

# Cerebrovasculaire verwickelingen van illegaal druggebruik

S. CALLE<sup>1</sup>, C. THYS<sup>2</sup>, G. TANUSHI<sup>2</sup>, L. DE GROOTE<sup>3</sup>, P. CALLE<sup>4, 5, 6</sup>

## Samenvatting

Een minder bekende oorzaak van mortaliteit en morbiditeit door illegale drugs zijn ischemische en hemorragische cerebrovasculaire accidenten. Op basis van de beschikbare „case-control”- en cross-sectionele studies lijken cocaïne en amfetamines de sterkste associatie met beroerte te vertonen. Ook cannabis moet als mogelijk gevaarlijk bestempeld worden, vooral vanwege het verhoogde risico op ischemische beroerte. Meerdere (overlappende) pathofysiologische mechanismen worden vooropgesteld: hypertensieve opstoot met of zonder onderliggende vasculaire malformatie (bij hemorragische beroertes), en vaatspasmen, cardiale embolen en toxische/inflammatoire vasculopathie (bij ischemische beroertes).

Wegens methodologische zwakheden, tegenstrijdige resultaten, de ongezonde levensstijl van druggebruikers en mogelijk multidruggebruik was het tot op heden onmogelijk om een causaal verband aan te tonen tussen het optreden van een beroerte en het gebruik van illegale drugs zoals cocaïne, amfetamines of cannabis. In afwachting van de resultaten van grote en meer rigoureuze observationele studies is het aangewezen om een toxicologisch onderzoek uit te voeren bij voornamelijk jonge mensen die zich aanmelden met een beroerte van onduidelijke etiologie. De behandeling van druggerelateerde beroertes is niet verschillend van beroertes door andere oorzaken. Wel is de prognose mogelijk slechter bij beroertes veroorzaakt door drugs.

## Inleiding

Illegaal druggebruik vormt een belangrijk probleem in onze maatschappij. Volgens het *World Drug Report 2016* van de Verenigde Naties vielen er in 2014 wereldwijd ongeveer 207.400 druggerelateerde doden. In 2014 werd het aantal mensen dat in het voorbije jaar minstens eenmalig drugs had gebruikt, geschat op 247 miljoen of 5% van de wereldbevolking tussen 15 en 64 jaar. Hiervan kampt bijna een op tien, ofwel 29 miljoen mensen, met een problematisch gebruik (1).

De belangrijkste druggerelateerde doodsoorzaken zijn overdosering, zelfmoord, AIDS en traumatische

letsels (2). Een minder bekende oorzaak van mortaliteit en morbiditeit door illegale drugs zijn cerebrovasculaire verwickelingen. In 1990 vergeleken Kaku et al. een groep 15- tot 44-jarigen met een beroerte en recent druggebruik met gekoppelde tegenhangers die geen drugs gebruikten. Ze stelden vast dat het risico op een ischemisch of hemorragisch cerebrovasculair accident (CVA) 6,5 keer hoger lag in de groep van de druggebruikers (3). In de „Baltimore-Washington Young Stroke Study” had 12,1% van de jongvolwassenen met een beroerte recent drugs gebruikt. In 4,7% van de gevallen was het druggebruik de enige aanwijsbare oorzaak (4). Meer recente studies bevestigen deze resultaten en tonen ook aan dat de toename van het gebruik van illegale drugs in het voorbije decennium gepaard ging met een toename van het aantal beroertes (5, 6).

De meest frequent gebruikte middelen in West-Europa zijn cannabis, cocaïne en amfetamines (1). In deze bijdrage willen de auteurs de associatie van deze drugs met het optreden van beroertes toelichten. Ook andere illegale drugs, zoals heroïne, fencyclidine,

<sup>1</sup> ASO inwendige geneeskunde, Universiteit Gent.

<sup>2</sup> Student tweede master geneeskunde, Universiteit Gent.

<sup>3</sup> Dienst neurologie, AZ Maria Middelaars Gent.

<sup>4</sup> Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Gent.

<sup>5</sup> Dienst spoedgevallen, AZ Maria Middelaars Gent.

<sup>6</sup> Correspondentieadres: prof. dr. Paul Calle, dienst spoedgevallen, AZ Maria Middelaars, Buitenring Sint-Denijs 30, 9000 Gent; e-mail: Paul.Calle@UGent.be

LSD en khat zouden geassocieerd zijn met een toegenomen risico op beroerte (2, 7). Bij deze middelen is de evidentie echter minder overtuigend. Zij worden niet besproken.

## Cannabis

Cannabis of marihuana is de meest gebruikte drug ter wereld en wordt door veel gebruikers als relatief veilig beschouwd. Die visie wordt bovendien versterkt door het legale karakter van de drug in sommige landen en het medische gebruik bij onder andere therapieresistent braken en spierspasmen. Het gebruik van cannabis is echter niet zonder risico. Niet alleen kan de drug acute psychiatrische stoornissen en (psychische en fysieke) afhankelijkheid veroorzaken, ook worden er steeds meer vasculaire aandoeningen gerapporteerd (8). Naast een toegenomen risico op angina pectoris, acuut myocardinfarct, plotse cardiale dood, cardiomyopathie, aritmie en perifere vaatlijden zijn er steeds meer argumenten voor een associatie met cerebrovasculair lijden (9).

In de literatuur tussen 1964 en 2012 worden 59 gevallenstudies teruggevonden die patiënten beschrijven met een CVA of een transiënte ischemische aanval (TIA) waarbij cannabisgebruik de enige aanwijsbare oorzaak was. Het betrof telkens jonge mensen die voornamelijk van het mannelijke geslacht waren, en meestal chronische gebruikers. In 58 gevallen ging het om een ischemische beroerte en slechts in 1 geval om een hemorragische beroerte (8). Daarnaast is er de studie van Barber et al. uit 2013 die 25 cannabisgerelateerde ischemische CVA's en TIA's identificeerde (10).

Hoewel cannabisgebruik wijdverspreid is, worden er dus maar weinig cerebrovasculaire verwickelingen gerapporteerd. Daarom kon er tot op heden nog geen causaal verband aangetoond worden. Niettemin zijn de beperkte „case-control”-studies (CCS) en reviews het erover eens dat cannabis moet beschouwd worden als mogelijk schadelijk en dat het cerebrovasculaire risico waarschijnlijk onderschat wordt (8, 10, 11).

Ook over het onderliggende pathofysiologische mechanisme werden al verschillende hypothesen geformuleerd, maar voorlopig nog zonder bewijs. Door de cardiovasculaire effecten van cannabinoïden zou hypotensie kunnen ontstaan met een verstoring van de autoregulatie van de hersendoorbloeding tot gevolg. Een andere theorie legt de mogelijke oorzaak bij een cardio-embolie. Cannabisgebruik is immers geassocieerd met atriale fibrillatie en flutter en acuut

myocardinfarct. Ook een toxische of een inflammatoire vasculopathie en vaatspasmen worden door sommige auteurs aangehaald als mogelijke oorzaken (8, 11). In een studie van Wolff et al. werden 48 jonge patiënten die opgenomen waren vanwege een ischemische beroerte radiologisch onderzocht en opgevolgd (12). In meer dan 50% van de gevallen werden reversibele multifocale intracranieële stenosen gezien. Het fenomeen vertoont veel gelijkenissen met het recent beschreven reversibel cerebraal vasoconstrictie syndroom (RCVS). Het wordt gekarakteriseerd door de combinatie van plots opgekomen ernstige hoofdpijn, het al dan niet optreden van neurologische uitval (TIA, ischemisch of hemorragisch CVA) en het paretischvormig voorkomen van de cerebrale arteriën, met spontane recuperatie na één tot drie maanden (13).

Recent werden twee retrospectieve studies gepubliceerd die aantonen dat cannabisgebruik niet enkel het risico op ischemische beroertes verhoogt, maar ook het risico op subarachnoidale bloedingen (14, 15). De hypothese is dat het RCVS ook hier het onderliggende mechanisme is.

Een relatief nieuwe klasse van drugs zijn de synthetische cannabinoïden. Vanwege de farmacologische en psychoactieve gelijkenissen met cannabis worden zij in toenemende mate gerookt in de plaats van marihuana. In tegenstelling tot cannabis zijn de synthetische cannabinoïden echter volledige agonisten van de cannabinoïd receptor en dus veel krachtiger. Op dit moment zijn er in de literatuur al enkele patiënten beschreven met een ischemische of hemorragische beroerte na synthetisch marihuanagebruik. Gezien de toenemende populariteit wordt een stijgend aantal verwacht in de komende jaren (16, 17).

## Cocaïne

In de Verenigde Staten waren er in 2011 in totaal 1.252.500 spoedopnames te wijten aan illegaal druggebruik. Cocaïne was met 40,3% de meest voorkomende oorzaak (18). Cocaïne bestaat in twee chemische varianten: hydrochloridezout en het gemakkelijk rookbare cocaïnebase of crack. Het eerste geval van cocaïnegerelateerde beroerte werd gerapporteerd in 1977. Sinds de opkomst van crack cocaïne is er een significante stijging van het aantal gedocumenteerde gevallen, wat doet vermoeden dat deze laatste vorm meer geassocieerd is met beroerte (19).

Tussen 1977 en heden werden in de literatuur meerdere tientallen gevallenstudies en gevallenreeksen

gepubliceerd die het verband leggen tussen cocaïnegebruik en het optreden van beroertes. Daarnaast achten farmacologisch onderzoek en dierenstudies het zeer waarschijnlijk dat cocaïnegebruik een causale factor is voor het optreden van beroertes (19, 20). Niettemin is het aantal klinische studies dat de relatie tussen beiden onderzocht beperkt.

Cocaïnegebruik zou zowel ischemische als hemorragische beroertes veroorzaken. Epidemiologische studies toonden aan dat crack cocaïne zowel met ischemische als hemorragische beroertes gepaard gaat, terwijl cocaïnehydrochloride voornamelijk intracerebrale en subarachnoïdale bloedingen zou geven. De wijze van inname (roken, snuiven of injecteren) zou geen invloed hebben op het type beroerte. Wel toonden verschillende studies reeds aan dat het risico op een beroerte het sterkst verhoogd is in de periode kort na inname (19).

Een eerste systematische review over deze relatie werd pas in 2014 gepubliceerd en besprak na grondige selectie 7 CCS en 2 cross-sectionele studies (CSS) (20). In twee CCS en één CSS werd een associatie gevonden tussen cocaïnegebruik en hemorragische beroerte. In deze laatste studie werd ook een associatie aangetoond met ischemische beroerte. Een derde CCS toonde het verband aan tussen de inname en het optreden van een beroerte, maar maakte geen onderscheid in het type beroerte. Een forensische CCS toonde aan dat dode slachtoffers met een positieve toxicologie voor cocaïne respectievelijk een 14,3 en 4,6 maal hogere kans hadden op linker ventrikelhypertrofie, ischemisch hartlijden en cerebrovasculaire atherosclerose dan slachtoffers van opioïdoverdosering en doden door zelfmoord na ophanging. Drie CCS en één CSS konden geen relatie aantonen. Methodologische problemen in verband met de controlegroepen konden in geen van de studies uitgesloten worden.

In 2016 werd een populatiegebaseerde CCS gepubliceerd waarin 1.090 patiënten tussen 15 en 49 jaar met een eerste ischemische beroerte vergeleken werden met 1.152 beroertevrije controlepatiënten (21). Een significant verschil in voorgeschiedenis van cocaïnegebruik kon niet aangetoond worden. Wanneer echter naar cocaïnegebruik in de afgelopen 24 uur gepeild werd, bleek dit een sterke associatie met beroerte te vertonen. Dit risico bleef ook behouden na correctie voor verschillen op het vlak van risicofactoren en patiëntkenmerken.

Verschuillende overlappende pathofysiologische mechanismen zouden verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van cocaïnegerelateerde ischemische

beroertes. In de acute fase kan de inname van cocaïne leiden tot het optreden van ongecontroleerde hypertensie en myocardinfarct met secundaire cardiale aritmie. Ook lang aanhoudende vasospasmen kaderend binnen het RCVS werden reeds beschreven. Inname van cocaïne over een langere termijn kan aanleiding geven tot chronische gedilateerde cardiomyopathie, endocarditis, endotheliale disfunctie met protrombogene status en versnelde atherosclerose, toegenomen plaatjesactivatie en vasculitis. Daarnaast is cocaïnegebruik geassocieerd met verschillende types van intracranieële bloeding, waaronder intraparenchymale, intraventriculaire en subarachnoïdale bloedingen. De onderliggende etiologie is bijna steeds een ongecontroleerde hypertensieve opstoot met of zonder onderliggende vasculaire malformatie (arterioveneuze malformatie, aneurysma of oude infarctzone) (2, 13, 19).

Hoewel epidemiologisch onderzoek suggereert dat cocaïnegebruik het risico op een beroerte verhoogt, mag niet vergeten worden dat cocaïnegebruikers vaak bijkomende risicofactoren voor beroerte vertonen. Roken, overmatig alcoholgebruik, een ongezonde levensstijl, multidruggebruik en de co-ingestie van schadelijke versnijdingsmiddelen zijn enkele voorbeelden (19). Vermoedelijk betreft dit een fenomeen dat ook bij inname van andere drugs van toepassing is. Verder onderzoek aan de hand van grotere en meer rigoureuze observationele studies is dus noodzakelijk.

## Amfetamines

De term „amfetamines” is een verzamelnaam voor illegale drugs die chemisch verwantschap vertonen met de natuurlijke neurotransmitters adrenaline en dopamine. Afhankelijk van de synthetische modificaties kunnen licht verschillende eigenschappen en effecten optreden (2). Methamfetamine is de krachtigste en langst werkende variant. In de Verenigde Staten, Australië en Zuidoost-Azië is het gebruik hiervan problematisch. In België komt dit amfetamine eerder zelden voor. In West-Europa is ecstasy veel populairder. Het is een verzamelnaam voor allerlei „designer” drugs die meestal uit 3,4-methyleendioxy-methamfetamine (MDMA) of 3,4-methyleendioxyamfetamine (MDA) bestaan. Hoewel ecstasy derivaten zijn van amfetamine, vertonen de drugs ook structurele gelijkenissen met mescaline. Dat geeft ecstasy naast adrenerge ook hallucinogene effecten. Sinds het

einde van de jaren '80 zijn amfetamines terug aan een opmars bezig wegens het eenvoudige productieproces en de lage productieprijs (2, 22).

Drie decennia aan wetenschappelijke data wijzen erop dat amfetaminegebruik gepaard gaat met een verhoogd risico op beroerte. Zowel ischemische als hemorragische beroertes werden reeds gerapporteerd. Elke wijze van inname (oraal, intraveneus, nasaal en inhalatie) zou een verhoogd risico voor beroerte inhouden (5, 23).

Hoewel er reeds talrijke gevallenstudies en gevalreeksen gepubliceerd werden, blijft het, net zoals bij cocaïnegebruik, controversieel om over een causaal verband te spreken. In de literatuur zijn vijf epidemiologische CCS en twee CSS terug te vinden die deze associatie onderzochten. Beperkte methodologische kwaliteit, tegenstrijdige bevindingen en mogelijk multidruggebruik maken het moeilijk om algemene conclusies te trekken (5). Volgens de CCS van Petitti et al. ligt het risico op een beroerte bij amfetaminegebruikers viermaal hoger dan bij niet-gebruikers (24). In enkele studies wordt een disproportioneel hoog aantal gevallen van hemorragische beroerte toegeschreven aan amfetaminegebruik (2). In de CSS van Westover et al. werd aangetoond dat het risico op een hemorragische beroerte het dubbel bedraagt van het risico dat cocaïnegebruikers lopen. Dezelfde studie kon geen verband aantonen tussen cocaïnegebruik en ischemische beroerte (5).

Amfetamines zijn, net als cocaïne, sympathicomimetisch. Vermoed wordt dat de onderliggende pathofysiologische mechanismen voor een beroerte gelijkaardig zijn. Langdurig verhoogde bloeddruk veroorzaakt hypertrofe cardiomyopathie, interstitiële fibrose en directe myocardiële toxiciteit. Secundaire aritmieën en trombusvorming leiden vervolgens tot cardio-emboligene ischemische beroertes. Opstoten van hyperthermie kunnen de stollingscascade activeren, waardoor gedissemineerde intravasculaire coagulatie en micro-infarcten worden uitgelokt. In de literatuur wordt een duidelijk verband gezien tussen een langdurige inname van amfetamines en het optreden van vasculitis en necrotiserende periarteritis. Dit contrasteert met het beperkte aantal gevallenstudies over vasculitis bij cocaïnegebruikers. Ook het optreden van lang aanhoudende vasospasmen met necrose of aneurysmale dilatatie werd reeds beschreven. Hier zou het eveneens gaan om het RCVS. Ten slotte kunnen ongecontroleerde hypertensieve opstoten leiden tot spontane intracranieële bloedingen. Amfetaminegerelateerde subarachnoïdale bloedingen

ontstaan meestal uit onderliggende vasculaire malformaties (2, 13).

### **Nut van screening naar druggebruik bij diagnose van cerebrovasculair lijden**

Het risico op een beroerte stijgt exponentieel met de leeftijd en de incidentie is bijgevolg laag bij jongeren en jongvolwassenen. Traditionele risicofactoren zoals hypertensie en voorkamerfibrillatie vormen in deze leeftijdsgroep logischerwijs minder vaak de oorzaak. Andere tijdelijke of meer permanente risicofactoren voor een beroerte, zoals roken, gebruik van orale contraceptiva, migraine, trauma's, zwangerschap en illegaal druggebruik spelen met andere woorden een belangrijkere rol dan bij de oudere populatie. Gezien de ernstige morbiditeit en mortaliteit die een beroerte met zich meebrengt, is de correcte identificatie van de oorzaak essentieel wanneer een jongere zich aanbiedt met een beroerte (25).

In de huidige richtlijnen van de „American Stroke Association/American Heart Association” wordt de screening naar druggebruik bij de diagnose van een beroerte slechts beknopt besproken. Er wordt aanbevolen om slechts in geselecteerde gevallen een toxicologisch onderzoek af te nemen. Een suggestieve (hetero)anamnese of klinisch onderzoek moeten aanzetten tot bijkomende onderzoeken. Ook wanneer jonge mensen zich aanmelden met een beroerte of TIA van onduidelijke etiologie dient mogelijk druggebruik verder onderzocht te worden. Toxicologische screening kan zowel via urine- als bloedonderzoek gebeuren (25, 26). Over de ideale timing van deze screening bestaan geen gegevens.

Hoewel sommige studies pleiten voor een standaard toxicologische screening bij alle patiënten die zich aanmelden met een beroerte of TIA, worden de huidige richtlijnen bevestigd door recent onderzoek van Kalani et al. Deze prospectieve studie onderwierp 85,7% van de 483 patiënten aan een toxicologisch urineonderzoek. Slechts 4,6% van de patiënten testte positief voor illegale drugs. Het aandeel was het grootst bij patiënten jonger dan 60 jaar die actief rookten (14,1%). Op basis hiervan werd geconcludeerd dat het om gezondheidseconomische redenen enkel te verantwoorden is om te testen in geselecteerde gevallen met een hoge pretest-probabiliteit (jonge leeftijd, roken, behorend tot lokale risicogroep voor druggebruik) en met een clinico-anamnestic vermoeden van druggebruik (26-28).

## Prognose en behandeling

De prognose van beroertes veroorzaakt door drugs werd tot op heden enkel onderzocht in kleinere studies.

Een observationele studie uit 2012 vergeleek 18 jonge cocaïnegebruikers met een ischemische beroerte met 79 controlepatiënten (29). Cocaïnegebruikers hadden meer risico op verwikkelingen (33,3% versus 15,2%) en de mortaliteit lag hoger (11,1% versus 3,8%). De verschillen waren echter niet significant. Wat hemorrhagische beroertes betreft, toonde een studie uit 2010 aan dat de cocaïnegebruikers een slechtere prognose hebben dan niet-gebruikers (30). 45 patiënten met een cocaïnegerelateerde intracranieële bloeding werden vergeleken met 105 controlepatiënten. De cocaïnegebruikers hadden een slechtere functionele uitkomst bij ontslag en drie keer meer kans om tijdens de acute hospitalisatie te overlijden. Hier waren de verschillen wel significant.

Westover et al. onderzochten de prognose van beroertes veroorzaakt door amfetamine (5). In 2003 overleden er in de Texaanse ziekenhuizen samen 3.763 patiënten tussen 18 en 44 jaar oud. Een analyse leerde dat patiënten met een hemorrhagische beroerte een 58 maal hoger risico op overlijden hadden dan de overige gehospitaliseerde patiënten. Voor patiënten met een ischemische beroerte was het overlijdensrisico slechts 12 maal hoger. Bij patiënten met hemorrhagische beroerte bleken amfetaminegebruik, stollingsdefecten en hypertensie onafhankelijk geassocieerd te zijn met dit verhoogde risico. Wanneer de analyse herhaald werd voor alle vormen van beroerte, bleek dat het risico op sterfte na een beroerte geassocieerd aan amfetaminegebruik groter was dan het risico op sterfte na een beroerte geassocieerd aan stollingsdefecten en zelfs 3 maal groter dan het risico op sterfte na een beroerte geassocieerd aan hypertensie.

Een CSS uit 2015 onderwierp 436 patiënten met een beroerte aan een urinetest voor de opsporing van carboxy-tetrahydrocannabinol, de inactieve metabooliet van tetrahydrocannabinol (31). 51 patiënten testten positief. De in-hospitaalmortaliteit bedroeg 20% in de cannabisgroep en 23% in de groep die negatief testte. Het verschil was niet significant. Wanneer specifiek naar de uitkomst van patiënten met een cannabisgerelateerde subarachnoïdale bloeding wordt gekeken, dienen twee studies besproken te worden. In de studie van Rumalla et al. was cannabisgebruik niet

geassocieerd met een verhoogd risico op in-hospitaal-mortaliteit en langdurige revalidatie (14). Behrouz et al. trokken dit resultaat echter gedeeltelijk in twijfel (15). In hun studie hadden cannabisgebruikers significant meer kans op een slechte uitkomst dan niet-gebruikers (35,7% versus 13,8%). Hierbij werd gekeken naar zowel mortaliteit als ernstige invaliditeit. Wanneer echter gecorrigeerd werd voor andere risicofactoren, bleek het verschil niet meer significant.

Specifieke behandelingen voor druggerelateerde beroerte worden in de richtlijnen van de „American Stroke Association/American Heart Association” niet vermeld (26, 32). Hieruit kan afgeleid worden dat druggerelateerde beroertes behandeld moeten worden conform de algemene richtlijnen. Een kleine retrospectieve studie uit 2009 toonde aan dat trombolysie vermoedelijk veilig is bij patiënten met een cocaïnegerelateerde ischemische beroerte. Er werden geen verwikkelingen vastgesteld na een behandeling met weefselplasminogeenactivator (tPA). De cocaïnegebruikers en de controlegroep hadden bij opname een vergelijkbare ernstgraad van de beroerte en er was geen verschil in kortetermijnuitkomst (33).

## Besluit

Illegaal druggebruik vormt een belangrijk probleem in onze maatschappij. Naast de gekende gevaren lijkt druggebruik ook gepaard te gaan met een verhoogd risico op ischemische en hemorrhagische beroerte. In deze literatuurreview werden de meest gebruikte drugs besproken. Op basis van de beschikbare evidentie lijken cocaïne en amfetamines de sterkste associatie met beroerte te vertonen. De beperkte studies zijn het erover eens dat ook cannabis als mogelijk schadelijk beschouwd moet worden. Het gebrek aan grote observationele studies, de slechte methodologische kwaliteit van het bestaande onderzoek, tegenstrijdige bevindingen, de geassocieerde ongezonde levensstijl en mogelijk multidruggebruik maakten het tot op heden onmogelijk om een causaal verband aan te tonen. Verder onderzoek aan de hand van grotere en meer rigoureuze observationele studies is dus noodzakelijk.

## Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

**Abstract****Cerebrovascular complications of substance abuse**

Cerebrovascular disorders are a lesser-known contributor to the mortality and disability associated with illicit drug use. Based on the available data from case control and cross sectional studies, the drugs most commonly associated with stroke are cocaine and amphetamines. Cannabis has to be considered as potentially dangerous as well, particularly for its association with ischaemic stroke. Multiple overlapping pathophysiological mechanisms have been suggested: hypertensive surge with or without an underlying vascular malformation (in haemorrhagic stroke) and vasospasm, cardio-embolism and toxic/inflammatory vasculopathy (in ischemic stroke).

However, due to methodological weaknesses, conflicting study results, confounding unhealthy lifestyle factors and multidrug abuse, the cause-effect relationship between illicit drug use and stroke has not yet been determined. In the absence of results of large and well-performed observational studies, the current guidelines recommend that toxicology screens should only be used in selected stroke cases, such as in younger patients in whom the aetiology is otherwise not evident. The treatment of drug-associated stroke does not differ from stroke from other causes. The prognosis may be worse in drug-related cases.

**Literatuur**

- United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2016. Vienna, 2016 (<http://www.unodc.org/wdr2016/>).
- ESSE K, FOSSATI-BELLANI M, TRAYLOR A, MARTIN-SCHILD S. Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. *Brain Behav* 2011; *1*: 44-54.
- KAKU DA, LOWENSTEIN DH. Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. *Ann Intern Med* 1990; *113*: 821-827.
- SLOAN MA, KITTNER SJ, FEESER BR, et al. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study. *Neurology* 1998; *50*: 1688-1693.
- WESTOVER AN, MCBRIDE S, HALEY RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch Gen Psychiatry* 2007; *64*: 495-502.
- DE LOS RÍOS F, KLEINDORFER DO, KHOURY J, et al. Trends in substance abuse preceding stroke among young adults: a population-based study. *Stroke* 2012; *43*: 3179-3183.
- KULKARNI SV, MUGHANI YA, ONBOL EH, KEMPEGOWDA P. Khat and stroke. *Ann Indian Acad Neurol* 2012; *15*: 139-140.
- WOLFF V, ARMSPACH JP, LAUER V, et al. Cannabis-related stroke: myth or reality? *Stroke* 2013; *44*: 558-563.
- THOMAS G, KLONER RA, REZKALLA S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol* 2014; *113*: 187-190.
- BARBER PA, PRIDMORE HM, KRISHNAMURTHY V, et al. Cannabis, ischemic stroke, and transient ischemic attack: a case-control study. *Stroke* 2013; *44*: 2327-2329.
- THANVI BR, TREADWELL SD. Cannabis and stroke: is there a link? *Postgrad Med J* 2009; *85*: 80-83.
- WOLFF V, LAUER V, ROUYER O, et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke* 2011; *42*: 1778-1780.
- DUCROS A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012; *11*: 906-917.
- RUMALLA K, REDDY AY, MITTAL MK. Association of recreational marijuana use with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; *25*: 452-460.
- BEHROUZ R, BIRNBAUM L, GRANDHI R. Cannabis use and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2016; *47*: 1371-1373.
- BRUST JC. Spice, pot, and stroke. *Neurology* 2013; *81*: 2064-2065.
- ROSE DZ, GUERRERO WR, MOKIN MV, et al. Hemorrhagic stroke following use of the synthetic marijuana „spice”. *Neurology* 2015; *85*: 1177-1179.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Drug Abuse Warning Network, 2011: National estimates of drug-related emergency department visits. North Carolina, 2011 (<http://www.samhsa.gov/data/>).
- SINISCALCHI A, BONCI A, MERCURI NB, et al. Cocaine dependence and stroke: pathogenesis and management. *Curr Neurovasc Res* 2015; *12*: 163-172.
- SORDO L, INDAVE BI, BARRIO G, DEGENHARDT L, DE LA FUENTE L, BRAVO MJ. Cocaine use and risk of stroke: a systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2014; *142*: 1-13.
- CHENG YC, RYAN KA, QADWAI SA, et al. Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke* 2016; *47*: 918-922.
- DE DRUGLIJN. Drugs ABC. Brussel, 2016 (<https://www.druglijn.be/>).
- FONSECA AC, FERRO JM. Drug abuse and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; *13*: 325.
- PETITTI DB, SIDNEY S, QUESENBERY C, BERNSTEIN A. Stroke and cocaine or amphetamine use. *Epidemiology* 1998; *9*: 596-600.
- FERRO JM, MASSARO AR, MAS JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol* 2010; *9*: 1085-1096.
- JAUCH EC, SAVER JL, ADAMS HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; *44*: 870-947.
- SILVER B, MILLER D, JANKOWSKI M, et al. Urine toxicology screening in an urban stroke and TIA population. *Neurology* 2013; *80*: 1702-1709.
- KALANI R, LIOTTA EM, PRABHAKARAN S. Diagnostic yield of universal urine toxicology screening in an unselected cohort of stroke patients. *PLoS One* 2015; *10*: e0144772.

29. CARCELÉN-GADEA ME, PONS-AMATE JM, CLIMENT-DÍAZ B, GARCÍA-ESCRIVÁ D, GUILLÉN-FORT C. Involvement of cocaine in cerebral vascular pathology. *Rev Neurol* 2012; *54*: 664-672.
30. MARTIN-SCHILD S, ALBRIGHT KC, HALLEVI H, et al. Intracerebral hemorrhage in cocaine users. *Stroke* 2010; *41*: 680-684.
31. MITTAL M, ADABALA N. Stroke patterns and short term mortality in marijuana users and non-users: a cross-sectional study. *Neurology* 2015; *84* Suppl P1.061.
32. HEMPHILL JC 3RD, GREENBERG SM, ANDERSON CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; *46*: 2032-2060.
33. MARTIN-SCHILD S, ALBRIGHT KC, MISRA V, et al. Intravenous tissue plasminogen activator in patients with cocaine-associated acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; *40*: 3635-3637.