

Madde Bağımlılığının Nörolojik Etkileri

Cihat Örken, Mustafa Emir Tavşanlı

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

ÖZET

Madde bağımlılığında hem akut intoksikasyon hem de kronik kullanıma bağlı nörolojik belirtiler gelişebilir. Ayrıca belli bazı ilaçların yoksunluğunda da nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir. Bu belirti ve bulguların hekimler tarafından iyi bilinmesi ve nedeni açıklanamayan olgularda akla gelmesi tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Bu makalede sık kullanılan uyuşturucu maddelerin nörolojik etkileri gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: doz aşımı, intoksikasyon, madde bağımlılığı, uyuşturucu madde, yoksunluk

SUMMARY

Neurologic Manifestations of Illicit Drug Addiction

Illicit drug addiction can lead to neurologic problems arising from both intoxication and chronic use. Also particular drugs might cause neurologic signs following withdrawal. Clinicians ought to be aware of neurologic disorders associated with these drugs and should consider drug abuse in any patient with unexplained symptoms and signs. It is intended to review the neurological consequences of commonly used recreational drugs in this paper.

Key words: drug addiction, intoxication, overdose, recreational drug, withdrawal

Madde bağımlılığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artan bir sorun olarak görülmektedir. Ana başlıklar, opiyatlar, psikostimulanlar, esrar, sedatif/hipnotik ajanlar, halüsinojenler, inhalasyon yolu ile kullanılan ajanlar, fensiklidin ve antikolinergikler olarak sınıflandırılabilir ⁽¹⁾. Kullanım şekilleri maddeden maddeye değişir: İntravenöz, oral, inhalasyon veya sigara şeklinde kullanılabilirler. Bazı maddeler bu yollardan birkaçı şeklinde de kullanılabilir. Özellikle genç nüfusun daha fazla risk altında olduğunu belirtmek gerekir. Bu makalede kullanımına sık rastlanan uyuşturucu maddelerin nörolojik etkileri gözden geçirilecektir.

KOKAİN: Dünya genelinde sık kullanılan uyuşturucu maddelerden biri olan kokain oral olarak, intravenöz enjeksiyon şeklinde, sigara şeklinde içilerek veya burna çekilerek kullanılabilir. İnsan vücudundaki etkisini gerek beyinde gerekse de periferde, dopamin ve norepinefrin geri alınımının inaktivasyonunu engelleyerek, katekolaminerjik nörotransmisyonu artırarak gösterir ⁽²⁾. Bu durum sonucu olarak da semptomatik etkiler artmaktadır. Kişide uyarılmış bir durum, iştahta ve susuzlukta azalma, hafif hipertermi, kan basıncında artış ve öfori hâli ortalama dozlarda görülebilirken; daha yüksek dozlarda veya

kronik kullanımda rabdomyoliz, hiperpireksi, kalp aritmileri ve hatta ölümlerle karşılaşılabilir ⁽³⁾. Kokain kullanımı sonrasında görülen nörolojik komplikasyonlar arasında baş ağrısı, tremor, epileptik nöbetler, distoni ve serebrovasküler hastalık sayılabilir ⁽⁴⁻⁶⁾. Hemorajik inme geçiren kokain kullanıcılarında genelde altta yatan anevrizma veya vasküler malformasyonun bulunduğu ve kan basıncının yükselmesi ile kanamanın gerçekleştiği düşünülmektedir ⁽⁷⁾. Ağır kokain kullanıcılarında kognitif yıkımın olduğu görülmüş ve MR çalışmaları limbik yapılarda hasarlanmayı göstermiştir ⁽⁸⁾. Kokain kullanımına sekonder gelişen baş ağrısının özellikleri bilateral, frontotemporal yerleşimli, zonklayıcı ve fiziksel aktivite ile artan bir ağrıdır. Bu hâli ile migren tipi baş ağrısına benzemekle beraber ağrının maddeyi kullandıktan sonra 12 saat içinde başlaması ve tek dozdan sonra 72 saat içinde düzelmesi kokaine bağlı baş ağrısının tanı kriterleri içinde yer almaktadır ⁽⁹⁾.

EKSTAZİ (Metilendioksümetamfetamin-MDMA): Yapısal olarak metamfetamine benzeyen sentetik bir uyuşturucu olan MDMA, katekolamin salımını artırarak sempatik sinir sistemini uyarır ve aynı zamanda beyinden serotonin salımını da artırarak serotonerjik reseptörleri aktive eder ⁽¹⁰⁾. Genelde oral olarak kul-

Alındığı Tarih: 27.11.2014

Kabul Tarihi: 23.12.2014

Yazışma adresi: Dr. Cihat Örken, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

e-posta: cihat.orken@gmail.com

lanılır. Maddeyi kullanan kişide öfori, midriazis, taşikardi, kan basıncında artış, hipertermi, hiperrefleksi, iştahta ve susuzlukta azalma, nistagmus ve bruksizm görülür ⁽¹¹⁾. Nörolojik komplikasyonlar arasında iskemik ve hemorajik inme, serebral venöz tromboz, hiponatremiye sekonder serebral ödem, koma ve ölüm görülebilir ⁽¹¹⁻¹⁴⁾. İnmedeki etyolojide, yukarıda da söz edildiği gibi, damar malformasyonları ile kan basıncı değişiklikleri düşünülmektedir. Serebral venöz tromboz ise dehidratasyona sekonder olarak tahmin edilmektedir. Madde kullanıcılarında özellikle hafıza başta olmak üzere kognitif bir yıkım da görülmekte olup, bu durumun nedeni henüz kanıtlanmamış olsa da serotonin nörotoksitesine bağlı olabileceği düşünülmektedir ⁽¹⁵⁾.

METAMFETAMİN: Güçlü bir sempatomimetik madde olan metamfetamin, dopaminerjik ve noradrenerjik sinir uçlarından dopamin ve norefinefrin salınmasına neden olarak uyarıcı etkisini göstermektedir ⁽¹⁶⁾. Kullanım şekli oral, intravenöz, inhalasyon veya sigara şeklinde olabilmektedir. Metamfetaminin nörolojik komplikasyonlarından en önemlileri hemorajik ve iskemik inme olup, kan basıncı değişiklikleri ile damarlardaki vazokonstriksiyon suçlanan mekanizmalardır ⁽¹⁷⁾. Vaskülit de metamfetamin kullanıcılarında görülen bir komplikasyon olup, genç inmeli veya santral sinir sistemi vaskülitini tespit edilen hastalarda ayırıcı tanıda bu maddenin kullanımı yer almalıdır ⁽¹⁸⁾. Epilepsi, koreiform hareketler ve baş ağrısı da görülebilen diğer nörolojik komplikasyonlar arasında yer almaktadır ⁽¹⁹⁾.

SEDATİFLER/HİPNOTİKLER: Genellikle tıbbi olarak anksiyolitik ve uyku indükleyici etkileri nedeniyle kullanılan bu gruptaki ilaçlar sinir sistemindeki GABA üzerinden etki etmektedirler. Barbitüratlar ve benzodiazepinler bu gruba ait ilaçlardır. Genellikle oral olarak alınan ilaçlar sonrasında öfori ve sarhoşluk hissi ortaya çıkar. Yüksek doz alanlarda sedasyon, koma ve respiratuar depresyon görülebilir. Bu maddelerin vücuttan çekilmeleri sonucu yoksunluklarına bağlı nörolojik tablolar da gözlenmektedir. Bunlar arasında tremor, ajitasyon, halüsinasyon ve psikoz tabloları sayılabilir ⁽²⁰⁾. Maddenin aniden vücuttan çekilmesi sonucu epileptik nöbetlerin ortaya çıkması da ender değildir ve bu nöbetlerin durdurulmasında da benzodiazepinler dışındaki ajanlar başarısız kalmaktadır ⁽²¹⁾. Her ne kadar uyku induksiyonu için daha

güvenli olan zolpidem ve zaleplon gibi benzodiazepinler geliştirilmişse de yine de örneğin, zolpidem kötüye kullanımında depresyon, davranış değişiklikleri, uyurgezerlik ve amnezi gözlenebilmektedir ⁽²²⁾. Kronik benzodiazepin kullanımında genellikle kalıcı bir davranışsal veya kognitif etkilenme olmaz, ancak barbitürat kullanımında kısa dönemli hafıza sorunları ile dikkat eksikliği gözlenebilir. Yine bu gruptan olan gama hidroksi bütirik asit (GHB) öforiye neden olur ve yüksek dozları deliryum, koma ve respiratuar depresyon ile ilişkilidir ⁽¹⁾.

OPİATLAR: Opiatlar etkilerini gastrointestinal yol ve santral sinir sisteminde bulunan opiat reseptörleri üzerinden gösterir ⁽²³⁾. Arzu edilen intoksikasyon seviyelerinde hülyalı bir öfori, analjezi, öksürük baskılanması, miozis, bulantı, kusma, terleme, kaşıntı, hipotermi, postural hipotansiyon, konstipasyon ve libido azalması yaparlar. Eroin morfinin diasetil türevidir. Son zamanlarda intravenöz eroin kötüye kullanımından daha çok ağrı kesici olarak kullanılan oksikodon ve hidrokodon gibi opiatların keyif verici kullanımı daha yaygınlaşmıştır ⁽²⁴⁾.

Opiat intoksikasyonunun nörolojik etkileri kolay tanıdır. Miozis - nokta pupilla, solunum depresyonu ve bilinç bozukluğu görülür. Doz aşımında koma dahi gelişebilir. Tedavi solunum desteği ve İV nalokson ile yapılır. Fentanil, meperidin, tramadol ve pentazosin gibi bazı özel opiatlar nöbete neden olabilir ^(25,26). Opiat alanlarda hemen daima nöbetlerle karışabilen yaygın myokloni görülür. Eroin kullananlarda inme ile ilgili olgu bildirimleri bulunmaktadır. Olası mekanizmalar eroin nefropatisine bağlı hipertansiyon, hepatik yetmezliğe bağlı pıhtılaşma bozukluğu, endokardit, doz aşımı sonucu şok, partikül embolizasyonu ve toksik veya alerjik vaskülit olabilir ⁽²⁷⁾. Anekdot olarak Guillain-Barré sendromu ve brakiyal ve lumbosakral pleksopati olguları bildirilmiştir ⁽²⁸⁾. Opiat intoksikasyonuna bağlı kas tutulumu olabilir ve myalji ön plandadır. Ağır rabdomyolizis ender fakat önemli bir komplikasyondur. Akut böbrek yetmezliği yapabileceğinden agresif tedavi gerekir ^(29,30).

Eşlik eden özellikle ruhsal bazı bozukluklar nedeniyle kronik opiat kullanımının zihinsel etkilerini belirlemek zordur. Kullanıcılarda kalıcı bir mental bozukluk geliştiği yolunda inandırıcı veriler bulunamamıştır. Ancak, eroini alüminyum folyo üzerinde buharlaş-

tırıp inhale edenlerde (chasing the dragon) MR da yaygın simetrik ak madde hiperintensitelerinin görüldüğü süngerimsi dejenerasyonla karakterize kalıcı bir ensefalopati tablosu gelişebilmektedir ⁽³¹⁾.

Yoksunluk: Opiat çekilmesi disfori, akatizi, ateş, kas ağrıları, lakrimasyon, rinore, ısrarlı öksürük, terleme, piloereksiyon, esneme, bulantı-kusma, diare, abdominal kramplar ve taşikardiye neden olur. Eroin yoksunluğu semptomları 24-72 saatte zirve yapar ve 7-10 gün sürebilir. Tam iyileşme haftaları bulur. Önleme ve tedavi metadon ile yapılır. Opiat çekilmesinde nöbet mutad değildir.

HALÜSİNOJENLER: Halüsinojenler algı ve mood değişikliği yaparak renkli, iyi forme, canlı görsel halüsinasyonlar oluşturur. Prototipi liserjik asit dietilamid (LSD) dir. LSD'nin ender yan etkileri görsel bozuklukların kalıcılığı ve iskemiye yol açan serebral vazospazmdir ^(32,33). Uzun süreli LSD kullanımında özellikle intoksikasyon sırasındaki bir halüsinasyon aylar hatta yıllar sonra paroksizmal olarak yineleyebilir. Geçmişe dönüş halüsinozu-flashback denilen bu durum kişiye rahatsızlık vermez. Buna karşılık persistan halüsinojen algı bozukluğu halüsinasyonların sık yinelediği, rahatsızlık verici bir durum olup, tedavisi zordur ⁽³⁴⁾.

MARİHUANA ve KANABİNOİDLER: Tetrahidrokannabinol (THC) marihuananın (esrar) temel aktif bileşenidir. Genellikle içilmekle beraber bazen oral olarak da alınır. Oral yolla etkisi daha uzun sürer. Tipik olarak öfori, ansiyete azalması, zamanda yavaşlama hissi ve canlı renk görmeye giden algı değişiklikleri yapar. Intoksikasyonunda psikomotor yavaşlama ve koordinasyon ve yürüyüş bozukluğu görülür ⁽³⁵⁾. Ender olarak inme gelişir. Sorumlu mekanizmanın vazokonstriksiyon olduğu düşünülmektedir ⁽³⁶⁾. Bazı ağır içicilerde huzursuzluk, yorgunluk ve uyku bozukluğu ile seyreden yoksunluk sendromu ortaya çıkabilir ⁽³⁷⁾. Kronik bağımlılarda apati, dürtü ve istek azalması ile giden motivasyon eksikliği sendromu da ortaya çıkabilir. Literatürde ağır içicilerde yürütücü işlevler, bellek ve dikkat bozukluğu gelişimine dair net bir bilgi bulunmamaktadır ⁽³⁸⁾.

Bonzai: Son zamanlarda marihuanadan çok daha etkili sentetik kanabinoidler özellikle gençlerde yaygınlaşma eğilimindedir. Ülkemizde bonzai yurt dışın-

da spice ve K2 olarak adlandırılan bu maddeler insan kanabinoid reseptör agonistleridir ⁽³⁹⁾. Hızlı tolerans gelişen bu maddenin etkileri koordinasyon bozukluğu, sersemlik hissi ve amnezidir. Intoksikasyonunda kardiyak aritmi, inme, koma ortaya çıkar ⁽⁴⁰⁾. Ülkemizde bonzai kullanımına bağlı genç inme olguları giderek artan sayılarda acil nöroloji kliniklerinde görülmektedir. Hemen her gün yeni bir ölüm haberi basına yansımaktadır.

İNHALANLAR (UÇUCULAR): Burundan çekilerek kullanılan bir dizi ticari ürün özellikle adolesanlar arasında rağbet görmektedir. Bu uçucu maddeler arasında halojenize, alifatik ve aromatik hidrokarbonlar, toluen, n-hekzan, bütan, trikloretilen, nitroz oksit ve amil veya bütül nitrit bulunur. Arzulanan etkileri etanol kullanımına benzer, ancak yüksek dozlarda halüsinasyon ve nöbetler görülür. Kardiyak aritmi, kazalar veya kusmuğun aspire edilmesiyle ölüme de yol açabilirler. Tedavi kardiyak ve solunum monitorizasyonudur. Semptomlar genellikle birkaç saat içinde düzeler. Yoksunluk görülmemekle birlikte, madde açlığı sergileyebilirler.

Toluen kullanımına bağlı kognitif bozulma, serebellar ataksi ve piramidal belirtiler ortaya çıkar. Nöropatoloji lökoensefalopatidir ⁽⁴¹⁾. N-hekzan içeren yapıstırıcı veya tiner koklayanlarda ağır aksonal polinöropati gelişir. Kuadriplejiye kadar ilerleyebilir ve tam düzelmez ⁽⁴²⁾. Köpük krema kutuları içinde bulunan nitroz oksit, vitamin B12 eksikliğine benzer tarzda bir myelonöropati ve kombine sistem dejenerasyonuna neden olur. Makrositer anemi gelişmez, B12 vitamin seviyesi normal bulunur ⁽⁴³⁾. Amil veya bütül nitrit bağımlılarında methemoglobinemiye bağlı stupor, nöbetler, kardiyak aritmi ve dolaşım yetmezliği görülebilir ⁽⁴⁴⁾.

ANTİKOLİNERJİKLER: Antikolinergikler anti-parkinson ilaçları (biperiden), antihistaminik difenhidramin ve trisiklik antidepressan amitriptilindir. Öfori ve sedasyon beklentisi ile kullanılırlar. Doz aşımında terleme azalması, ateş, taşikardi, ağız kuruması, midriazis ve halüsinasyonlarla birlikte deliryum gelişir ⁽⁴⁵⁾. Ciddi zehirlenmelerinde myokloniler, nöbetler, koma ve ölüm görülebilir. Tedavi fizostigmin, gastrik lavaj, periferik soğutma, mesane kateterizasyonu, monitorizasyon ve gerekirse antikonvülzanlarla yapılır. Nöroleptikler kontrendikedir. Antikolinergik bağımlılarında düzenli kullanım olmadığından ender

olarak yoksunluk ve ilaç krizi belirtileri olur.

YENİ BEKLENMEDİK İLAÇLAR: Son zamanlarda alışılmadık bazı ilaç ve maddelere de bağımlılık geliştiği görülmektedir. Bunlardan birisi de gabapentindir. Ülkemizde de giderek sayıları artan gabapentin bağımlılarının poliklinik başvuruları rahatsızlık verici boyutlara ulaşmak üzeredir. Kullanıcılar sedasyon etkisinin yanı sıra marihuana benzeri keyif verici bir etki bildirmektedir⁽⁴⁶⁾. Yoksunluğunda ilaç açlığı çok yoğun yaşanabilmektedir.

Bağımlılık yapan bir diğer beklenmedik ilaç atipik nöroleptik ketiapindir. Bağımlılar psödopsikotik semptom-işitsel halüsinasyon vb. anamnezi vererek bu ilaca daha kolay ulaşabilmektedir. Etkisinin klonazepamı benzer olduğu belirtilmektedir⁽⁴⁷⁾.

Görüldüğü gibi çok çeşitli komplikasyonlara sahip olan ve özellikle genç nüfusu etkileyen bu maddelere karşı gerekli önlemlerin acilen alınması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Brust JCM. Neurological complications of illicit drug abuse. 2014; Continuum 20:642-56.
2. Galloway MP. Neurochemical modulation of monoamines by cocaine. In Lakowski JM, Galloway MP, White FJ (eds). Cocaine: Pharmacology, Physiology and Clinical strategies. CRC Press, Boca Raton, FL, 1992, 164-166.
3. Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986;315:1495-1500. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198612043152327>
4. Levine SR, Brust JC, Futrell N, et al. A comparative study of the cerebrovascular complications of cocaine: alkaloidal versus hydrochloride-a review. *Neurology* 1991;41:1173-1178. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.41.8.1173>
5. Daras M, Tuchmann AH, Koppel BS, et al. Neurovascular complications of cocaine. *Acta Neurol Scand* 1994;90:124-134. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1994.tb02691.x>
6. Fines RE, Brady WJ, DeBehnke DJ. Cocaine-associated dystonic reaction. *Am J Emerg Med* 1997;15:513-518. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-6757\(97\)90198-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-6757(97)90198-4)
7. Rowbotham MC, Lowenstein DH. Neurologic consequences of cocaine use. *Annu Rev Med* 1990;41:417-424. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.me.41.020190.002221>
8. Sudai E, Croitoru O, Shaldubina A, et al. High cocaine dosage decreases neurogenesis in the hippocampus and impairs working memory. *Addict Biol* 2011;16:251-260. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00241.x>
9. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):9-160.
10. Steele T, McCann U, Ricaurte G. 3,4-Methylenedioxymetamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): Pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1994;89:539-547. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.1994.tb03330.x>
11. Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001;165:917-922.
12. Manchanda S, Connolly MJ. Cerebral infarction in association with ecstasy abuse. *Postgrad Med J* 1993;69:874-877. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.69.817.874>
13. Rothwell PM, Grant R. Cerebral venous sinus thrombosis induced by "ecstasy". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1035-1036. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.56.9.1035>
14. Morran Chorro I, Marruecos Sant L, Delgado Martin MO. Hyponatremia, cerebral edema and brain death in a MDMA acute intoxication. *Med Clin (Barc)* 2005;124:198-200.
15. McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, et al. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 1998;352:1433-1437. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04329-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04329-3)
16. Seiden LS, Sabol KE, Ricaurte GA. Amphetamine: effects on catecholamine systems and behaviour. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993;33:639-643. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pa.33.040193.003231>
17. Lineberry TW, Bostwick JM. Methamphetamine abuse: a perfect storm of complications. *Mayo Clin Proc* 2006;81:77-80. <http://dx.doi.org/10.4065/81.1.77>
18. Koff RS, Widrich WC, Robbins AH. Necrotising anjiitis in a methamphetamine user with hepatitis B- anjiographic diagnosis, five-month follow-up results and localization of bleeding site. *N Engl J Med* 1973;288:946-949. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197305032881806>
19. Sommers I, Baskin D, Baskin-Sommers A. Methamphetamine use among young adults: health and social consequences. *Addict Behav* 2006;31:1469-1480. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2005.10.004>
20. Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction* 2011;106:2086-2094. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03563.x>
21. Josephson SA. Neurological complications of recreational drugs. In Aminoff MJ, Josephson SA (eds). *Aminoff's Neurology and General Medicine*. 5th edition. Elsevier San Diego 2014, 725-735.
22. Ben-Hamou M, Marshall NS, Grunstein RR, et al. Spontaneous adverse event reports associated with zolpidem in Australia 2001-2008. *J Sleep Res* 2011;20:559-560. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00919.x>
23. Snyder SH. Opiate receptors and beyond. 30 years of neural signaling research. *Neuropharmacology* 2004;47:274-280. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.06.006>
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC grand rounds: prescription drug overdoses - a US epidemic. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;2:61(1):10-13.

25. Talaie H, Panahandeh R, Fayaznouri M, et al. Dose-independent occurrence of seizure with tramadol. *J Med Toxicol* 2009;5:63.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF03161089>
26. Ng SK, Brust JC, Hauser WA, Susser M. Illicit drug use and the risk of new-onset seizures. *Am J Epidemiol* 1990;132(1):47-57.
27. Brust JCM. Stroke and substance abuse. In: Mohr, JP, Wolf PA, Grotta JC, Moskowitz MA, Mayberg MR, von Kummer R, (eds). *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011, 790-813.
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-5478-8.10042-9>
28. Evans PA, Millington HT. Atraumatic brachial plexopathy following intravenous heroin use. *Arch Emerg Med* 1993;10:209-211.
<http://dx.doi.org/10.1136/emj.10.3.209>
29. O'Connor G, McMahon G. Complications of heroin abuse. *Eur J Emerg Med* 2008;15:104.
<http://dx.doi.org/10.1097/MEJ.0b013e3282f08aa4>
30. Weber M, Diener HC, Voit T, et al. Focal myopathy induced by chronic heroin injection is reversible. *Muscle Nerve* 2000;23:274-276.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(200002\)23:2<274::AID-MUS21>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(200002)23:2<274::AID-MUS21>3.0.CO;2-Y)
31. Kriegstein AR, Armitage BA, Kim PY. Heroin inhalation and progressive spongiform leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 1997;336:589-591.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199702203360818>
32. Kawasaki A, Purvin V. Persistent palinopsia following ingestion of lysergic acid diethylamide (LSD). *Arch Ophthalmol* 1996;114:47-49.
<http://dx.doi.org/10.1001/archophth.1996.01100130045007>
33. Lieberman AN, Bloom W, Kishore PS, et al. Carotid artery occlusion following ingestion of LSD. *Stroke* 1974;5:213-215.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.5.2.213>
34. Hermle L, Simon M, Ruchow M, Geppert M. Hallucinogen-persisting perception disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012;2(5):199-205.
<http://dx.doi.org/10.1177/2045125312451270>
35. Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e536.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e536>
36. Thanvi BR, Treadwell SD. Cannabis and stroke: is there a link? *Postgrad Med J* 2009;85:80.
<http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2008.070425>
37. Budney AJ, Hughes JR. The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:233-236.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.yco.0000218592.00689.e5>
38. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, et al. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002;59:1337-1340.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000031422.66442.49>
39. Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;39(2):234-243.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.04.017>
40. Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *J Emerg Med* 2013;44:360-263.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.07.061>
41. Rosenberg NL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Davis KA, et al. Toluene abuse causes diffuse central nervous system white matter changes. *Ann Neurol* 1988;23(6):611-614.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.410230614>
42. Lolin Y. Chronic neurological toxicity associated with exposure to volatile substances. *Hum Toxicol* 1989;8(4):293-300.
<http://dx.doi.org/10.1177/096032718900800407>
43. Heyer EJ, Simpson DM, Bodis-Wollner I, et al. Nitrous oxide: clinical and electrophysiologic investigation of neurologic complications. *Neurology* 1986;36:1618-1622.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.36.12.1618>
44. Hunter L, Gordge L, Dargan P, Wood DM. Methaemoglobinemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: a review. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(1):18-26.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03950.x>
45. Roberts K, Gruer L, Gilhooly T. Misuse of diphenhydramine soft gel capsules (Sleepia): a cautionary tale from Glasgow. *Addiction* 1999;94:10-11.
46. Vigneau CV, Guerlials M, Jolliet P. Abuse, dependency and withdrawal with gabapentin: A first case report. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:245-246.
47. Pierre JM, Shnyder I, Wirshing DA, Wirshing WC. Intranasal Quetiapine Abuse. *Am J Psychiatry* 2004;161:9-11.
<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1718>