megfelelően létrehozták és azóta is működtetik azt a szervezeti (MH Drogbizottság, MH Honvédkórház TKI TKO) és azt a törvényi háttérrel, amely lehetőséget biztosít a kábítószer fogyasztási problémák kezelésére.
- Az elővizsgálatok a Magyar Honvédség személyi állománya körében 1996-1999 között folytak. A vizsgált minták között talált drog pozitív eredmények magas száma bizonyította, és megerősítette törekvésünk helyességét a laboratórium fejlesztésére, a preventív drogszűrések kidolgozására. Az azóta végzett gyakori és szervezett drogszűrés és a más drog-prevenív módszerek alkalmazásának visszatartó hatása, együttesen eredményezte, hogy az elmúlt években folyamatosan csökkent a drogfogyasztási esetek százalékos aránya (6. ábra). Statisztikai adataink szerint a jelenleg mért pozitivitás megegyezik a NATO más tagállamaiban mért értékekkel
- [112, 113].
- Az előszűrések pozitív eredményei között akkor is feltűnő volt és a mai napig folyamatosan tapasztalt tény, hogy különböző típusú kábítószeres vizsgálata során jelentős mennyiségű az ópium pozitív minták száma. Szükséges volt tehát nagyobb erőfeszítéseket tenni azért, hogy az ópium analitikai megkülönböztetésére olyan módszert tudjunk kifejleszteni, amely az ópium alkalmazás eredetére adekvált választ adhat.

8.2. Vizeletvizsgálatok által kapott eredmények értékelése

- Mákfogyasztás után az előszűréseken ópiát pozitívítás mérhető, de 24 óra múlva cut-off alá csökken az értéke. Jellemző, hogy amíg a mák ki nem ürül a szervezetből kis mennyiségű ópiát folyamatosan szívódik fel a bélből. Ez azonban olyan alacsony koncentrációjú (17. ábra), hogy a vizelet ópiát szintje nem éri el a cut-off (300 ng/ml) értéket, a szérumban pedig ekkor már morfin a megszokott eljárásokkal nem mutatható ki.
- Az ópiát pozitív minták GC-MS mérésére a differenciáldiagnosztika miatt van szükség. Megfelelő módszert kellett kifejleszteni, amely az ópiát alkalmazás eredetére is választ adhat, vagyis a pontos analitika segít eldönteni, hogy mákfogyasztásról, gyógyszerfogyasztásról vagy kábítószer fogyasztásról van-e szó.
- A kábító hatás elérése céljából leggyakrabban alkalmazott mák készítmények:
 - Máktea gubóból főzve, citromsavval.
 - Máktea mákszezből főzve, bekoncentrálva.
 - Éretlen mákgubó teje, citromsavra öntve, hevítve. i.v. vagy per os.
- A Magyarországon forgalomban levő és rutinszerűen alkalmazott gyógyszerek közül sok tartalmaz ópiát alkaloidot. Ezek terápiás használata során is mérhetünk előszűrésen ópiát pozitívítást. A drogszűrések során annak eldöntése, hogy az ópiát pozitív mintát adó személy orvosi utasításra szedi-e az ópiát alkaloidot tartalmazó gyógyszert, vagy éppen a kábító hatásáért a nyomozó hatóságok dolga. A Toxikológiai Kutató Laboratórium feladata annak bizonyítása, hogy gyógyszert, vagy utcai kábítószer szedett-e a vizsgált személy.
- A 21. táblázatban azon gyógyszerári készítmények láthatók, amelyek fogyasztása hatására ópiát pozitívítást mutatnak a vizeletből történő előszűrő drogvizsgálatok.

Kodein	Morfin	Papaverin	Thebain
Coderit	MST Cont.	Meristin	Euphyllong
Solpadein	M-Eslon	Neo-Bilagit	Theospirex
Erigon	Moretal	Throparin-comb.	Retafyllin
Ridol	Morfin inj.	Papaverin inj.	

21. táblázat Ópiát alkaloid tartalmú gyógyszerek

- A szintetikus készítmények hatására nem mérünk előszűrésen ópiát pozitivitást. Ilyen például a Fentanyl, Tramadol, Contramal. Annak eldöntése, hogy terápiás célból történik-e a medikáció nem a laboratóriumunk dolga.

A kísérleti munkám eredményei alapján a vizeletből mért ópiát alkaloidok mennyiségi és minőségi meghatározása segítségével végrehajtott differenciáldiagnosztikai lépéseket a 22. táblázatban foglaltuk össze.

	Mák étkezési célból (n=20)	Mákfőzet (n=9)	Morfin tabletta (n=7)	Kodein (n=5)	Heroin (n=12)
Morfin	>2000 ng/ml	>>2000 ng/ml	>>2000ng/ml	<500ng/ml	>>2000 ng/ml
Kodein	<300 ng/ml	>500 ng/ml	nincs	>500 ng/ml	>300 ng/ml
6-MAM	Nincs	nincs	nincs	nincs	>10 ng/ml
Ratio M/K	> 2	2-10		<1	5-40

22. Táblázat. A konfirm vizsgálatok (GC-MS, LC-MS) során a vizeletben mért ópiát metabolitok eredményeinek kiértékelési rendszere.

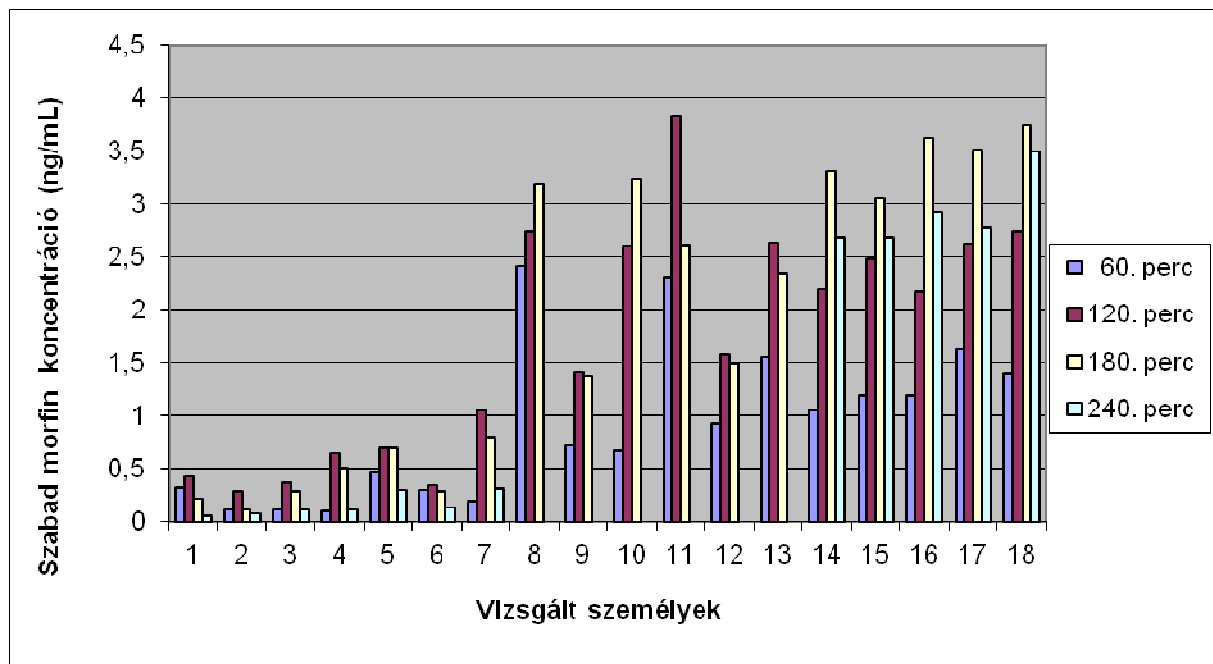
- Az étkezési célú mákfogyasztás elkülönítésének algoritmusja jelenleg a vizelet Morfin-Codein-6-MAM GC-MS vizsgálatán alapul. A különböző vegyületek jelenléte vagy hiánya, mért koncentrációja, egymáshoz való viszonya valószínűsíti a kábítószer fogyasztás tényét.
- Mák étkezési célú fogyasztásának hatására keletkező laboratóriumi változások vizsgálatainál sem a vizeletben sem a vérben nem mutatható ki a 6-MAM, míg a vizelet morfin koncentrációja elérheti, esetenként meghaladhatja a 2500ng/ml-t, de a kodein kisebb mint 300ng/ml. A morfin/kodein arány mindig nagyobb, mint kettő

- Mákfőzet fogyasztásakor a morfin az extrém ópiát bevitel miatt jóval 2000 ng/ml feletti, a kodein pedig elérheti, vagy meghaladja az 500 ng/ml-t. Ebben az esetben sem lehet azonban 6-MAM-ot mérni. A morfin/kodein arány mindig kisebb, mint tíz [114, 115].
- Morfin tablettának vagy bármilyen morfin-szulfát tartalmú készítménynek a szervezetbe kerülésekor a vizeletben nagy mennyiségű morfin mérhető, de nincs kodein és 6-MAM.
- Kodein tartalmú gyógyszer elfogyasztásakor a vizeletben 500ng/ml feletti kodeint mérhetünk, míg morfint nem, vagy csak nagyon keveset, mivel a kodein egy része metabolizmusa során morfinná alakulhat.
- Heroin fogyasztásának hatására a vizeletben a morfin koncentráció meghaladja a 2000ng/ml-t, a kodein 300ng/ml feletti mennyiségű, esetleg lehet mérni 6-MAM-ot, vagy 6-acetil kodeint. A morfin/kodein arány is mindig nagyobb mint öt. (saját mérési eredmények alapján a Nyírő Gy. kórház addiktológiájáról hozott minták eredményei szerint, n=12)
- Jellemző, hogy a mák emésztőrendszerből történő kiürülésével az ópiát értékek újra a nullára esnek vissza, amely ritka kivételtől eltekintve a fogyasztástól mérve már 24 órán belül be is következik.
- Amennyiben a vizsgált személy nem mákot, hanem kábító hatás elérése céljából morfint vagy heroint fogyaszt, a vizeletben mért magasabb koncentrációjú metabolitokon kívül a hajban is mérhető metabolitokkal lehet a rendszeres consumpciót bizonyítani [116].

8.3. Vérben mért változások összefoglalása

- A terápiás vagy kábító hatás céljából történő morfin használatnál a hatóanyagot egyszerre juttatja a szervezetbe a fogyasztó. A per os bejuttatott morfin egyszerre, gyorsan szívódik fel, 30-60 perc között eléri a vérben a csúskoncentrációját és ezzel élettani hatásának csúcsát is. A metabolizmus során gyorsan lebomlik és a mennyiségtől függően mintegy 3-5 óra múlva teljesen kiürül. Az étkezési célú mákfogyasztás hatására a bélből folyamatosan, a mák kiürüléséig csökkenő mennyiségben ugyan, de csak kis mennyiségű morfin szívódik fel. Ennek azért van nagy jelentősége, mert átlagosan nincsenek drámaian nagy élettani hatások, de az arra érzékeny személyeknél a negatív effektusok elhúzódók lehetnek.
- A mákfogyasztás hatására a bélből a vérbe felszívódó morfin a „first pass” mechanizmus alapján glükuronidizálódik és M3G és M6G keletkezik. Természetesen megjelenik a vérben a szabad morfin is.
- Háromféle mérőrendszerrel végeztük el a méréseket, vizsgálva a gyorsabb hatékonyabb eljárást. Összegezve a validált GC-MS módszerrel készült mérések minta előkészítési ideje hosszú, minden mérendő vegyületekre (szabad és az összes morfin ill. kodein) külön-külön eljárást és megfelelő vegyszereket igényel. A kapott eredmények viszont pontosak és megbízhatók. Az LC-MS módszerrel készült mérések jól, gyorsan előkészíthetők, de az eredmények alacsonyabbak voltak ugyan abban a mintában mérve, mint a GC-MS-nél. Az LC-MS-MS mérések minta-előkészítés nélkül a fehérjék kicsapása után készültek, ezért a minták olcsón és könnyen előkészíthetők, a mérési idő rövid és a készülék nagyfokú érzékenysége miatt ez a jövő mérési technikája.
- A vérmintákat a mákfogyasztás után 1-2-3-4 óránál vettük le 13 önkéntesnél, öt főnél pedig 24 órán belül hat mintát vettünk 1-2-3-4-8-24 óránál annak eldöntésére, hogy a vérben mérhető morfin koncentrációja ez alatt az idő alatt hogyan alakul. (39. ábra) Bebizonyosodott, hogy a szérumban mérhető morfin értéke a 24. óra elteltével közelít a nullához, de biológiai hatása gyakorlatilag elhanyagolható.
- A szabad morfin legmagasabb koncentrációban a 3- 4 óra között mérhető, de az értéke mindig 5 ng/ml alatt marad. A pszichológiai tesztek a mákfogyasztás után egy és két óra között végeztük el. Az ezen időszakban mért szabad morfin hatása a vizsgált személyek teljesítményének átlagára egyértelműen látható, annak ellenére, hogy a legmagasabb szérumban mért értékek is jelentősen eltérnek a terápiásan szükséges átlagtól.

- A más-más mákfajtával készült méréssorozatok eltérő eredményeinek egyik oka vagy a mák alkaloid tartalmának különbözősége vagy a mák tisztítása. Az ipari mákok is megfelelő tisztítás után kereskedelmi forgalomba kerülnek, kerülhetnek. Amennyiben az ipari mák tisztítása nem megfelelő vagy költségkímélés folytán elmarad, akkor ebben az esetekben a mákfogyasztó igen nagy mennyiségű ópiátot fogyaszthat el a mákos étellel.



40. ábra. A 2. és 3. kísérletsorozat vérmintáinak szabad morfin tartalma a meghatározott vérvételek időpontjában

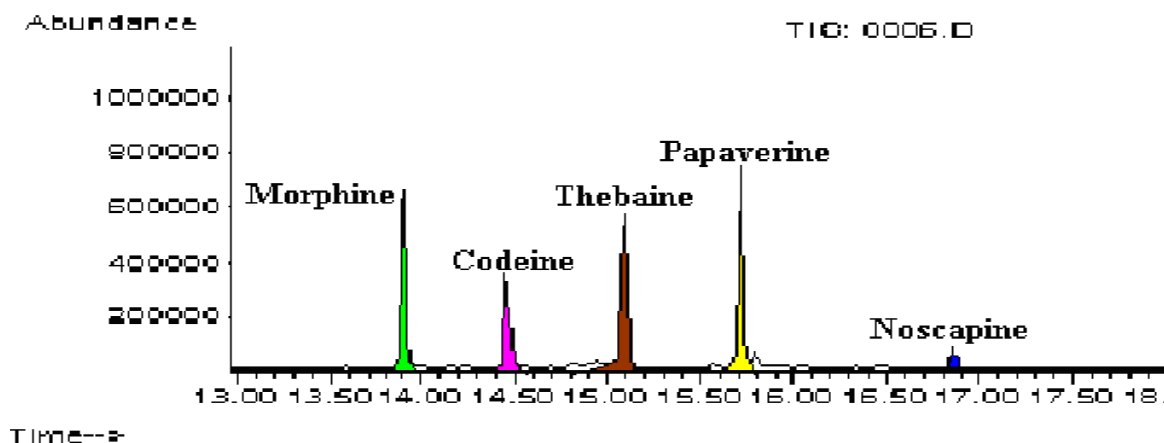
8.4. A pszichológiai tesztek eredményeinek értékelése szerint

- Az alacsony koncentrációjú szérum morfin élettani hatása szerint jó közérzetet, kellemes hangulatot okozva, látszólag növeli a szellemi teljesítőképességet. Az eredmények alapján, a pszichológiai teszteken látható, hogy átlagosan a mákfogyasztók teljesítményének változása a kis mennyiségű morfin emberi szervezetre kifejtett hatásával megegyező.
- Ezt a hatást használták ki az USA hadseregében a különleges bevetések előtt a katonákon a vietnami háborúban, annak kockázatával, hogy az arra hajlamos személyek drogfüggővé váltak.
- Vizsgálataink kapcsán nyugtalanságra az adott okot, hogy néhány önkéntesnél eufória helyett kellemetlen álmoságérzet, fizikai aktivitáscsökkenés, kellemetlen gasztrointesztinális diszkomfort érzés keletkezett, ami egyénenként változó mértékben bizonyos teszteknel az érintetteknel teljesítményromlást eredményezett. Előre nem lehet megjósolni, hogy kinél lesz tapasztalható ez a paradox hatás és így természetesen a teljesítményjavulásra sem lehet mindenkinél számítani. Az állomány folyamatos, kiszámítható, jó teljesítményének védelmében a mák étkezési célú felhasználását új alapokra kell helyezni.

8.5. A mák vizsgálatainak összefoglalása és a fotók

Vizsgálataink során két különböző mákfajtával végeztünk próbafogyasztásokat. Az első sorozatban a mák alkaloid tartalma jóval alacsonyabb volt a második mérés sorozathoz használt máknál. Az első mák 15,3 µg/g morfint tartalmazott GC-MS – sel mérve.

A kromatogramon a mák alkaloidjai jól láthatók.



41. ábra. A mák kromatogramja a rajta található alkaloidokkal.

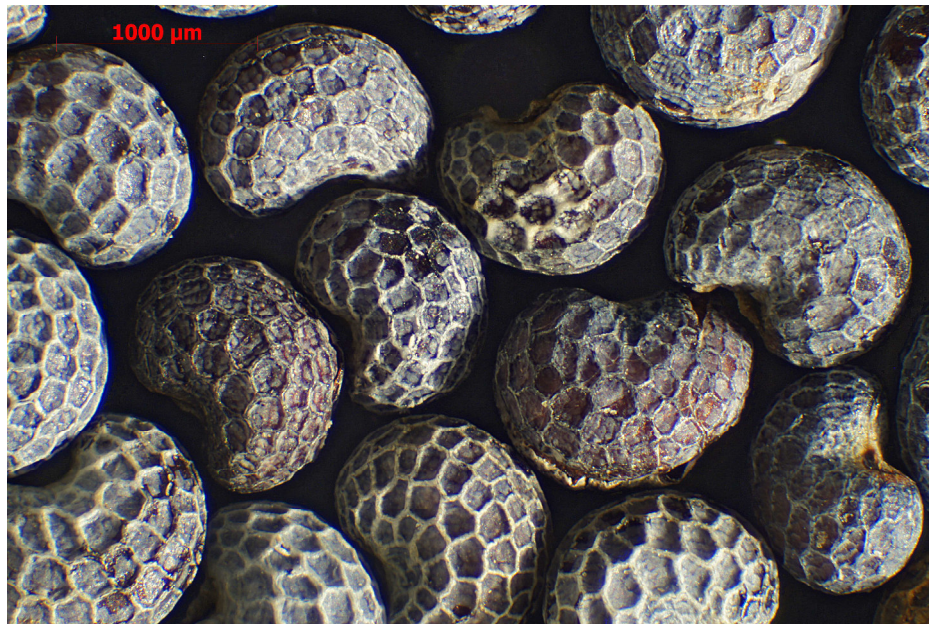
A második próbafogyasztásnál Dionex UltiMate 3000 folyadékromatográf UV-detektorral-val mértük meg a mákszemeken lévő ópiát szemcsék alkaloid tartalmát.

Méréseink alapján 90,1 $\mu\text{g/g}$ morfint volt található. Ennek a két mérésorozatnak a különbsége alapján lehet magyarázni a két sorozatban a vérben mért jelentős morfin alkaloid koncentráció különbségeket.

A mákszemekről fényképeket készítve láthatóvá vált a felmerült kérdések megoldásaként, a mákszemek méhsejtszerű külső burkolatára egyenetlenül tapadt ópiát szemcsék tömege.

8.5.1. A mikroszkópos felvételek fényképezési módszer a következő volt

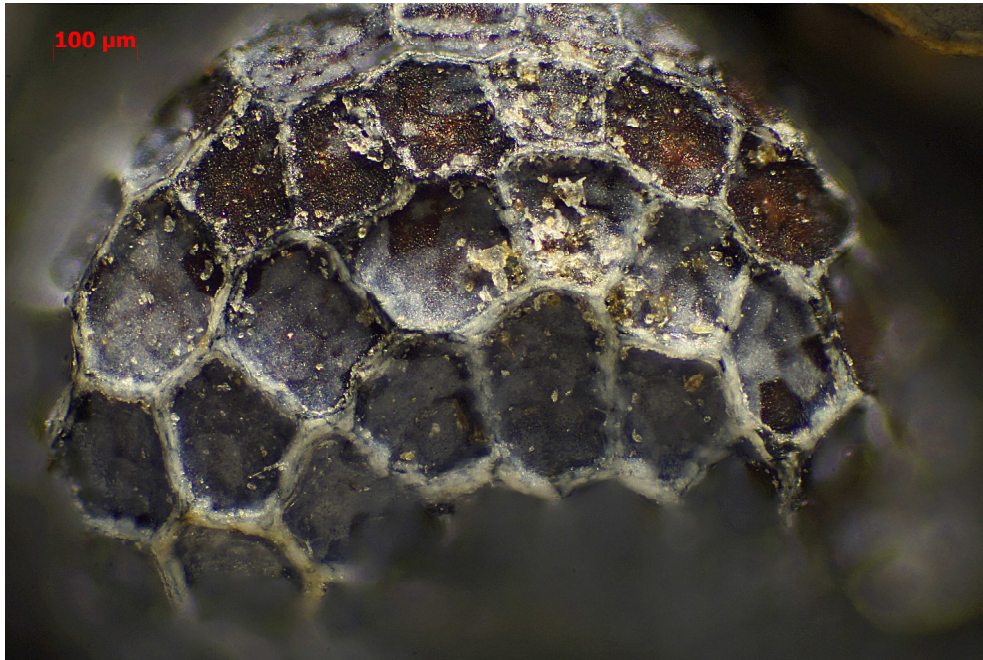
A mákszemek mikroszkópos vizsgálatát Jenamed 2, illetve Leica fénymikroszkóppal végeztük. A mikroszkópos felvételek készítéséhez a mákszemeket üveg tárgylemezre helyeztük, az egyenletes megvilágításhoz visszavert és áteső sugaras kevert fényű megvilágítást alkalmaztunk. A fényképeket Sony NEX-3C fényképezőgéppel (16 Megapixel) készítettük, a képélességet manuálisan egy külső tartozék LCD panelen történő ellenőrzés mellett állítottuk be. A sorozatfelvételek készítéséhez úgynevezett szeletelési technikát (focus stacking) alkalmaztunk, az egy sorozathoz tartozó felvételek (estenként 10 – 20) egyesítését egy nagyobb mélységélességű kombinált felvétellel pedig Helicon Focus 5.16 számítógépes programmal végeztük.



42. ábra. Mosatlan mákszemek fénymikroszkópos képe.

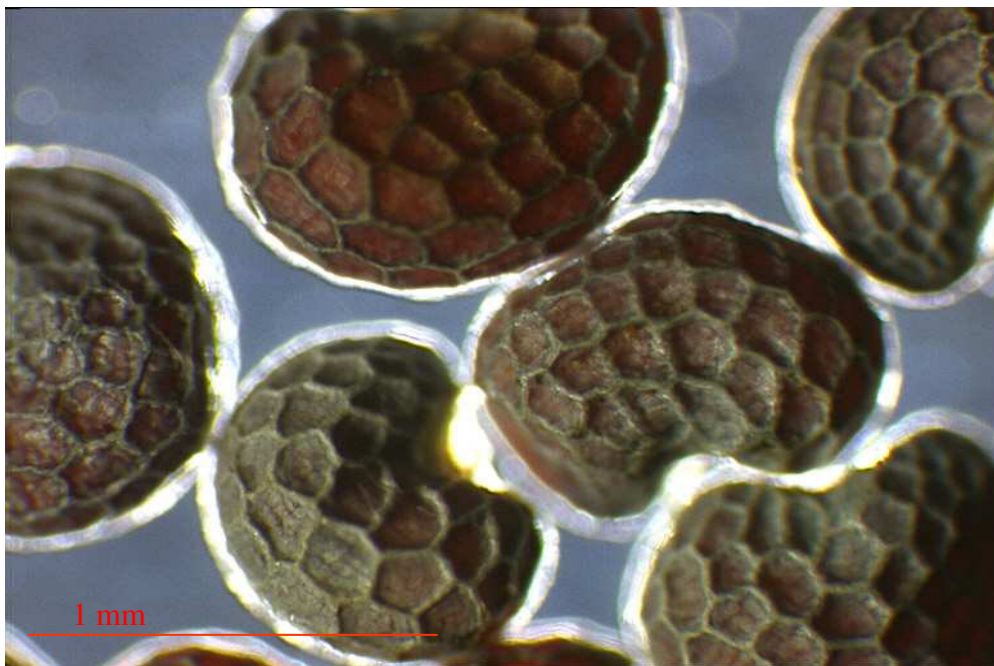


43. ábra. A mákszem felszínére tapadt ópiát szemcsék jól láthatóak.



44. ábra. Az ábrán jól látható a felszínre tapadt ópiát szemcsék tömege.

Az ópiát mennyiségét és alkaloid tartalmát a mák fajtája, a termesztés körülményei az időjárás, a csapadék mennyisége határozzák meg.



45. ábra. A mákszemeket megmosva és megszártva.



46. ábra. A megmosott mákszem teljese tiszta felszínét látjuk.

A 45. és a 46. ábrán látható, hogy a felszínükről a sárgásfehér gyantaszerű felrakódások eltűntek, de a mákszemek formájukat, szerkezetüket megtartották.

Az eredmények bizonyításához, drága, nehezen elérhető, bonyolult genetikai vizsgálatokra nem volt szükség.

9. Következtetések

1. A tudatmódosító szerek fogyasztásának és alkalmazásának története az emberiség történetével egyidős. Használatuk oka, időtartama, az alkalmazott szerek fajtája az évezredek alatt folyamatosan változott, változik. Az ipari és társadalmi fejlődés, az információk áramlásának felgyorsulása az elszigeteltnek tűnő területeket, társadalmakat is szinte tapintható közelségbe hozza. Így van ez a drogok termelésével, kereskedelmével, használatával, az így szerzett tapasztalatok cseréjével is.

Az előzőekben felsorolt okok miatt az elmúlt másfél évtized alatt létrehozott kábítószer-szűrő rendszer működését, fejlesztését folyamatosan biztosítani kell. Gondoskodni kell a leghatásosabb eljárások bevezetéséről, a jogtisztaság megtartásáról, a drogrevenüciót végzőkkel való együttműködés folyamatosságáról.

A fegyveres testületek nem nélkülözhetik a munkahelyi drogtisztaságot, a „null-tolerancia” további fenntartását még akkor sem, ha ezért anyagi áldozatokat kell hozni.

2. A kábítószer fogyasztásának ténye, a nemzetközi előírásoknak megfelelően, a legegyszerűbben a vizeletből végzett vizsgálatokkal bizonyítható. A kábítószerhatás alatti állapot a „kábítószeres befolyásoltság” meghatározásához azonban a vérből a fogyasztást követő néhány órán belül elvégzett analitikai eljárások alkalmasak. Ilyenkor a mintavételt közvetlenül a kérdéses cselekmény végrehajtása, vagy a drogfogyasztás gyanújának felmerülése után kell elvégezni. A drogfogyasztás tényének bizonyításánál jobb eredményt kaphatunk a hajból elvégzett analitikai vizsgálatok segítségével, miután ezek a keratinképződmények véglegesen magukba zárják a vizsgálandó vegyületeket, növekedésük ütemét figyelembe véve pedig hozzávetőlegesen következtetni lehet a fogyasztás időszakára és időtartamára is.

3. Az ópiátokra is igazak ezek a megfigyelések, de mákos étel fogyasztásakor a vérben mindösszesen 5 ng/ml koncentrációban mérhető szabad morfin, így a haj nem tartalmazza kimutatható mennyiségben a keresett vegyületeket. Ezek a lépések tehát a későbbiekben jól alkalmazhatók lesznek az ópiát fogyasztás differenciál-diagnosztikájában, ráadásul nagyobb időablakkal rendelkeznek, mint az eddigi módszerek.

4. A dolgozatomban összefoglalom az ópiát pozitív kábítószer vizsgálati eredmények által felvetődött kérdések tisztázására kialakított vizsgálati módszer főbb lépéseit. Javaslatot teszek a biztosan kábító hatás elérése céljából történő ópiát használat megkülönböztetésére a mákos ételek fogyasztásától a különböző mérési paraméterek megfelelő csoportosításával. Vizsgálataimat a rutinszerűen használt eljárások köreinek kiegészítésével, új módszerekkel bővítettem, amely eljárások a későbbiekben akkreditálásra is kerülnek. Az alkalmazott metodikával egyértelműen valószínűsíthető, hogy a szűrővizsgálatok első lépcsőjében milyen laboratóriumi határértékek tekintendők már pozitívnak.
5. A mák érése során a gubóban termelődnek a legnagyobb mennyiségben ópiátok. A mákszemek látszólag kívül esnek ezen a folyamaton. A mákgubó belső felszínén levő ópium szemcsék azonban rátapadnak a mákszemekre. A mák fajtájától függően ezen szemcsék mennyisége, alkaloid tartalma különböző, és arányos a mákgubóban termelődött ópiát mennyiségével. A mák termelésével és feldolgozásával kapcsolatban szigorú szabályokat, rendeleteket fogantatosítottak, de az így termelt és ipari célokra felhasznált mákból a mákszemek gyakran kikerülnek a szabályozás alól és megjelennek az étkeztetésben, előre nem látott gondokat okozva ezzel.
6. Kutatásom eredményeképpen bebizonyosodott, hogy a megfelelő konyhatechnikai eljárások bevezetésével a mák élelmezési célú felhasználásának tekintetében egyszerűen megoldható a felmerült probléma. A Magyar Honvédség állományát ellátó Élelmezési Szolgálatok szabályzatában létrehozott azon módosítással, hogy a mákos ételek készítése előtt a mákot meleg vízzel (legkevesebb 60C°-on) átmosva és megszáritva kerüljön konyhatechnikai felhasználásra, nemcsak a drogfogyasztás gyanúja lesz megelőzhető, de a mákszemek felszínén található ópiát szemcsék eltávolításával az arra érzékeny személyeknél jelentkező paradox morfin-hatások is kiiktathatóvá válnak.

10. Új tudományos eredmények

1. Kialakítottam és működtettem egy olyan drogvizsgáló rendszert, amelynek eredményei jól tükrözik a fegyveres testületek drogfertőzöttségét, amely megfelelő fejlesztésekkel folyamatosan biztosítja a drogtisztaság megőrzését.
2. Bebizonyítottam, és fénymikroszkópos fotókkal illusztráltam, hogy a mákszemek felszínére tapadt ópiát szemcsék felelősek azért, hogy a mákot tartalmazó étel fogyasztásának következtében a vizeletben és a vérben mérhető morfin mennyiség keletkezik.
3. Metodikát dolgoztam ki a mákszemekre tapadt ópiát szemcsék morfin és kodein tartalmának meghatározására, valamint a vizelet morfin és kodein mérésére GC-MS, a vér morfin és kodein meghatározására GC-MS-sel és LC-MS/MS mérést előkészítő metodikát dolgoztam ki.
4. Pszichológiai tesztekkel vizsgálva bebizonyítottam, hogy személyenként változó mértékű ugyan, de egyértelműen mérhető a mákfogyasztás hatására keletkező teljesítményváltozás, amely meghatározza és új alapokra helyezi a mák közétkeztetésben való alkalmazásának szabályait.
5. A szűrővizsgálatok során bizonyítást nyert a 300 ng/ml-es cut-off 1000 ng/ml-re való felemelésének szükségessége, mivel a drogfogyasztástól ebben az alacsony tartományban egyértelműen elkülöníthető és így jelentős mennyiségű felesleges munkától kímélem meg a vizsgálórendszert.

11. Ajánlások

1. Kutatásaimmal egyértelműen bebizonyosodott, hogy csak a folyamatosan fennálló drogszűrésen történő lebukástól való félelem tartja vissza a kábítószer fogyasztásra hajlamos, veszélyeztetett személyeket. Javaslom az általam kidolgozott módszer szerint a drogszűrés rendszerét a drogtisztaság megőrzése érdekében a Magyar Honvédség állományánál fenn tartani és a kor kihívásainak megfelelően fejleszteni!
2. Az ellenőrzéseket meghatározott rendszerben, folyamatosan végre kell hajtani, szükséges az aktuális igényeknek megfelelően az ellenőrző rendszert tökéletesíteni!
3. A NAT által akkreditált ellenőrző laboratóriumot naprakészen kell működtetni, folyamatosan fejlesztve a technikai felszerelést, a laboratóriumi eljárásokat, bővíteni a vizsgálandó vegyületek körét és a mátrixokat, valamint a kor igényeinek megfelelően növelni a laboratórium dolgozóinak képzettségét!
4. Az általam kidolgozott eljárásnak megfelelően a differenciáldiagnosztikai lépésekkel minden ópiát pozitív szűrővizsgálat esetében a drogfogyasztással meggyanúsított személy mintáját végig kell vizsgálni, kiderítendő a háttérben lévő okokat.
5. Kutatásaim alapján javaslom, hogy a mákfogyasztás következményeinek megelőzése érdekében a missziókban, és a bevetések előtti étkeztetés során az eljárási utasításnak megfelelő konyhatechnikai beavatkozás után legyen lehetőség a mákot étkezési célra felhasználni. Ezzel egyértelműen meg lehet előzni a fokozott érzékenységgel rendelkező személyeknél a paradox hatás kialakulását, de még a drogfogyasztás gyanúját is.
6. Bebizonyítottam, hogy a mákszemek külsejére tapadt ópiát szemcsék váltják ki a mákos étel elfogyasztása után az ópiátokra jellemző hatásokat. Ajánlatom szerint a mák egyszerű meleg vizes mosásával el kell távolítani a szemek felszínére tapadt ópiát szemcséket, ezzel megelőzhető minden a morfin hatására kialakuló paradox reakció.
7. A teljes siker érdekében javasolt a folyamatos együttműködés, minden drogvizsgálatokkal és a drogprevencióval foglalkozó szakemberrel, a tapasztalatokat, javaslatokat átadva egymásnak, megelőzni a Magyar Honvédség állományánál minden drogfogyasztás megjelenésére utaló tünetet.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani minden tanáromnak, kollégámnak akik folyamatosan bíztattak tanulmányaim folytatására, és bízva kitartásomban elültették bennem a tudásvágyat. Őszinte tisztelet Dr Svéd László orvos altábornagynak a honvéd egészségügy parancsnokának, Dr Németh András dandártábornoknak, az MH HEK korábbi főigazgatójának, akik lehetővé tették számomra a doktori tanulmányok végzését, konferenciákon való részvételt és az eredményes kísérleti munka végrehajtásához minden vezetői támogatást is biztosították részemre.

Külön hálával tartozom közvetlen főnökömnek Dr Gachályi András mérnök ezredesnek, az MH HEK TKI volt Intézetvezetőjének akihez munkám során bátran fordulhattam szakmai problémákkal és kérdésekkel, amelyek megoldásában, megválaszolásában hasznos tanácsokat adott és időt ill. lehetőséget biztosított a kísérleti munkámmal kapcsolatos feladatok elvégzésére. Nem utolsó sorban hálámat fejezem ki Dr Prof. Emeritus Halász László témavezetőmnek, aki a témák kidolgozásában, a kísérleti munka eredményeinek közvetítésében, az értekezés formai követelményeinek kialakításában nyújtott nélkülözhetetlen segítséget, támogatást. Szeretném megköszönni minden kollégámnak, akik a kísérletes feladatok végrehajtásában voltak segítségemre, így Dr. Bereczki Szilviának is aki pszichológiai tesztek kiválasztásában és a mérések elvégzésében volt segítségemre.

Köszönet Boldis Ottó és Kocsis György vegyész mérnököknek a rengeteg szakmai, emberi támogatásért, amit munkám során kaptam tőlük és a kémiai vizsgálatok kivitelezésében nyújtott segítségüket külön megköszönöm. Nagyon köszönöm azoknak a munkatársaknak a segítségét, akik kísérleti alanyként részt vettek a tudományos munkámban és önként vállalták a vizelet- és vérmintavétellel járó fizikai és pszichikai megterhelést.

Külön köszönet Balázs Istvánnának az NKE Bolyai János Műszaki Kar, Katonai Műszaki Doktori Iskola titkárság vezetőjének aki nagy türelemmel segített a bürokrácia útvesztőjéből kikeveredni.

Ugyancsak hálával tartozom családomnak, akik a hosszú doktori tanulmányaim alatt mindvégig odaadóan támogattak és megértéssel viselték el hiányomat.

FELHASZNÁLT IRODALOM

1. Fürst Zs.: A kábítószerkérdés orvosi, jogi és társadalmi vonatkozásai, 4. fejezet. Budapest, 2000, 289-313.
2. Benkő A., Varga T., Horváth J.: „A kábítószer áldozatairól a statisztikai felmérések tükrében” Iskolakultúra, V. évf. 13-14. sz., 1995., 53-58.
3. Benkő A., Varga T., Horváth.J.: „On Nacotic Drug Victims as Reflected by Statistical Surveys”, Rom. J. Leg. Med., 3. (4) 1995. 375-384.
4. Gerevich J., Bácskai E., Rózsa S.: Máktea fogyasztók: Egy önálló drogfogyasztói populáció. In: Psychiatria Hungarica 2001. 1. szám
5. Fürst Zs.: Opioid analgetikumok és antagonistáik, Gyógyszertan, Medicina 1998. 212-246p.
6. Lévay M.: Kábítószer és bűnözés, Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó, Budapest, 1992. 77-87 o.; 100-103 o.
7. Elekes Zs. - Paksi B. (1999) Fiatalok szenvedélyei?! Alkohol- és drogfogyasztás valamint dohányzás a budapesti középiskolások körében 1999-ben. Századvég, júl-aug. 53-73.
8. 1961:V tv 198.§ (1) Aki a hatósági előírások megszegésével vagy kijátszásával kóros élvezetre alkalmas kábítószer készít, megszerez, tart vagy forgalomba hoz, egy évig terjedő szabadságvesztéssel büntetendő.
9. Fridli J., Pelle A., Rácz J.: A kábítószer kérdés társadalompolitikája a rendszerváltás előtt és után Kriminológiai Közlemények, 1994. 49. szám
10. Előterjesztés a Kormány részére a büntetőjogszabályok és a hozzájuk kapcsolódó egyes törvények módosításáról, Budapest, 2002.
11. Egedi A.: Tudatmódosító szerek és büntetőjogi felelősség PhD. értekezés, 2006.
12. Fűrész J., Gachályi A ny. mk. ezredes: A kábítószer fogyasztás veszélye a Magyar Honvédség sorállományának körében Kutatási jelentés a VKF felé. 1997.
13. Szilágyi Zs, Varga G.: Egészségesebb laktanyáért, projekt modell kísérlet. Szendvény betegek epidemiológiai szűrővizsgálata. Kutatási jelentés. Budapest, 1996.
14. Fűrész J., egyetemi magántanár, Gachályi A.,:Az objektív kimutatási eljárások helye és szerepe a drogfogyasztás megelőzésében és visszaszorításában Kutatási jelentés: 2000.
15. Szilágyi Zs, Varga G.: Adjunk esélyt magunknak. Kutatási jelentés. Budapest, 1997.
16. Fűrész J., Gachályi A.: Az objektív kimutatási eljárások helye és szerepe a drogfogyasztás megelőzésében és visszaszorításában (A kábítószerkérdés orvosi, jogi és társadalmi vonatkozásai. Szerk.: Fürst Zsuzsanna és Wenger Tibor. Budapest, 2000. 189-212. old.)

17. Anonymus: Woman claims poppy seeds caused failed drug test Medical Laboratory Observer; Jan 2011; 43, 1; ProQuest Medical Library
18. Mátyus M, Farkas R, Wolf V, Gachályi A.: Az akut és chronikus alkoholfogyasztás kimutatásának lehetőségei MH HEK ÁEK Tudományos Konferencia, Balatonkenese 2009. november 12-13.
19. Gerevich J., Veér A. (szerk.): A kábítószer kihívása. Gondolat, Budapest. 9-33.
20. Demetrovics Zs.: A drogfogyasztás elterjedtsége Magyarországon
21. Nagy G.: A kábítószer bűnözés elleni küzdelem rendészeti és egészségügyi aspektusa, tudományos-szakmai konferencia, 2012. március 1.
22. Mátyus M., Gachályi A., Kocsis Gy., Némethné K. N., Boldis O. és Fűrész J.: Kábítószer fogyasztás mérése a Magyar Honvédség állományánál. Honvédorvos, 2004. (56) 3-4. 327-334.
23. 66/2003. (HK 18.) HM utasítás a Magyar Honvédség személyi állománya kábítószer hatása alatti állapotának, illetve kábítószer fogyasztásának vagy tartásának ellenőrzéséről
24. Donkó E. (1992) A hazai drogproblémák a századfordulótól a második világháborúig.
25. Demetrovics Zs.: Droghasználat Magyarország táncos szórakozóhelyein. L'Harmattan, Budapest, 2001.
26. Elekes Zs. - Paksi B. (1999) Fiatalok szenvedélyei?! Alkohol- és drogfogyasztás valamint dohányzás a budapesti középiskolások körében 1999-ben. Századvég, júl-aug. 53-73.
27. Visszaélés kábítószerrel: Btk. 282. §
28. Kerner A, Hidvegi E, Benko A, et al Detection of morphine derivatives in urine after heroin consumption and after consumption of poppy cakes. In: Pragst F, Aderjan R, eds. GTFCh-Symposium 1999. Heppenhein, Germany: Verlag Dr. Dieter Helm, 1999:259-264.
29. Benkő A. : Paradigmaváltás a kábítószeres biológiai matrixokból történő kimutathatóságában, PhD, Budapest 2009.
30. <http://www.pecsistop.hu/belfold/drogpiac-magyarorszag-celorszag-lett/170790/>
31. 1988. évi 17. törvényerejű rendelet: Az 1965. évi 4. törvényerejű rendelettel kihirdetett, az Egységes Kábítószer Egyezmény módosításáról és kiegészítéséről szóló, Genfben, 1972. március 25-én kelt Jegyzőkönyv kihirdetéséről.
32. fuggosegek.blog.hu/tags/ujváry_istván
33. Gachályi A., Fűrész J., Boldis O., et al.: A kábítószer fogyasztás veszélye a Magyar Honvédség személyi állományának körében. Honvédorvos, 1998. 50(2): 135-143.
34. 4/2003. (I. 31.) HM rendelet a hivatásos és szerződéses katonák egészségi, pszichikai és fizikai alkalmasságának minősítéséről

35. 233 67/2005. (HK 14.) HM utasítás a Magyar Honvédség Drogprevenációs Bizottságról
36. 58/2004. (HK 10.) a HVK EÜCSF szakintézkedése. A Magyar Honvédség személyi állománya kábító hatása alatti állapotának, illetve kábítószer fogyasztásának vagy tartásának ellenőrzésével kapcsolatos feladatok végrehajtásáról.
37. GHB meghatározása vizeletből. MH Honvéd Korház, belső leírás
38. J. Schäfer: Inauguraldissertation, Bestimmung von Amphetaminderivaten und verwandten Designer-Drogen im Serum – Screening, Identifizierung und Quantifizierung mittels Immunchemie und Gaschromatographie/Massenspektrometrie, 2009
39. Peat, M.: Workplace Drug Testing. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 2004; 68-79.
40. Drummer, O. H.: Pharmacokinetics and Metabolism. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 2004; 172-188.
41. http://www.drugd-tech.com/drug_test_screening_cutoffs.html
42. <http://www.ipassedmydrugtest.com/>
43. Benkő A.: „Kábítószeres és pszichotróp hatású anyagok kimutathatósága nyálmintából” Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIII., Budapest, 2006. 06. 25-27., P-4 (poszter)
44. Benkő A.: „Kábítószeres és pszichotróp anyagok kimutathatósága nyálmintából”, Innovációval a védelemért és biztonságért konferencia, Rendőrtiszti Főiskola, Budapest, 2006. 09. 21. (előadás)
45. Benkő A, Szipola Gy., Huszár A.: „Korszakváltás a helyszíni gyors diagnosztikában – kábítószeres és pszichotróp hatású anyagok kimutathatósága nyálmintából”, Rendészeti
46. Madea B., Musshoff F.: Haaranalytik, Technik und Interpretation in Medizin und Recht, Deutscher Ärzte-Verlag, 2004.
47. <http://frank.peters@med.uni-jena.de>
48. Lajtai A, Lakatos Á, Györgyi E.: Designer drog fogyasztás extrém esete, PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet, PTE Igazságügyi Orvostani Intézet, MLDT Kongresszus, Budapest 2012.
49. http://fuggosegek.blog.hu/2011/09/08/ujvary_istvan_az_amfetamin_tipusu_drogok
50. .Szendrei Kálmán-Kábítószerokról-Gyógyszerészet, 2012. június
51. Schanzle M., Li, S., Mikus, G. et al.: Rapid, highly sensitive method for the determination of morphine and its metabolites in body fluids by liquid chromatography-mass spectrometry. J. Chromatography B Biomed Sci Appl, 721:55, 1999
52. Pasikanti, K.K., P.C. Ho, and E.C.Y. Chan, Gas chromatography/mass spectrometry in metabolic profiling of biological fluids. Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 2008. 871(2): p. 202-211.

53. Creaser, C.S. and J.W. Stygall, Particle-beam Liquid-Chromatography Mass-Spectrometry - Instrumentation and Applications - A Review. *Analyst*, 1993. 118(12): p. 1467-1480.
54. Sproll, C., Perz, R.C., Buschmann, R., Lachenmeier, D.W. (2007): Guidelines for reduction of morphine in poppy seed intended for food purposes. *Eur. Food Res. Technol.*, 226(1-2), 307-310.
55. Sárkány S., Bernáth J., Tétényi P. (2001): A mák (*Papaver somniferum* L.). Magyarország kultúrflórája, V. kötet, 22. füzet, Akadémiai Kiadó, Budapest
56. Drasch, G., v. Meyer, L., Sachs, H., Roider, G. (1996): Morphin-Gehalt in Mohnsamen (Blaumohn). Vortrag auf der 75. DGRM-Jahrestagung in Zürich
57. Ginsburg D.: *The Opium Alkaloids*. John Wiley & Sons Inc., New York, 1962.
58. Horváth Zs, Telekes A. *Morfin kiskaté*. Budapest: EGIS Rt.; 1996
59. Telekes A.: Gondolatok a morfinról – A racionális morfinterápia. *Medicus Universalis* 1955;11:501-7.
60. Karácsony P., Tóth K., Pinke Gy., Pál R.: A magyarországi máktermelésről. *Gazdálkodás* 55. évf. 5. SZÁM, 2011, 529-533.
61. Report of the International Narcotics Control Board for 2009. United Nations publication, New York, USA
62. Magyar Távirati Iroda (2005): Szigorodnak a máktermesztés feltételei jövőre. HVG.hu online. <http://hvg.hu/gazdasag/20050807mak> letöltve: 2011. január 2.
63. Kosztolányi A. (2008): A magyarországi máktermesztésről, különös tekintettel az ipari mákra. *Agrofórum*, 19.évf. 2. sz., 44-46. pp.
64. Stuart K.L.: Morphinandienone alkaloids, *Chem. Rev.* 71, 47-72,1971.
65. WHO (2009) Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence
66. Snyder SH, Pasternak GW. (2003) Historical review: Opioid receptors. *Trends in Pharmacological Sciences* 24: 198-205
67. [Kasai S, Ikeda K.:](#) [Pharmacogenomics of the human \$\mu\$ -opioid receptor.](#) *Pharmacogenomics*. 2011 Sep;12(9):1305-20.
68. Quigley C.: The role of opioids in cancer pain. *BMJ* 2005;331:825-9.
69. Stein, C. (1999): *Opioids in pain control: basic and clinical aspects*. 1st ed., Cambridge University Press, Cambridge
70. Enno Freye: "Opioide in der Medizin". 8. Aufl., Springer, 2010
71. http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf
72. Carrupt PA, Testa B, Bechalany A, El-Tayar N, Descas P, Perrissoud D. (1991) Morphine 6-glucuronide and morphine 3-glucuronide as molecular chameleons with unexpected lipophilicity. *J Med Chem* 34: 1272-1275

73. Somogyi AA. (1996) The disposition of morphine and its 3- and 6-glucuronide metabolites in humans and animals, and the importance of the metabolites to the pharmacological effects of morphine. *Drug metabolism Reviews*, 28:345-472.
74. Christrup LL. (1997): Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 41: 116-122.
75. Glare PA, Walsh TD. (1991) Clinical pharmacokinetics of morphine. *Therapeutic Drug Monitoring* 13: 1-23.
76. Ritter, J.M., Lewis, L.D. & Mant, G.K. (1995) *Textbook of Clinical Pharmacology*, 3rd edn. Edward Arnold, London
77. Sindrup SH, B K. (1995) The pharmacogenetics of codeine hypoalgesia. *Pharmacogenetics*, 5(6): 335-346.
78. Szász Gy, Takács-Novák K. (2003) A major analgetikumok gyógyszerészi kémiája. *Act. Pharm. Hung.* 75: 147-159.
79. Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M. (1999): *Pharmakologie und Toxikologie*.14. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart
80. Mátyus M., Blazsek A., Kárpáti S., Gachályi A.: A mákfogyasztás hatásainak genetikai aspektusai. *Toxikológiai Kongresszus, Galyatető, 2010. október 13-15.*
81. Narcessian EJ, Yoon HJ. False-positive urine drug screen: beware the poppy seed bagel. *J Pain Symptom Manage.* 1997;14:261-263.
82. http://www.phytopharm.dkf.unibe.ch/Richtlinien%2002_2011_08_21_EN.pdf
83. http://jobsearchtech.about.com/od/laborlaws/l/aa090301_4.htm
84. <http://www.gtfi.it/doc/Laboratory.pdf>
85. <http://edoc.hu-berlin.de/oa/degruyter/cclm.1980.18.4.197.pdf>
86. Salerno C, Wisniewski HM, Rudelli RD. Effect of poppy seed ingestion on the TDx opiates assay. *Ther Drug Monit.* 1990;12:210-211.
87. Beck O, Vitols S, Stensio M. Positive urine screening for opiates after consumption of sandwich bread with poppy seed flavoring. *Ther Drug Monit.* 1990;12:585-586.
88. Pettitt B. C. Jr., Dyszel S.M., and Hood L.V.: Opiates in poppy seed: effect on urinalysis results after consumption of poppy seed cake-filling. *Clin. Chem.* **33**: 1251-1252 (1987).
89. Fritschi G. and Prescott W. R. Jr.: Morphine levels in urine subsequent to poppy seed consumption. *Forensic Sci. Int.* **27**: 111-117 (1985).
90. Grove, M.D., Spencer, G.F., Wakeman, M.V., Tookey, H.L. (1976) Morphine and codeine in poppy seed. *J. Agric. Food Chem.* 24, 896-897.
91. Sproll, C., Perz, R.C., Lachenmeier, D.W. (2006): Optimized LC/MS/MS analysis of morphine and codeine in poppy seed and evaluation of their fate during food processing as a basis for risk analysis. *J. Agric. Food Chem.* 54, 5292-5298.

92. Pasikanti, K.K., P.C. Ho, and E.C.Y. Chan, Gas chromatography/mass spectrometry in metabolic profiling of biological fluids. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 2008. 871(2): p. 202-211.
93. Chang, M.S., et al., Historical review of sample preparation for chromatographic bioanalysis: Pros and cons. *Drug Development Research*, 2007. 68(3): p. 107-133.
94. L. A. Broussard, L.C. Presley, T. Pittmann, R. Cloutte, and G.H. Wimbish. Simultaneous identification and quantitation of codeine, morphine, hydrocodone and hydromorphone in urine as trimethylsilyl and oxime derivatives by gas chromatography-mass spectrometry. *Clin. Chem.* 43: 1029-1032 (1997).
95. Bogusz MJ, Maier RD, Erkens M, et al. Determination of morphine and its 3- and 6-glucuronides, codeine, codeine-glucuronide and 6-monoacetylmorphine in body fluids by liquid chromatography atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1997;703:115-127.
96. Tyrefors N, Hyllbrant B, Ekman L, et al. Determination of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in human serum by solid-phase extraction and liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionisation. *J Chromatogr A.* 1996;729:279-285.
97. Dams, R., et al., Sonic Spray Ionization Technology: Performance Study and Application to a LC/MS Analysis on a Monolithic Silica Column for Heroin Impurity Profiling. *Analytical Chemistry*, 2002. 74(13): p. 3206-3212.
98. Thevis M., Opfermann G., and Schaanzer W.: Urinary concentrations of morphine codeine after consumption of poppy seeds. . *J. Anal. Toxicol.* **27**: 53-56 (2003).
99. M. and Schmitt G.: *Qualitätsansprüche und die Quantitative MS-Untersuchung.* *Toxichem. + Krimtech.*, 65: 87-96 (1998).
100. Schmitt G., Herbold M. and Peters F.. *Methodenvalidierung im forensisch-toxikologischen Labor.* Arvecon GmbH, Heidelberg , Germany, 2003.
101. Deutsches Institut für Normung 32645. *Nachweis-, Erfassung- und Bestimmungsgrenze.* Beuth Verlag, Berlin, Germany, 1994.
102. M. Herbold and G. Schmitt. B.E.N. Program. Institut für Rechts und Verkehrsmedizin, Heidelberg, Germany, 1999.
103. Sproll, C., R.C. Perz and D.W. Lachenmeier, Optimized LC/MSMS Analysis Morphine and Codeine in Poppy Seed and Evaluation of Their Fate during Food Processing as a Basis for Risk Analysis. *J. Agr. Food Chem* 54, 5292-5295(2006).
104. Yoshimatsu, K., Kiuchi, F., Shimomura, K., Makino, Y. A rapid and reliable solid-phase extraction method for high-performance liquid chromatographic analysis of opium alkaloids from papaver plants. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 2005, 53(11), 1446-1450.
105. Leinenkugel A.: *Systematische Untersuchung zur Bestimmung maximal möglicher Morphinkonzentrationen im Serum nach Konsum von Mohnsamen*, PhD, Kiel 2010

106. Grove, M.D., Spencer, G.F., Wakeman, M.V., Tookey, H.L. (1976) Morphine and codeine in poppy seed. *J. Agric. Food Chem*, 24, 896-897
107. Csirszka J. (1977): Munka- és pályaalkalmasság pszichológiája. Tankönyvkiadó, Budapest
108. Fruttus I. (1990): Tachistoskop, Struktúra szervezési vállalat, (EM-05.74P, EM-05.74) gépkönyv, Budapest
109. Fruttus I.: Tachistoskop, Budapest, Struktúra SZV. Kézirat 1984
110. Szimethné Gallaczi J.: Disztributív figyelem vizsgáló (EM 05.54.55 típus), Struktúra SZV, Budapest
111. Kun M., Szegedi M.(1983): A felnőttek vizsgálatára szerkesztett intelligenciateszt szükségessége, In: Kun M.-Szegedi M. (szerk.): Az intelligencia mérése, Akadémiai Kiadó, Budapest,
112. LTC Bruins, M. R.: Drug-Positive Rates for the Army from Fiscal Years 1991 to 2000 and for the National Guard from Fiscal Years 1997 to 2000. *Military Medicine*, 2002; 167: 379-383.
113. Little, J. S.: Military Drug Positive Rates in the European Theater Drug Rates in Europe. *J. of Forensic Sciences*, JFSCA, 1993; 38: 259-265.
114. Trafkowski J, Musshoff F, Madea B.: Positive opiate results after consumption of poppy seeds. Analytical procedures for discrimination between heroin abuse and poppy seed consumption. *Blutalkohol*. 2005;42:431-441.
115. Beck O, Böttcher M, Paradoxical Result in UrineDrug Teszing for 6-Acetylmorphine and Total Opiates: Implications for Best Analytical Strategy, *Journal of Analytical Toxicology*, vol. 30, March 2006
116. Cone E.J.: Testing human hair for drugs of abuse. I. Individualdose and time profiles of morphine and codeine in plasma, saliva, urine, and beard compared to drug-induced effects on pupils and behavior. *J. Anal. Toxicol*. 14 (1990) 1-7.

ÁBRÁK JEGYZÉKE

1. ábra. Az oszlop diagramon látható, hogy az elmúlt hat évben az előszűrésen pozitív minták 25-45%-a ópiát pozitivitást mutatott.
2. ábra. Az első mérésorozatok során mért összes és pozitív minták száma. (db)
3. ábra. A 1996-2000 között pozitívnak mért minták kábítószer fajtánkénti százalékos megoszlása Magyar Honvédségnél
4. ábra. Az 1996-tól – 2000-ig terjedő időszak országos drogfogyasztási adatai az Országos Igazságügyi Toxikológiai Intézet és a Budapesti Szakértői Kutató Intézet statisztikája szerint.
5. ábra. A 2001-ben kutatási céllal név nélkül levett vizeletminták (2089db) pozitivitási aránya összesítve és Magyarország megyéire vonatkoztatva.
6. ábra A tárgyalt időszakban végzett vizsgálatok eredményeinek statisztikai elemzése, melyben látható a vizsgált minták számának emelkedése, változása valamint a pozitívítás %-os arányának folyamatos csökkenése.
7. ábra. Drogfogyasztás százalékos arányának alakulása az összes mintára és a hatósági vizsgálat céljából levett mintákra vonatkoztatva az MH állományánál 2004-2011 között.
8. ábra. A kábítószer pozitív esetek megoszlása a civil, katonai állományba vételre jelentkező és az állományban levő személyeknél 2006-2008 között.
9. ábra. A kábítószer pozitív esetek megoszlása a hatósági és az összes minta tekintetében 2006-2008 között.
10. ábra. A *Papaver somniferum* L. (mák) toktermése, az éretlen mákszemek. elhelyezkedése és a tok bemetszése után kifakadó tejnedv, melynek összegyűjtésével kapjuk az alkaloidokban gazdag ópium gyantát.
11. ábra Kabay János magyar gyógyszerész (1896 – 1936).
12. ábra. A morfin szerkezeti képlete.
13. ábra. A glükuronidizálódást szabályozó kémiai folyamatok.
14. ábra. a kodein szerkezeti képlete.
15. ábra. A morfin-6-glükuronid és a morfin-3-glükuronid szerkezeti képlete.
16. ábra. A morfin és kodein glükuronidizálódás különböző lépéseiért felelős enzimek.
[PubMed - indexed for MEDLINE] Hozzáférés: 19604091
17. ábra. 8 önkéntes személy étkezési mákfogyasztása után 24 órán keresztül vett vizeletminták opiátszintje.

18. ábra. Mákfogyasztás után vett vizeletminta kromatogramja.
19. ábra. Mákot fogyasztó személy szérumban belső standarddal mért kodein és morfin kromatogramja.
20. ábra. A morfin (414=m/z) és jelölt morfin (417=m/z) ion-kromatogramjai, a szérumban szabad morfin koncentrációja 1,12 ng/ml (felső ábra), a jelölt sztenderd a morfin-D3 (alsó ábra)
21. ábra. A kodein (282=m/z) (felső) és jelölt kodein (285=m/z) (alsó) ionkromatogramjai, A szérumban kodein koncentrációja mennyiségi kimutatási határérték alatt van.
22. ábra. Az alacsonyabb alkaloid tartalmú mákkal készített kísérlet vizeletmintái ópium tartalmának változása 48 óra alatt FPIA módszerrel mérve /AxSYM.
23. ábra. A vizeletben az ópium koncentráció időbeli változása a mákfogyasztást követően FPIA-tesztel (harmadik mérésorozat).
24. ábra. A gyorsan emésztő személyek vizelet ópium koncentrációjának változása.
25. ábra. A lassúbb emésztés, vagy az ópium székrekedést okozó mellékhatása miatt a vizsgált személyek kétharmadánál még 24 óra múlva is van mérhető ópium a vizeletben.
26. ábra. Morfin koncentráció változása párhuzamos az összes ópium koncentráció változásával. (GC-MS módszerrel mérve, vizeletben)
27. ábra. A vizelet kodein koncentráció változása.
24. ábra. Morfin koncentráció változása az időben GC-MS módszerrel mérve, vizeletben
25. ábra a vér szabad morfin koncentráció változása 24 óra alatt, mákfogyasztás után öt személynél mérve.
26. ábra vér morfin koncentráció változása 24 óra alatt mákfogyasztás után.
27. ábra A mák és mosófolyadékának morfin koncentráció változása a mosófolyadék hőmérsékletének emelkedésével.
28. ábra A vér szabad morfin koncentráció változása 24 óra alatt, mákfogyasztás után öt személynél GC-MS-sel mérve.
29. ábra. A mák és mosófolyadékának morfin koncentráció változása a mosófolyadék hőmérsékletének emelkedésének függvényében.
30. ábra Digitális tachitoszkóp 1. program.
31. ábra. Digitális tachitoszkóp5. program.
32. ábra. Digitális tachitoszkóp9. program.
33. ábra. Számismétlés egyenesen, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál

34. ábra. Számisméltés fordítva, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál
35. ábra. Révész teszt teljesítmény átlag, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál
36. ábra. Révész teszt teljesítmény hiba, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál
37. ábra. Disztributív figyelem teljesítmény, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál
38. ábra. Konfliktus idő átlag, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál
39. ábra. Konfliktus piros idő átlag, étkezés előtt és után, mákot fogyasztó és kontroll csoportnál
40. ábra. A 2. és 3. kísérletsorozat vérmintáinak freemorfin tartalma a meghatározott vérvételek időpontjában
41. ábra. A mák kromatogramja a rajta található alkaloidokkal.
42. ábra. Mosatlan mákszemek fénymikroszkópos képe.
43. ábra. A mákszem felszínére tapadt ópiát szemcsék jól láthatóak.
44. ábra. Az ábrán jól látható a felszínre tapadt ópiát szemcsék tömege,.
45. ábra. A mákszemeket megmosva és megszáritva.
46. ábra. A megmosott mákszem teljese tiszta felszínét látjuk.

Appendix

	<i>DIG1</i>			
	<i>kontroll csoport</i>		<i>mákevők csoportja</i>	
	<i>evés előtt</i>	<i>evés után</i>	<i>evés előtt</i>	<i>evés után</i>
<i>elemszám</i>	15	15	23	23
<i>átlag</i>	43.13	44.60	41.74	44.48
<i>az átlag 95%-os CI-ának alsó határa</i>	40	43	38	42
<i>az átlag 95%-os CI-ának felső határa</i>	46	47	45	47
<i>legkisebb elem</i>	31	37	20	29
<i>legnagyobb elem</i>	50	50	50	50
<i>az adatok szórása</i>	5.28	3.50	8.05	5.74
<i>az átlag szórása</i>	1.36	0.90	1.68	1.20
<i>Kolmogorov-Smirnov d</i>	0.1716	0.1653	0.2144	0.2132
<i>Kolmogorov-Smirnov p</i>	> 0.20	> 0.20	< 0.20	< 0.20
<i>Kolmogorov-Smirnov Lilliefors p</i>	> 0.20	> 0.20	< 0.01	< 0.01
<i>Shapiro-Wilk W</i>	0.9304	0.9609	0.8166	0.8596
<i>Shapiro-Wilk p</i>	< 0.2726	< 0.6756	< 0.0005	< 0.0033
<i>normalitás</i>	<i>teljesül</i>	<i>teljesül</i>	<i>nem teljesül</i>	<i>nem teljesül</i>
<i>F</i>	2.2712		1.9627	
<i>p</i>	0.0684		0.0607	
<i>szórásazonosság</i>	<i>teljesül</i>		<i>teljesül</i>	
<i>párosított t</i>	1.3558			
<i>kétoldali p</i>	0.1966			
<i>Wilcoxon-féle előjelpróba (kétoldali p)</i>			0.0016	

12. táblázat. Kontroll csoport teljesítménye étkezés előtt-után nem változik.

A mákevők csoportjának teljesítménye étkezés után szignifikánsa nő.

	<i>DIG5</i>			
	<i>kontroll csoport</i>		<i>mákevők csoportja</i>	
	<i>evés előtt</i>	<i>evés után</i>	<i>evés előtt</i>	<i>evés után</i>
<i>elemszám</i>	8	8	17	17
<i>átlag</i>	8.00	8.88	7.88	8.76
<i>az átlag 95%-os CI-ának alsó határa</i>	7	8	7	8
<i>az átlag 95%-os CI-ának felső határa</i>	9	10	9	9
<i>legkisebb elem</i>	6	7	5	6
<i>legnagyobb elem</i>	10	10	10	10
<i>az adatok szórása</i>	1.51	0.99	1.45	1.03
<i>az átlag szórása</i>	0.53	0.35	0.35	0.25
<i>Kolmogorov-Smirnov d</i>	0.2458	0.3002	0.1793	0.2372
<i>Kolmogorov-Smirnov p</i>	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20
<i>Kolmogorov-Smirnov Lilliefors p</i>	< 0.15	< 0.05	< 0.15	< 0.05
<i>Shapiro-Wilk W</i>	0.8923	0.8712	0.9363	0.8514
<i>Shapiro-Wilk p</i>	< 0.2495	< 0.1576	< 0.2780	< 0.0104
<i>normalitás</i>	<i>teljesül</i>	<i>nem teljesül</i>	<i>teljesül</i>	<i>nem teljesül</i>
<i>F</i>	2.3273		1.9793	
<i>p</i>	0.1438		0.0915	
<i>szórásazonosság</i>	<i>teljesül</i>		<i>teljesül</i>	
<i>párosított t</i>				
<i>kétoldali p</i>				
<i>Wilcoxon-féle előjelpróba (kétoldali p)</i>	0.0625 *		0.0186	

13. táblázat. Digitális Tachitoszkóp 5. program statisztikai értékelése.

	<i>DIG9</i>			
	<i>kontroll csoport</i>		<i>mákevők csoportja</i>	
	<i>évés előtt</i>	<i>évés után</i>	<i>évés előtt</i>	<i>évés után</i>
<i>elemszám</i>	15	15	23	23
<i>átlag</i>	31.40	33.60	30.26	31.30
<i>az átlag 95%-os CI-ának alsó határa</i>	28	31	27	28
<i>az átlag 95%-os CI-ának felső határa</i>	35	36	34	34
<i>legkisebb elem</i>	23	25	15	16
<i>legnagyobb elem</i>	40	40	40	40
<i>az adatok szórása</i>	5.60	4.98	7.83	6.68
<i>az átlag szórása</i>	1.45	1.29	1.63	1.39
<i>Kolmogorov-Smirnov d</i>	0.1331	0.1987	0.2056	0.1183
<i>Kolmogorov-Smirnov p</i>	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20
<i>Kolmogorov-Smirnov Lilliefors p</i>	> 0.20	< 0.15	< 0.01	> 0.20
<i>Shapiro-Wilk W</i>	0.9426	0.9082	0.8989	0.9390
<i>Shapiro-Wilk p</i>	< 0.4038	< 0.1276	< 0.0224	< 0.1722
<i>normalitás</i>	<i>teljesül</i>	<i>teljesül</i>	<i>nem teljesül</i>	<i>teljesül</i>
<i>F</i>	1.2647		1.3740	
<i>p</i>	0.3332		0.2311	
<i>szórásazonosság</i>	<i>teljesül</i>		<i>teljesül</i>	
<i>párosított t</i>	1.5623			
<i>kétoldali p</i>	0.1405			
<i>Wilcoxon-féle előjelpróba (kétoldali p)</i>			0.6441	

14. táblázat. Digitális tachitoszkóp 9 program statisztikai értékelésének adatai.

	EGYENESEN				FORDÍTVA			
	kontroll csoport		mákevők csoportja		kontroll csoport		mákevők csoportja	
	evés előtt	evés után	evés előtt	evés után	evés előtt	evés után	evés előtt	evés után
<i>elemszám</i>	8	8	17	17	8	8	17	17
<i>átlag</i>	7.00	4.63	6.59	6.06	6.38	4.88	4.65	5.00
<i>az átlag 95%-os CI-ának alsó határa</i>	6	4	6	5	5	4	4	4
<i>az átlag 95%-os CI-ának felső határa</i>	8	6	7	7	7	6	5	6
<i>legkisebb elem</i>	5	3	4	4	5	3	3	2
<i>legnagyobb elem</i>	8	7	8	9	9	6	8	9
<i>az adatok szórása</i>	1.20	1.19	1.12	1.25	1.30	0.99	1.32	1.58
<i>az átlag szórása</i>	0.42	0.42	0.27	0.30	0.46	0.35	0.32	0.38
<i>Kolmogorov-Smirnov d</i>	0.2986	0.2511	0.2903	0.1871	0.2383	0.3002	0.2181	0.2059
<i>Kolmogorov-Smirnov p</i>	> 0.20	> 0.20	< 0.10	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20
<i>Kolmogorov-Smirnov Lilliefors p</i>	< 0.05	< 0.15	< 0.01	< 0.15	< 0.20	< 0.05	< 0.05	< 0.10
<i>Shapiro-Wilk W</i>	0.8161	0.8912	0.8736	0.9187	0.8772	0.8712	0.8828	0.9319
<i>Shapiro-Wilk p</i>	< 0.0439	< 0.2441	< 0.0245	< 0.1426	< 0.1802	< 0.1576	< 0.0349	< 0.2361
<i>normalitás</i>	nem teljesül	teljesül	nem teljesül	teljesül	teljesül	nem teljesül	nem teljesül	teljesül
<i>F</i>	1.0127		1.2398		1.7273		1.4346	
<i>p</i>	0.4936		0.3362		0.2440		0.2393	
<i>szórásazonosság</i>	teljesül		teljesül		teljesül		teljesül	
<i>párosított t</i>								
<i>kétoldali p</i>								
<i>Wilcoxon-féle előjelpróba (kétoldali p)</i>	0.0078		0.1465		0.0313		0.1289	

15..táblázat. Mawi egyenes számismétlés elemzése

	TELJESÍTMÉNY				HIBA			
	kontroll csoport		mákevők csoportja		kontroll csoport		mákevők csoportja	
	evés előtt	evés után	evés előtt	evés után	evés előtt	evés után	evés előtt	evés után
elemszám	14	14	23	23	14	14	23	23
átlag	156.43	173.50	188.57	203.65	9.21	12.14	8.39	9.48
az átlag 95%-os CI-ának alsó határa	141	155	159	179	4	6	6	6
az átlag 95%-os CI-ának felső határa	172	192	218	228	15	19	11	13
legkisebb elem	97	101	65	90	0	0	0	0
legnagyobb elem	215	211	360	329	29	36	27	35
az adatok szórása	26.97	31.24	68.38	56.82	9.53	11.39	6.60	7.75
az átlag szórása	7.21	8.35	14.26	11.85	2.55	3.04	1.38	1.62
Kolmogorov-Smirnov <i>d</i>	0.1405	0.1541	0.1376	0.0915	0.2035	0.1633	0.1323	0.1929
Kolmogorov-Smirnov <i>p</i>	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20
Kolmogorov-Smirnov Lilliefors <i>p</i>	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	< 0.15	> 0.20	> 0.20	< 0.05
Shapiro-Wilk <i>W</i>	0.9548	0.9281	0.9372	0.9864	0.8630	0.9065	0.9135	0.8627
Shapiro-Wilk <i>p</i>	< 0.6024	< 0.2792	< 0.1574	< 0.9749	< 0.0331	< 0.1389	< 0.0471	< 0.0038
normalitás	teljesül	teljesül	teljesül	teljesül	nem teljesül	teljesül	nem teljesül	nem teljesül
<i>F</i>	1.3423		1.4483		1.4281		1.3804	
<i>p</i>	0.3016		0.1959		0.2648		0.2278	
szórásazonosság	teljesül		teljesül		teljesül		teljesül	
párosított <i>t</i>	3.6931		1.7409					
kétoldali <i>p</i>	0.0027		0.0957					
Wilcoxon-féle előjelpróba (kétoldali <i>p</i>)					0.1602		0.2935	

16. táblázat. Mawi fordított számismétlés elemzése.

	TELJESÍTMÉNY				HIBA			
	kontroll csoport		mákevők csoportja		kontroll csoport		mákevők csoportja	
	evés előtt	evés után	evés előtt	evés után	evés előtt	evés után	evés előtt	evés után
elemszám	8	8	12	12	8	8	12	12
átlag	234.75	254.88	263.50	289.75	2.25	4.50	2.92	3.17
az átlag 95%-os CI-ának alsó határa	193	219	233	262	1	1	1	1
az átlag 95%-os CI-ának felső határa	277	291	294	318	3	8	5	5
legkisebb elem	172	192	185	217	1	0	0	0
legnagyobb elem	306	319	341	367	4	12	9	11
az adatok szórása	50.29	43.25	47.75	44.27	1.04	4.50	2.54	3.54
az átlag szórása	17.78	15.29	13.78	12.78	0.37	1.59	0.73	1.02
Kolmogorov-Smirnov <i>d</i>	0.2741	0.1904	0.1272	0.1558	0.2204	0.2942	0.2369	0.2959
Kolmogorov-Smirnov <i>p</i>	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	< 0.20
Kolmogorov-Smirnov Lilliefors <i>p</i>	< 0.10	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	< 0.05	< 0.10	< 0.01
Shapiro-Wilk <i>W</i>	0.8666	0.9498	0.9761	0.9632	0.9177	0.8179	0.8877	0.8014
Shapiro-Wilk <i>p</i>	< 0.1422	< 0.7112	< 0.9253	< 0.7724	< 0.4167	< 0.0459	< 0.1052	< 0.0082
normalitás	teljesül	teljesül	teljesül	teljesül	teljesül	nem teljesül	teljesül	nem teljesül
<i>F</i>	1.3519		1.1632		18.9333		1.9412	
<i>p</i>	0.3504		0.4032		0.0005		0.1432	
szórásazonosság	teljesül		teljesül		nem teljesül		teljesül	
párosított <i>t</i>	3.3369		9.6822					
kétoldali <i>p</i>	0.0125		0.0000					
Wilcoxon-féle előjelpróba (kétoldali <i>p</i>)					0.3750		0.9697	

17. táblázat. Révész-Nagy számismétlés elemzése.

	TELJESÍTMÉNY	
	kontroll csoport	mákevők csoportja
	evés előtt - evés után	evés előtt - evés után
Kolmogorov-Smirnov <i>d</i>	0.3312	0.2298
Kolmogorov-Smirnov <i>p</i>	> 0.20	> 0.20
Kolmogorov-Smirnov Lilliefors <i>p</i>	< 0.01	< 0.10
Shapiro-Wilk <i>W</i>	0.8430	0.8728
Shapiro-Wilk <i>p</i>	< 0.0828	< 0.0674
normalitás	nem teljesül	teljesül
<i>F</i>	3.2990	
<i>p</i>	0.0380	
szórásazonosság	nem teljesül	
párosítatlan <i>t</i>		
kétoldali <i>p</i>		
párosítatlan <i>d</i>		
kétoldali <i>p</i>		
Mann-Whitney próba (kétoldali <i>p</i>)	0.1349	

18. táblázat. Disztributív figyelem teljesítmény elemzése.

	IDŐ				PIROS IDŐ			
	kontroll csoport		mákevők csoportja		kontroll csoport		mákevők csoportja	
	evés előtt	evés után	evés előtt	evés után	evés előtt	evés után	evés előtt	evés után
elemszám	7	7	6	6	7	7	6	6
átlag	131.65	113.77	131.31	119.26	7.39	5.95	8.83	7.27
az átlag 95%-os CI-ának alsó határa	108.08	97.16	98.37	92.26	5.73	4.70	5.69	5.46
az átlag 95%-os CI-ának felső határa	155.22	130.37	164.25	146.27	9.06	7.19	11.96	9.07
legkisebb elem	91.57	88.79	74.31	79.03	4.87	4.77	4.60	4.25
legnagyobb elem	155.37	141.75	157.85	146.35	9.56	8.52	12.72	9.39
az adatok szórása	25.49	17.95	31.39	25.73	1.80	1.34	2.99	1.72
az átlag szórása	9.63	6.79	12.81	10.51	0.68	0.51	1.22	0.70
Kolmogorov-Smirnov <i>d</i>	0.2109	0.2011	0.2756	0.1758	0.2434	0.2869	0.1333	0.2193
Kolmogorov-Smirnov <i>p</i>	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20	> 0.20
Kolmogorov-Smirnov Lilliefors <i>p</i>	> 0.20	> 0.20	< 0.20	> 0.20	> 0.20	< 0.10	> 0.20	> 0.20
Shapiro-Wilk <i>W</i>	0.8745	0.9652	0.8461	0.9352	0.9016	0.8365	0.9842	0.9305
Shapiro-Wilk <i>p</i>	< 0.2103	< 0.8679	< 0.1376	< 0.6353	< 0.3544	< 0.0937	< 0.9635	< 0.5924
normalitás	teljesül	teljesül	teljesül	teljesül	teljesül	teljesül	teljesül	teljesül
<i>F</i>	2.0156		1.4876		1.8026		3.0215	
<i>p</i>	0.2073		0.3368		0.2458		0.1251	
szórásazonosság	teljesül		teljesül		teljesül		teljesül	
párosított <i>t</i>	3.6072		3.1814		3.1029		1.8229	
kétoldali <i>p</i>	0.0113		0.0245		0.0210		0.1279	
Wilcoxon-féle előjelpróba (kétoldali <i>p</i>)								

19. táblázat. Konfliktus idő átlag elemzése.

	<i>IDŐ</i>	
	<i>kontroll csoport</i>	<i>mákevők csoportja</i>
	<i>evés előtt - evés után</i>	<i>evés előtt - evés után</i>
<i>Kolmogorov-Smirnov d</i>	0.1523	0.2342
<i>Kolmogorov-Smirnov p</i>	> 0.20	> 0.20
<i>Kolmogorov-Smirnov Lilliefors p</i>	> 0.20	> 0.20
<i>Shapiro-Wilk W</i>	0.9457	0.8540
<i>Shapiro-Wilk p</i>	< 0.7066	< 0.1613
<i>normalitás</i>	<i>teljesül</i>	<i>teljesül</i>
<i>F</i>	2.0000	
<i>p</i>	0.2320	
<i>szórásazonosság</i>	<i>teljesül</i>	
<i>párosítatlan t</i>	0.9100	
<i>kétoldali p</i>	0.3823	
<i>párosítatlan d</i>		
<i>kétoldali p</i>		
<i>Mann-Whitney próba (kétoldali p)</i>		

20. táblázat. Konfliktus piros idő átlag értékelése.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓIM

Folyóiratban megjelent cikkek

Dr. Pállinger Éva, Dr. Pálincás András, Dr. Schweitzer Katalin, Dr. Lakatos Zsuzsanna,
Dr. Mátyus Mária, Dr. Fűrész József:

Hemodialízis hatása a granulocytá szabadgyök termelésre.

Honvédtorvos. 1994.46(4):246-256p.

Dr. Gachályi András, Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Némethné Karpova Natália,
Boldis Ottó, Dr. Fűrész József:

Mérgező vegyi harcanyagok felosztása, fajtái fizikai és kémiai jellemzői.

Honvédtorvos. 2001. 53(3-4): 160-169p.

Karvaly Gellért, Dr. Gachályi András, Boldis Ottó, Dr. Mátyus Mária, Kocsis György,
Némethné Karpova Natália, Dr. Fűrész József:

A fegyverként alkalmazható toxinok méregtani és bioanalitikai vonatkozásai.

Honvédtorvos. 2003. 56(3-4): 62-77p

Karvaly Gellért, Dr. Gachályi András, Boldis Ottó, Dr. Mátyus Mária, Kocsis György,
Némethné Karpova Natália, Dr. Fűrész József:

A kénmustár sorsa a szervezetben.

Honvédtorvos 2003. 56(3-4): 78-95p.

Karvaly Gellért, Dr. Fűrész József, Dr. Gachályi András, Dr. Mátyus Mária, Farkas Róbert,
Kocsis György, Némethné Karpova Natália, Boldis Ottó:

Egyéni mentesítés enzimek alkalmazásával, mérgező harcanyagokkal szembeni expozíciót követően.

Honvédtorvos. 2004. 56(3-4): 315-26p.

Dr. Mátyus Mária, Dr. Gachályi András, Kocsis György, Némethné Karpova Natália, Boldis
Ottó, Dr. Fűrész József

Kábítószer fogyasztás mérése a Magyar Honvédség állományánál : Múlt, jelen, jövő

Honvédtorvos. 2004. 56(3-4): 327-334p.

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Némethné karpova Natália, Boldis Ottó,

Dr. Gachályi András:

Az ópiátok differenciál diagnosztikája.

Honvédtorvos. 2005. 57(3-4):172-180p.

Dr. Sandra Sándor, Dr. Szakács Zoltán, Dr. Mátyus Mária:

A katonai szolgálat egészségügyi alkalmassági követelményei napjaink Olaszországában.

Humán Szemle. 2005. 21(1): 90-99p.

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Boldis Ottó, Dr. Gachályi András:

A kábítószer fogyasztást ellenőrző vizsgálati rendszer fejlődése a Magyar Honvédségnél.

Honvédtorvos. 2008. 60(3-4): 83-92p.

Lengyel György, Dr. Mátyus Mária, Dr. Herbály K.,:
Az influenza és a megfázás elkülönítése.
Gyógyszerész Továbbképzés. 2008. 2(1): 12-x p.

Dr.Mátyus Mária, Horváth István, Fehér János, Farkas Róbert, Wolf Veronika, Galántai Rita,
Kiss Andrea, Dr.Gachályi András:
Gyorsítható-e a véralkohol szint csökkentése? Egy klinikai vizsgálat eredményei.
Orvosi Hetilap 2009. 150(19): 903-908p

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Farkas Róbert, Dr. Gachályi András:
Katonai alkalmasságot befolyásoló mértékű alkohol fogyasztás laboratóriumi diagnosztikája
Honvédorvos 2010. 62(1-2): 5-19p

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Boldis Ottó, Karvaly Gellért, Dr. Gachályi András: :
Determination of Morphine and Codeine in serum after poppy seed consumption using Gas
Chromatography – Mass Spectrometry.
Hadmérnök. 2011. 6: 58-67

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Boldis Ottó, Karvaly Gellért, Magyar E., Dr. Fűrész
József, Dr. Gachályi András:
Determination of Morphine and Codeine in Serum after Poppy Seed Consumption Using Gas
Chromatography–Mass Spectrometry
Acta Chromatographica 2012. 24(3): 351–365p. DOI: 10.1556/AChrom.24.2012.3.2

Egyetemi jegyzet

Dr. Mátyus Mária, Dr. Gachályi András, dr. Fűrész József: Mérgező növények, állatok,
gombák
ZMNE 2003-2004

Előadások

**Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság
(MÉBOT)**

Dr. Mátyus Mária: A szűrővizsgálatok jelentősége a biztosításban.
MÉBOT kongresszus, Balatonfüred 1999.

Dr. Mátyus Mária, Dr. Gachályi András, Dr. Fűrész József: A drogfogyasztás és a biztosítás.
MÉBOT VII. kongresszus, 2002.

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Dr. Gachályi András, Dr. Fűrész József:
Az opiátok fogyasztás differenciáldiagnosztikája
Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság X. Kongresszusa. Pécs 2005. május 20-22.

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Boldis Ottó, Dr. Gachályi András, Dr. Fűrész József:
A mákfogyasztás szerepe a biztosításban.
**MÉBOT XII. Ünnepi Biztosítástörténeti és Biztosítás Orvostani Kongresszusa, Győr
2007. október 18-20.**

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Dr. Gachályi András: Krónikus alkohol és kábítószer fogyasztás laboratóriumi kimutatási lehetőségei és szerepük a biztosításban
Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság XIV. Kongresszusa. Sümeg 2009.

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Farkas Róbert, Galántai Rita, Dr. Gachályi András:
Az alkoholfogyasztás és a biztosítás.
Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság XV. Biztosítási (élet- és egészségbiztosítási) orvostani Kongresszusa. Visegrád. 2010. május 13-15.

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Dr. Gachályi András: Régi és új tudatmódosító szerek szerepe a biztosításban és vizsgálatuk lehetőségei.
Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság XV. Kongresszusa. 2011. május 19-21.

Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság (MLDT)

Á.Vágó, K. Tomcsányi,...: Hematológical testing of human and animal blood by MS-8 analyser.
MLDT 41. Nagygyűlés Szombathely 1991 Laboratóriumi Diagnosztika 1991/III. szám

Z.Tóth, K. Tomcsányi, L. Liptay,...: Serum Digoxin levels in ischemic heart disease (IHD)
MLDT 41. Nagygyűlés Szombathely 1991 Laboratóriumi Diagnosztika 1991/III. szám

Pálinkás A., Tomcsányi K.: Hogyan segíti a laboratóriumi ellenőrzés a dializált betegeink kezelését?
MLDT 42. Nagygyűlés Veszprém 1992 Laboratóriumi Diagnosztika 1992/III. szám

Dr. Mátyus Mária, Tomcsányi Katalin, Dr. Végh Attila: A Free PSA és a prosztatata tumorok
MLDT 50. Jubileumi nagygyűlés Debrecen 2000

Mátyus M, Kocsis Gy, Gachályi A, Fűrész J,,: A mák fogyasztás differenciál diagnosztikája
MLDT 53. Nagygyűlés 2006

Egyéb előadások

Dr András Katalin, Dr. Fent János, Dr. Fűrész József, Dr. Mátyus Mária, Dr. Horváth Győző, Dr. Lakatos Zsuzsanna: Aktivált eosinophil granulocyták kimutatása flowcytométerrel (P)
Magyar Immunológiai Társaság XXXI. Kongresszusa, Eger 2001. október 17-19.
Abstract: <http://www.euuzlet.hu/mit31/absztrakt.html>
Program: <http://www.euuzlet.hu/mit31/program.html>

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Dr. Gachályi András, Boldis Ottó, Kiss Andrea, Dr. Fűrész József:
Opiátok differenciáldiagnosztikája
Toxikológiai kongresszus Galyatető 2006
<http://www.altagra.hu/images/products/TOX2006Program.pdf>

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Dr. Gachályi András, Dr. Fűrész József: A mákfogyasztás hatása a pszichés teljesítőképességre

Magyar Pszichiátriai Társaság XIII Konferencia. Miskolc 2007

Nagyné **Bereczki Sz.**, Mátyus M.: Mákfogyasztás hatása a mentális teljesítményekre, Szóbeli előadás, Magyar Pszichiátriai Társaság XIII. Konferencia, Miskolc, 2007.

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Dr. Gachályi András: Krónikus alkohol és drogfogyasztás májkárosító hatásának laboratóriumi diagnosztikája.

Haepathológiai kongresszus 2009. Esztergom

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Farkas Róbert, Dr. Gachályi András: Krónikus, kóros mértékű alkoholfogyasztás laboratóriumi diagnosztikája.

Farmakokinetika és Gyógyszermetabolizmus Szimpózium. Galyatető, 2010. április 14-16.

http://www.altagra.hu/images/products/farmakokinetika_szimpozium_program.pdf

Farkas Róbert, Dr. Mátyus Mária, Dr. Gachályi András: Vérből és vizeletből GHB kimutatás

Farmakokinetika és Gyógyszermetabolizmus Szimpózium. Galyatető, 2010. április 14-16. Nem szerepel a nyomtatott programban

http://www.altagra.hu/images/products/farmakokinetika_szimpozium_program.pdf

Dr. Mátyus Mária, Blazsek Antal, Kárpáti Sarolta, Dr. Gachályi András:

A mákfogyasztás hatásainak genetikai aspektusai.

Toxikológiai Kongresszus Galyatető, 2010. október 13-15.

http://www.hungariantoxicologists.hu/attachments/article/63/tox2010_program_honlap.pdf

A Magyar Honvédség Orvosi Tudományos Tanács Tudományos Konferenciája (MH OTTK)

Dr. Mátyus Mária, Dr. Végh Attila, Dr. Tomcsányi Katalin, Dr. Szabó János:

A Free PSA jelentősége a prosztatadaganatok diagnosztikájában.

MH Orvosi Tudományos Tanács Tudományos Konferencia, Budapest 2001 február 22.

Előadás összefoglaló megjelent: Honvédorvos 2001. 53(1-2): 85p.

Dr. Mátyus Mária, Némethné Karapova Natália, Kocsis György, Boldis Ottó,

Dr. Gachályi András (EVI Toxi.o.) :

Az objektív, kombinált komplex kábítószer meghatározásai rendszer felépítése és a mérési eredmények bemutatása.

MH Orvosi Tudományos Tanács Tudományos Konferencia, Budapest 2002 március 21.

Előadás összefoglaló megjelent: Honvédorvos 2002. 54(1-2): 65p.

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Dr. Gachályi András, Dr. Fűrész József:

A mákfogyasztás differenciál diagnosztikája

MH Orvosi Tudományos Tanács Tudományos Konferencia, Budapest 2003.

Karvaly Gellért, Boldis Ottó, Némethné Karpova Natalja, Kocsis György,

Dr. Mátyus Mária, Farkas Róbert., Dr. Gachályi András, Dr. Fűrész József:

A kénmustár minőségi és mennyiségi kimutatása biológiai mintákból. Szóbeli előadás.
**MH Orvosi Tudományos Tanács Konferenciája. Budapest
2004. március 14.**

Előadás összefoglaló megjelent: Honvédorvos 2004. 57(2): 244p.

Dr. Mátyus Mária, Kocsis György, Dr. Gachályi András, Boldis Ottó,
Némethné Karapova Natália, Karvaly Gellért, Dr. Fűrész József:
Az ópiátok differenciál diagnosztikája.

MH Orvosi Tudományos Tanács Tudományos Konferencia, Budapest 2005. március 17.

Előadás összefoglaló megjelent: Honvédorvos 2005. 57(1-2): 99p.

MH HEK – HM ÁEK Tudományos Konferencia

Dr. Gachályi András, Dr. Mátyus Mária, Dr. Kocsis György: Kábítószer szűrővizsgálati rendszer működtetése a HM Egészségügyi Szolgálatban.

MH HEK - HM ÁEK Tudományos Konferencia. Balatonkenese 2008. november 13-14.
nyomtatott program

Dr. Mátyus Mária, Farkas Róbert, Wolf Veronika, Dr. Gachályi András.: Az akut és krónikus alkohol fogyasztás kimutatásának lehetőségei.

MH HEK - HM ÁEK Tudományos Konferencia. Balatonkenese 2009. november 12-13.
nyomtatott program

Farkas Róbert, Dr. Mátyus Mária, Wolf Veronika, Dr. Gachályi András.: Metodikák kidolgozása újabb típusú kábítószer kimutatására biológiai mintákból.

MH HEK - HM ÁEK Tudományos Konferencia. Balatonkenese 2009. november 12-13.
nyomtatott program

Dr. Mátyus Mária, Dr. Kocsis György, Halász Zsolt, Kiss Andrea, Dr. Gachályi András:
Új korszak a kábítószer világában.

**MH HEK - Honvédkórház - ÁEK közös Szakmai Konferencia Balatonkenese
2011. november 10-11**
nyomtatott program