

# Nerveskader opstået ved lokalanalgesi i tandlægepraksis

Søren Hillerup og Rigmor Jensen

Den senere tids diskussion i *Tandlægebladet* om årsagen til nerveskader opstået i forbindelse med lokalanalgesi har været ført på væsensforskellige præmisser, og det har kunnet føles svært at bevare overblikket. Vi vil jo gerne bedøve vore patienter effektivt, men også sikkert.

Lokalanalgesi er et så værdifuldt hjælpemiddel i udøvelse af tandlægegeringen i alle sektorer at tandlægestanden fortjener en orientering om alt væsentligt nyt. Det er derfor denne artikels formål at videregive den nyeste faktuelle information vedr. nerveskader i forbindelse med injektion af lokalanalgetica.

Lokalanalgesi har været kendt i over 100 år. Den lokalbedøvende virkning af kokain blev opdaget i 1884 (1). Kokain var og er udpræget toksisk og således ikke ufarligt at anvende ved injektion, især pga. stoffets virkning på centralnervesystemet og hjertet. En anden ulempe er at lokalbedøvelsens virkning (duration) som ved senere stoffer af estertypen var skuffende kort. Men selve konceptet i smertefrihed ved lokalanalgesi var en kæmpegevinst som var kommet for at blive. Kokain anvendes fortsat som overfladeanalgeticum i oftalmologien.

En lang udvikling med forbedring af lokalanalgetica er pågået helt op til vor tid idet det terapeutiske indeks, dvs. forholdet mellem effektiv dosis og overdosis, er blevet stadig bredere, og varighed af den lokalbedøvende virkning længere (Tabel 1). Ikke mindst betød skift til præparater af amidtypen og tilsætningen af vasokonstriktorer længere duration, men også lavere systemisk toksicitet.

Lokalanalgesi er normalt en meget sikker, billig og nem bedøveform til at gøre tandbehandling smertefri, og man kunne næppe forestille sig moderne odontologi uden lokalanalgesi. Men der findes næppe noget medikament som ikke under uheldige omstændigheder kan have skadelig virkning. Dette gælder således også lokalanalgetica (1-4).

Nerveskader induceret ved injektion af lokalanalgetica er sjældne, og risikoen for den enkelte patient er meget lille. I et tidligere publiceret materiale af 76 iatrogene nerveskader på danske patienter udgjorde skader forårsaget af lokalanalgesi 16% af alle skadetyper (5). Skønsvist gives der årligt i Danmark mere end 3 mio. injektioner omregnet til enkelt-doser a 1,8 ml (6). I betragtning af det enorme antal lokalbedøvelser sker en sådan skade alligevel på et betragteligt antal patienter om året. De ramte patienter oplever en uventet og uønsket bivirkning i form af temporær eller permanent forringet sensibilitet og allehånde neurosensoriske ubehags-symptomer, værst smerte (2). Man har estimeret en hyppighed (incidens) af temporært påvirket funktion af n. lingualis (NL) eller n. alveolaris inf. (NAI) pga. lokalanalgesien af størrelsesordenen 0,15%-0,54% (7,8), hvorimod permanent nerveskade forårsaget af injektion af lokalanalgesi er langt sjældnere, 0,0001-0,01% (2,4,8) afhængig af dataindsamlings afgrænsning mht. konkurrerende skadeårsager (kirurgisk og endodontisk behandling, implantatbehandling).

De subjektive symptomer er mangfoldige og inkluderer forringet sensorisk funktion (anæstesi, hypæstesi) og neurogene ubehagssymptomer af forskellig plagsomhed, såsom paræstesi, dysæstesi etc. (3,9). I forbindelse med skade på NL kan også smagsfunktionen rammes med resulterende forringet smagsopfattelse eller »forkert« smag, fx konstant smag af salt, mug, gammel ost, salmiak, eller metal (3,10).

Tabel 1. De vigtigste lokalanalgesimidler og deres anvendelse.

Generisk navn	Indført år (1)	Salgsnavn (26)	Anvendelse
Kocain	1884	Kokain SAD øjendråber 4%	Oftalmologi
Procain	1905	Kardioplex SAD infusionsvæske	Hjertekirurgi
Tetrakain	1932	Tetrakain SAD	Overfladeanalgesi (udgået 1.2.2006)
Lidocain	1947	Xylopylin Dental Adrenalin Komb (20 mg Lidocain + 12,5 µg adrenalin/ml)	Odontologisk lokalanalgesi
Mepivacain	1957	Carbopylin Dental (30 mg mepivacin/ml) Scandonest® (30 mg mepivacin/ml) Scandonest®-Adrenalin (30 mg mepivacin/ml + 10 µg adrenalin/ml)	Odontologisk lokalanalgesi, kortvarende do. Odontologisk lokalanalgesi.
Prilocain	1960	Citanest-Octapressin® (30 mg Prilocain + 0,54 µg felypressin/ml)	do.
Bupivacain	1963	Bupivacain SAD (bupivacain 2,5 eller 5 mg/ml) Marcaïn® (bupivacain 2,5 eller 5 mg/ml) Marcaïn-Adrenalin® (bupivacain 2,5 eller 5 mg/ml + 5 µg adrenalin/ml )	Lokalanalgesi, længerevarende do. do.
Articain	1987	Septanest Komb. (Articain 4 mg/ml + 5 µg adrenalin/ml ) Septocaine, Komb. (Articain 4 mg/ml + 10 µg adrenalin/ml) Ubistesin, Komb. (Articain 4 mg/ml + 5 eller 10 µg adrenalin/ml)	Odontologisk lokalanalgesi do. do.

Der har verseret forskellige teorier om skademekanismen ved nerveskader forårsaget af injektion af lokalanalgesi (5). Direkte *fysisk skade* vil kunne forårsages mekanisk af en penetrerende injektionskanyle, eller ved at en kanyle med krog på spidsen efter hård knoglekontakt traumatiserer nerven på tilbagevejen efter injektion (7,8,11). Man har også forestillet sig at en blødning inde i nerven vil kunne udøve tryk, og at senere organisering af granulationsvæv i koaglet til arvæv vil kunne give »*constrictive scarring*« og dermed forringe nervens ledningsevne. Endelig foreslog Haas & Lennon (2) at lokalanalgesimidlet kunne virke *neurotoksisk* efter at de havde iagttaget en øget hyppighed af nerveskader associeret med højt koncentrerede præparater (Articain 4% og Prilocain 4%). Talrige undersøgelser har beskæftiget sig med lokalanalgeticas toksicitet, herunder lokal vævstoksicitet og neurotoksicitet. Således refereres i

en oversigtsartikel om lokalanalgeticas toksikologi til 265 arbejder (1).

Eksperimentelt har neurotoksicitet vist sig at kunne inducere tab af ledningsevne og strukturelle forandringer som ved en Sunderland grad-4-læsion (12,13) efter intrafascikulær mikroinjektion af lokalanalgetica som bruges i praksis (14). En anden undersøgelse viste at injektion af Lidocain i 4% koncentration tæt på iskiasnerven på rotter førte til degeneration af op til 25% af aksonerne distalt for injektionsstedet (15).

Formålet med denne undersøgelse var flg.:

1. Skabe overblik over størrelsesordenen af tab af sensibilitet og karakteren af ubehagssymptomer hos patienter med påvirket neurosensorisk funktion efter injektion af lokalanalgetica.
2. Undersøge og beskrive ændringer i nervefunktion over tid.

3. Beskrive mulige forskelle relateret til forskellige typer af analgesimidler.
4. Diskutere injektionsskadernes ætiologi.

### Patienter og metoder

I tidsrummet 1997-2005 modtog førsteforfatteren 74 konsekutivt henviste patienter til undersøgelse for skade på 78 orale grene af n. trigeminus som var opstået i forbindelse med lokalanalgesi. De første 12 patienttilfælde er tidligere publiceret i *Tandlægebladet* (3). Disse og følgende 40 patienttilfælde med skader på NL og NAI er publiceret i *Int J Oral Maxillofac Surg* (9).

#### Kriterier for inklusion

Unilateral skade på en nervegren af n. trigeminus opstået ved injektion af lokalanalgetica i forbindelse med tandbehandling.

#### Kriterier for eksklusion

Patienter med kendt neurologisk sygdom, tilfælde, hvor skaden kunne skyldes kirurgi, implantatbehandling eller endodontisk behandling.

#### Anamnesen

Denne bidrog med demografiske oplysninger samt skadedato, generisk type og volumen af injiceret lokalanalgesivæske,

antal indstik, og hyppigheden af en intens, pludselig og skarp smerte eller ubehagsreaktion («elektrisk chok») i forbindelse med indføring af injektionskanylen, som tegn til kanylerørning af nerven. Hvor sådanne oplysninger ikke fremgik af henvisningen, blev den praktiserende tandlæge som havde haft patienten i behandling, kontaktet per telefon.

#### Followup

Patienter som kom til indledende undersøgelse <12 mdr. efter skadens opståen, blev tilbudt gentagen undersøgelse, og 27 patienter benyttede sig heraf, 23 med skade på NL og fire med skade på NAI. Skader med funktionstab og ubehagssymptomer 12 mdr. efter skadens opståen regnedes for permanente («stationærtidspunktet»).

#### Den kliniske neurosensoriske undersøgelse

Undersøgelsen omfattede test af perception af taktile, termiske stimuli, evnen til at fastslå en berørings lokalisation samt en berørings bevægelsesretning (5,9). Yderligere undersøges tærskelværdien for topunktsdiskrimination. Patientens perception af hver af de undersøgte stimuli blev bedømt og scoret efter følgende retningslinjer:

- Score 0: Ingen fornemmelse af berøring.
- Score 1: Fornemmelse af berøring, men ikke for berøringens kvalitet (spids/stump, varm/kold/ foran/ bagpå).

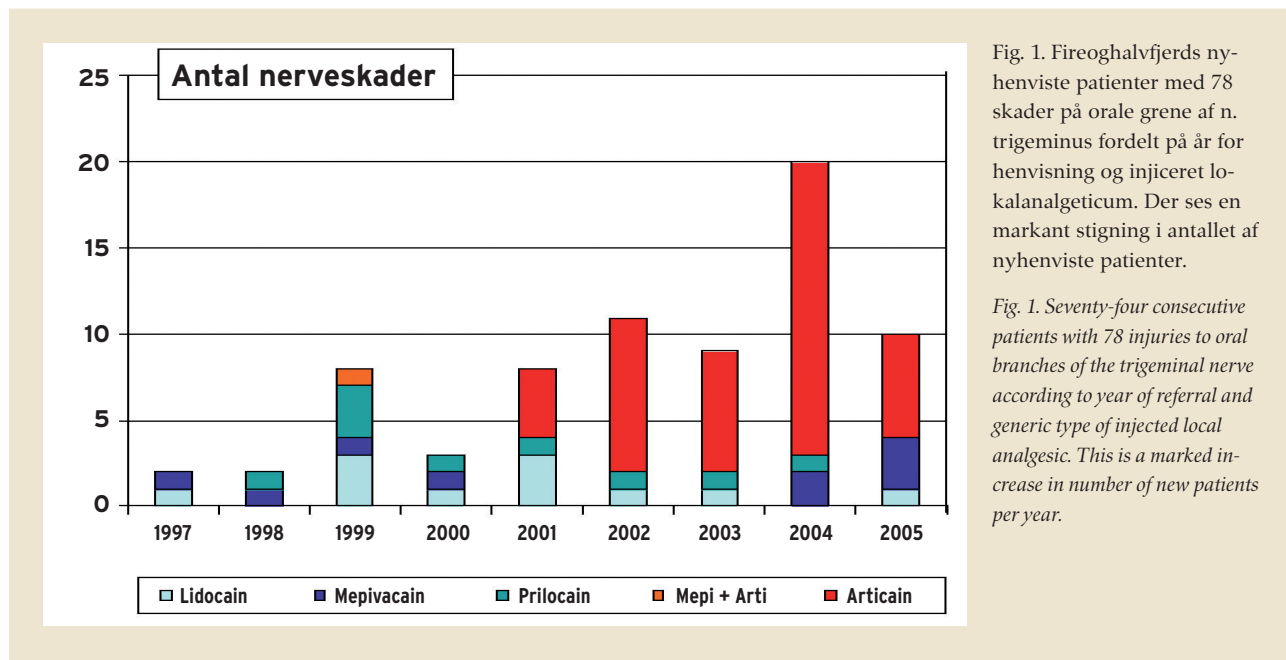


Fig. 1. Fireoghalvfjerds nyhenviste patienter med 78 skader på orale grene af n. trigeminus fordelt på år for henvisning og injiceret lokalanalgeticum. Der ses en markant stigning i antallet af nyhenviste patienter.

Fig. 1. Seventy-four consecutive patients with 78 injuries to oral branches of the trigeminal nerve according to year of referral and generic type of injected local analgesic. This is a marked increase in number of new patients per year.

- Score 2: Perception af både berøring og dens kvalitet, men mindre tydelig end i raske side.
- Score 3: Lige som i raske side (5).

En undersøgelses *sumscore* er således summen af de syv stimuli enkeltscoreværdier, dvs. at sumscore kunne variere mellem 0 og 21 (5,9).

#### Neurom

Hyppigheden af forekomst af et neurom (på NL) blev undersøgt, idet en irradierende fornemmelse ud mod tungespidsen forårsaget af fingertryk medialt på ramus mandibulae distalt for regio 8÷8 blev opfattet som tegn på et traumatisk neurom.

#### Smerte

Patienter som ikke reagerede på taktile eller termiske stimuli, blev testet for tilstedeværelse af smerteperception ved et kraftigt knib den berørte nervegrens innervationsområde, fx tungens siderand eller prolabet.

#### Undersøgelse af smagsevne

Der blev undersøgt for fire smagsstimuli: 1) sødt (sukkerose 5%), 2) salt (natriumklorid 5%), 3) surt (citronsyre 5%) og 4) bittert (kininhydroklorid 0,5%) som blev penslet på tungens siderand for at undgå overlappende innervation nær midtlin-

jen. Patienterne rakte tungen ud af munden, så kun smagsløg i den skadede nerves og den kontralaterale ubeskadigede nerves innervationsområde blev stimuleret. Patienterne kendte de fire svarmuligheder, og de blev spurgt om de mærkede at der kom »noget« på tungen. Svarede de benægtende hertil var scoren = 0, svarede de bekræftende, men fornemmede de ingen smag, var scoren = 1. Kunne de registrere en smag, men ikke genkende den, var scoren = 2. Genkendelse af smag gav score = 3. Alle skyllede mund mellem hver smagstest.

#### Statistik

Den beskadigede nerve blev anvendt som tællevariabel uagtet at der hos fire patienter samtidig var skade på en anden nerve i samme side. Sideforskelle mellem den beskadigede og den ubeskadigede nerve blev testet med Students' t-test for parrede observationer. Chi<sup>2</sup>-test blev appliceret på non-parametrisk fordeling af frekvenser. Fortegnstest blev anvendt på binomialt fordelte variable. For alle testmetoder valgtes  $p \leq 0,05$  som signifikansniveau.

I den statistiske bearbejdning blev EPI6 (DOS version 6.04d) samt SPSS 13 for Windows anvendt. Grafik blev fremstillet vha. Microsoft Office programpakken.

## Resultater

#### Demografi

Fireoghalvfjerds patienter indgik i undersøgelsen med i

Tabel 2. Sensorisk funktion af n. lingualis efter nerveskade opstået ved injektion af lokalanalgetica. Initial undersøgelse (n = 59).

Neurosensorisk undersøgelse	Scoreværdi i skadeside		Forskel fra raske side
	Gennemsnit	(sd.)	
<i>Anamnese</i>			
Patientens subjektive bedømmelse	1,5	(0,8)	***
<i>Undersøgte stimuli</i>			
Fjerlet berøring	1,5	(1,1)	***
Prik	2,0	(0,8)	***
Spids/stump differentiering	1,9	(1,0)	***
Varmt (45° C)	2,1	(1,1)	***
Koldt (0-20° C)	2,3	(0,9)	***
Lokalisation	2,3	(1,1)	***
Penselstrøgsbevægelse	2,4	(1,1)	**
Sumscore	14,3	(5,8)	***
<i>Kategoriske variable</i>			
Smerteperception	51	(86%)	***
Toppunktdiskrimination > 20 mm	11	(19%)	***
Neurom	10	(18%)	**

Signifikans:  $p < 0,01 = **$ ;  $p < 0,001 = ***$

alt 78 nerveskader. Heraf forekom signifikant flere skader hos kvinder,  $n = 54$  (69%) end hos mænd,  $n = 24$  (31%) ( $p < 0,001$ ). Patienternes gennemsnitsalder på skadetidspunktet var 46 år (variation 23–80 år), og der var ingen kønsforskel i aldersfordelingen. Mht. sidefordelingen fandtes 44 skader i højre side og 34 i venstre ( $p = 0,3$ ).

Fire patienter havde skade på både NL og den ipsilaterale NAI, og disse to trigeminusgrene tegnede sig med 95% for størstedelen af de afficerede nerver.

Antallet af nyhenviste patienter med injektionsskader steg markant gennem dataopsamlingsperioden (Fig. 1). Det mediane tidsforløb fra skade til initiale undersøgelse var seks mdr.

Fordelingen af nerveskader på de forskellige præparater viser at skader associeret med Articain 4% i hyppighed overgår summen af alle andre præparater med 44 (56%) af de 78 nerveskader. Ved betragtning af data efter Articains introduktion i Danmark, dvs. årene 2001–2005 findes det at Articain 4% var relateret til 44 (72%) af 61 skader, mens Lidocain og Mepivacain var involveret i hver seks skader (10%), og Prilocain var det brugte middel ved fem skader (8%).

### *N. lingualis, sensorisk funktion*

Nioghalvtreds patienter, 36 kvinder (61%) og 23 mænd (39%) havde skade på NL og blev undersøgt med en median forsinkelse på seks mdr. efter skadens opståen (1–49 mdr.). Et smertejag med udstråling til tungen ved indføring af kanylen blev oplevet af 24 patienter (41%) mens 13 patienter (22%) ikke havde denne oplevelse; hos 22 patienter (37%) var forholdet uoplyst.

Patienternes angav deres subjektive fornemmelse af sensorisk formåen i skadesiden til en gennemsnitsscore på 1,5, i sammenligning med raske sides score 3, dvs. svært nedsat sensibilitet ( $p < 0,001$ ), (Tabel 2).

*Neurogene ubehagssymptomer* blev beskrevet med patienternes egne ord og tolket som 1) paræstesi ( $n = 28$  (48%)), 2) dysæstesi ( $n = 11$  (19%)), 3) allodynii ( $n = 3$  (5%)), 4) »andet« ( $n = 13$  (22%)), 5) ingen ( $n = 2$  (3%)) og 6) uoplyst ( $n = 2$  (3%)). Ved den afsluttende undersøgelse af 27 patienter var fordelingen tilsvarende med paræstesi:  $n = 11$  (41%), dysæstesi:  $n = 3$  (11%), allodynii:  $n = 1$  (4%), »andet»:  $n = 4$  (15%), ingen:  $n = 7$  (25%), og uoplyst:  $n = 1$  (4%).

Samlet skete der en »forbedring« (fx dysæstesi til paræstesi eller paræstesi til ingen) hos ni patienter (33%), ingen ændring hos 13 patienter (48%), forværring hos én patient (4%) og udefinérbar ændring (fx andet til paræstesi) hos fire patienter (15%). Patienterne gav ofte udtryk for at det kunne

være svært at skelne mellem tilvænning og ændring af ubehagssymptomerne.

*Neurom* – Ti patienter (18%) viste kliniske symptomer karakteristisk for et traumatisk neurom. Tilstedeværelse af et neurom havde ingen betydning for alvorligheden af skaden (sumscore)( $p = 0,76$ ).

*Smertesensibilitet* – Bevaret smertesensibilitet fandtes hos 51 patienter (86%) ved første undersøgelse, og samme procentuelle fordeling gentog sig hos 27 efterundersøgte patienter, hvoraf 23 (85%) havde smertesensibilitet, og 4 (15%) ikke reagerede på smertestimuli.

*Topunktiskrimination* – Elleve patienter (19%) kunne ikke registrere to punktberøringer med 20 mm mellemrum eller mindre. Tærskelværdien for topunktiskrimination hos de resterende 48 patienter var i gennemsnit 8,2 mm (sd. 4,3, variation 5–20 mm). Dette er en signifikant højere tærskelværdi end på kontrolsiden, dvs. den raske side, som var 6,2 (sd. 2,9, variation 5–20 mm) ( $p < 0,001$ ).

*Neurosensorisk test* – En bedømmelse af taktile og termiske stimuli viste signifikant reduceret sensorisk formåen for alle testede funktioner i skadesiden (Tabel 2). Der var en lille forskel i alvorligheden af skade udtrykt ved den gennemsnitlige sumscore for kvinder (13,1) vs. mænd (16,1), men den var ikke signifikant ( $p = 0,06$ ).

*Type af analgeticum og injiceret volumen* – Tabel 3 viser at der var en stor overvægt af skader forårsaget af Articain 4%. Denne overhyppighed af henviste Articain-relaterede skader var højsignifikant ( $p < 0,0001$ ). Der blev herved ikke taget hensyn til anvendeshyppighed (markedsandele) for de aktuelle præparater. Men da de forskellige præparater koster nogenlunde lige meget per tubule (6,20 – 7,33 kr.), begår man ikke nogen stor fejl ved at anvende markedsandelene som udtryk for de anvendte doser. Markedsandelene opgøres af Lægemiddelstyrelsen, og de er kendt fra diskussionen i *Tandlægebladet* (6,16).

For treårsperioden 2002–2004 udgjorde markedsandelene for Lidocain 22%, Prilocain 14%, Mepivacain +/- adrenalin 22% og Articain 42%. Hvis skaderne var fordelt ligeligt i relation til markedsandel, ville man forvente 8,6 skader ved brug af Lidocain, 5,5 ved Prilocain, 8,6 ved Mepivacain og 16,4 i forbindelse med Articain (nulhypotesen). Fordelingen af de 39 observerede nerveskader der var opstået i aktuelle tidsrum, viser at 34 skader forekom i forbindelse med brug af Articain, tre med Mepivacain og to med Prilocain. Der

Tabel 3. Fordeling af 78 skader på orale grene af n. trigeminus forårsaget ved injektion af lokalanalgetika.

Nervegren	Præparat (generisk navn)					N	( %)
	Lidocain	Mepivacain	Prilocain	Articain	Articain + Mepivacain		
N. lingualis	8	9	6	35	1	59	(76%)
N. alveolaris inf	3	1	4	7		15	(19%)
N. infraorbitalis		1		2		3	(4%)
N. buccalis	1					1	(1%)
I alt	12	11	10	44	1	78	(100%)

foreligger nu en teoretisk forventet værdi og en observeret værdi. En test under forudsætning af at den undersøgte variabel er binomialt fordelt viser en signifikant forskel mellem den forventede og den observerede værdi ( $p < 0,0001$ ).

Det betyder at sandsynligheden for at finde en så stor afvigelse fra det forventede (eller større) af tilfældige grunde er  $< 0,0001\%$ . Nulhypotesen, at skader er ligeligt fordelt, må forkastes. Med andre ord, forskellen er ikke tilfældig. Med

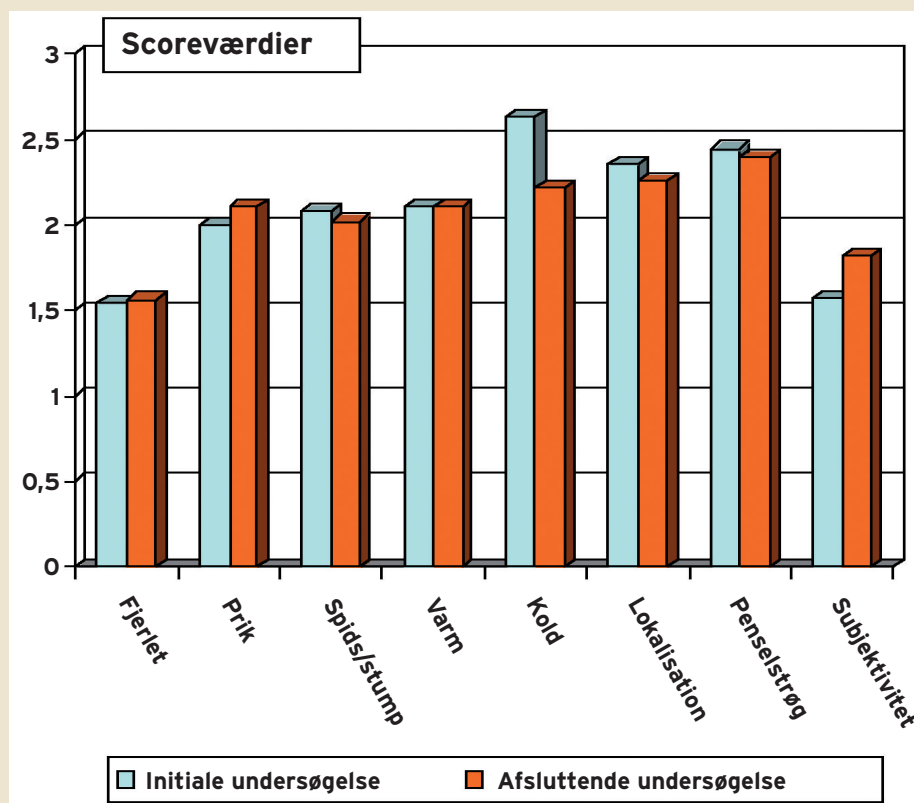


Fig. 2. Sensorisk funktion af n. lingualis efter injektionsskade ved initial og afsluttende undersøgelse. Der ses ingen systematisk eller signifikant ændring over tid af patienternes subjektive fornemmelse eller af scoreværdier for de undersøgte stimuli (fjerlet berøring, prik, spids/stump differentiering, varmt, koldt, berøringslokalisering eller penselstrøgsbevægelse). Parrede observationer,  $n = 23$ . Gennemsnitlig observationsperiode = syv mdr. Afsluttende undersøgelse i gennemsnit 12 mdr. efter skaden.

Fig. 2. Sensory function of lingual nerve after injection lesion at initial and final examination. No significant change over time of patients' subjective perception or rating scores of seven tactile and thermal stimuli (feather-

light touch, pinprick, pointed/dull discrimination, warm, cold, touch location, and brush-stroke direction). Paired observations,  $n = 23$ . Mean follow-up = seven months. Final examination on average twelve months post injury.

medicinsk statistik kan man ikke bevise, kun udelukke. Dét der kan udelukkes er således at overrepræsentationen af skader relateret til Articain 4% skyldes tilfældigheder. Til gengæld var der ikke forskel i alvorligheden af skaderne med relation til de anvendte præparater ( $p = 0,61$ ).

Det injicerede volumen var som regel multipla af 1,8 ml (en tubules volumen), og i gennemsnit injiceredes 2,8 ml (0,8–12 ml). Der var ingen sammenhæng mellem antallet af gentagne indstik bedømt ud fra det injicerede volumen og alvorligheden af skaden (sumscore).

*Ændring over tid* – Treogtyve patienter blev genundersøgt efter i gennemsnit syv mdr.s observation. Der fandtes ingen systematisk tendens til ændring af nogen af de undersøgte variable: smertesensibilitet, topunktiskrimination, forekomst af neurom eller perception af taktile og termiske stimuli, eller af patienternes subjektive fornemmelse af sensorisk formåen (Fig. 2). Ved betragtning af udviklingen af den beskadigede nerves samlede funktion (sumscore) over tid viser Fig. 3 at der ikke er nogen systematik i forløbene. Nogle nervers funktion ser ud til at blive bedre, andre dårligere. Det afgørende er at der ikke kan konstateres nogen

systematisk ændring i forløbene. Dette ser ud til at være tilfældet uanset hvilket af de fire præparater der havde været anvendt (Fig. 4).

*Smagssansen* – Evnen til smagsgenkendelse var signifikant nedsat i skadesiden for alle fire smagsstimuli, sødt, salt, surt og bittert. Der skete ingen bedring af evnen til smagsgenkendelse over tid hos de 22 patienter som blev genundersøgt efter en gennemsnitlig observationstid på syv mdr.

*N. alveolaris inf., sensorisk funktion*

Femten patienter havde skade på NAI, 14 kvinder (93%) og én mand (7%), igen en signifikant kønsforskel ( $p < 0,001$ ). Patienterne kom til undersøgelse i gennemsnit 15 mdr. efter skadens opståen. Således kom kun syv patienter inden for ét år efter skadens opståen, og heraf kom fire til efterundersøgelse efter en gennemsnitlig observationstid på otte mdr.

Patienternes angav deres subjektive fornemmelse af sensorisk formåen i skadesiden i sammenligning med raske side til i gennemsnit score 1,7, dvs. betydeligt nedsat sensibilitet.

*Neurogene ubehagssymptomer* – De 15 patienter klagede over paræstesi som hyppigste ubehagssymptom ( $n = 10$  (67%)),

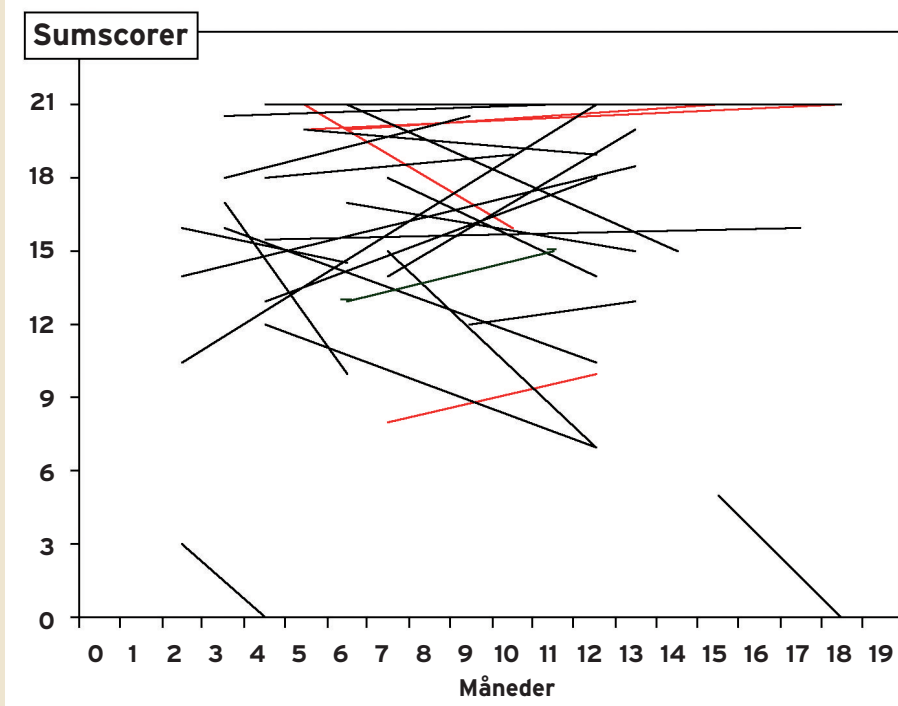


Fig. 3. Sensorisk funktion af n. lingualis (sorte kurver) og n. alveolaris inf. (røde kurver) hos 27 patienter med nerveskade opstået i forbindelse med injektion af lokalanalgesi. Der ses ingen systematisk ændring over tid.

Fig. 3. Neurosensory function of lingual (black curves) and inferior alveolar nerve (red curves) in 27 patients with nerve injury associated with injection of local analgesics. Sumscore = added rating scores of seven tactile and thermal stimuli (Fig. 2). No systematic change over time is seen

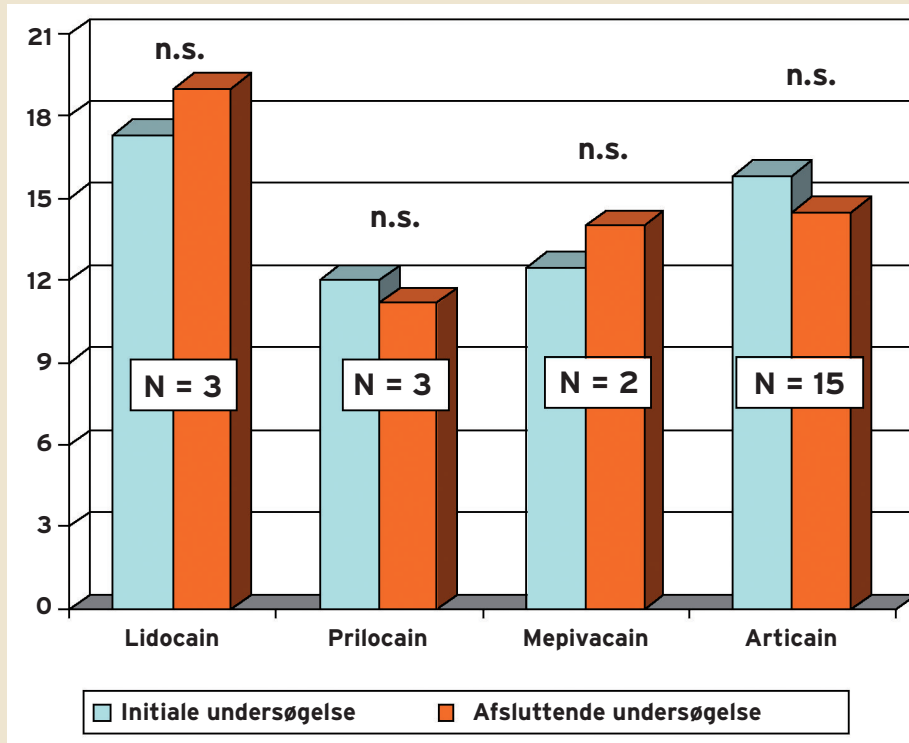


Fig. 4. Sensorisk funktion af n. lingualis (sumscore) efter injektionsskade ved initial og afsluttende undersøgelse relateret til type af lokalanalgesipræparat. Der ses ingen signifikant forskel i alvorlighed af skade eller forandring over tid.

Fig. 4. Neurosensory function of lingual nerve (sumscore) after injection lesion at initial and final examination related to type of local analgesic. No significant difference in severity of injury or change over time is seen.

fulgt af dysæstesi (n = 3 (20%)), »andet« (neuralgi) (n = 1 (7%)) og intet ubehagssymptom (n = 1 (7%)).

**Smertesensibilitet** – Kun én patient (7%) havde ikke smertesensibilitet mens 13 patienter (87%) havde bevaret smertesensibilitet. Oplysning mangler på én patient.

**Toppunktdiskrimination** – Tre patienter manglede evnen til at diskriminere to punkter med 20 mm afstand eller mindre. Blandt de øvrige patienter var den gennemsnitlige tærskelværdi for toppunktdiskrimination i gennemsnit 10,6 mm, lidt højere end den raske sides tærskelværdi, som var 9,3 mm (ns.).

**Neurosensorisk test** – Ved sammenligning med den raske side viste testen signifikant nedsat perception af fjerlet berøring, prik, spids/stump differentiering, varmt, koldt, samt patienternes subjektive fornemmelse af sensorisk formåen (Fig. 5).

**Type af analgeticum og injiceret volumen** – Syv skader var associeret med brug af Articain, fire med Prilocain, tre med Lidocain, og én med Mepivacain. Der var en tilsyneladende

overhyppighed af skader i forbindelse med Articain. Hvis analysen begrænses til årene 2002-2004 forekom syv skader i forbindelse med Articain, som i dette tidsrum havde en markedsandel på 42%, og to skader i forbindelse med Prilocain. Dette repræsenterer en signifikant overhyppighed af injektionsskader på NAI ved brug af Articain ( $p < 0,05$ ). Imidlertid fandtes der som ved NL ingen forskel i alvorligheden af skader (sumscore) ved brug af de forskellige præparater.

Tabel 4. Evne til smagsgenkendelse hos 59 patienter med skade på n. lingualis forårsaget af injektion af lokalanalgetica.

Smag	Skadeside	Raske side	Forskel
Sødt	10 (17%)	36 (61%)	$p < 0,001$
Salt	7 (12%)	32 (54%)	$p < 0,001$
Surt	17 (29%)	40 (68%)	$p < 0,001$
Bittert	12 (20%)	37 (63%)	$p < 0,001$



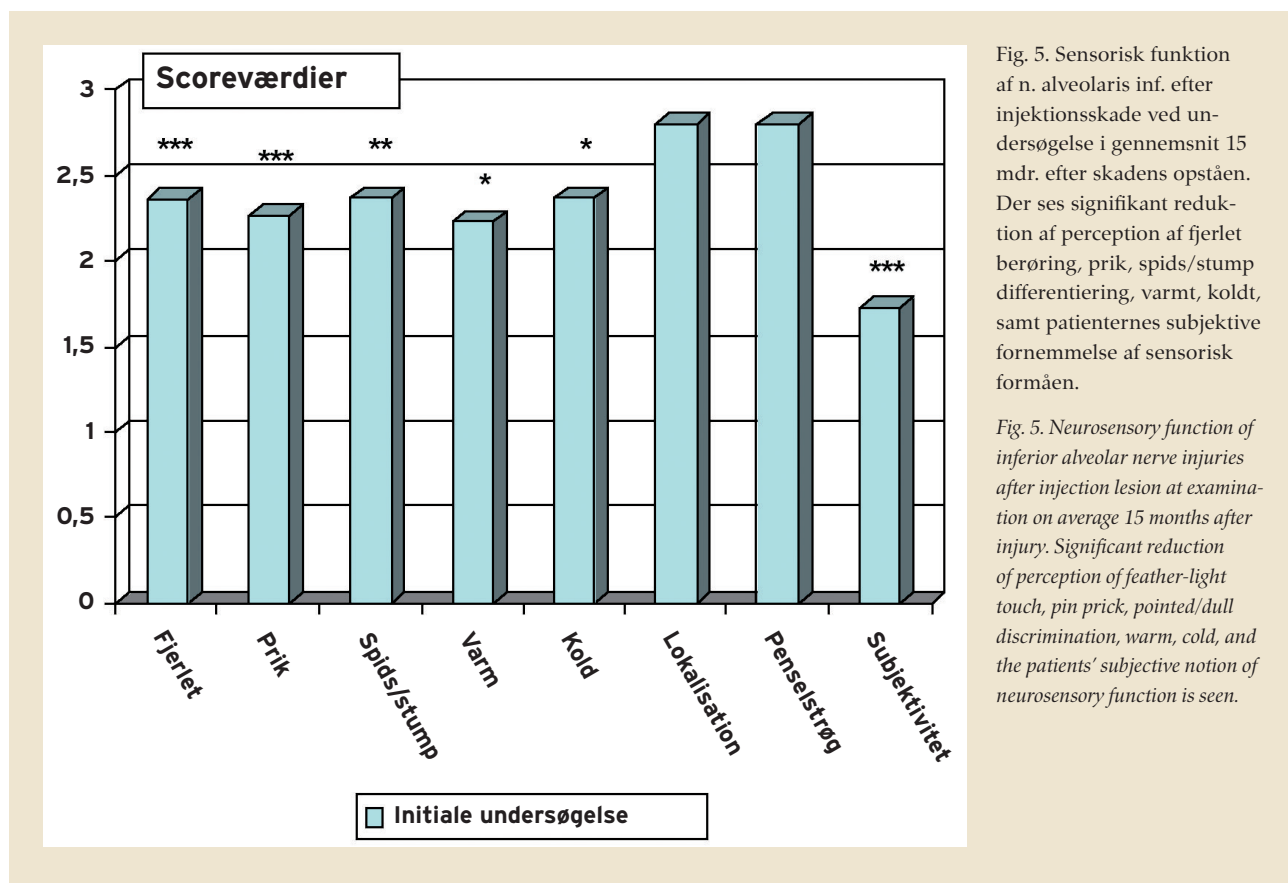


Fig. 5. Sensorisk funktion af n. alveolaris inf. efter injektionsskade ved undersøgelse i gennemsnit 15 mdr. efter skadens opståen. Der ses signifikant reduktion af perception af fjerlet berøring, prik, spids/stump differentiering, varmt, koldt, samt patienternes subjektive fornemmelse af sensorisk formåen.

Fig. 5. Neurosensory function of inferior alveolar nerve injuries after injection lesion at examination on average 15 months after injury. Significant reduction of perception of feather-light touch, pin prick, pointed/dull discrimination, warm, cold, and the patients' subjective notion of neurosensory function is seen.

*Det injicerede volumen* – Otte patienter havde fået injiceret væske fra én tubule, fem patienter fra to tubuler, og to patienter fra tre tubuler. I gennemsnit blev der injiceret 2,8 ml.

Der var ingen korrelation mellem det injicerede volumen og skadens alvorlighed ( $p = 0,37$ ).

*Ændring over tid* – Kun fire patienter kom til gentagen undersøgelse efter i gennemsnit otte mdr.s observation. Disse fire oplevede ingen ændring i deres subjektive fornemmelse af sensorisk formåen, og der kunne ligeså ikke registreres nogen objektiv ændring i sumscore ( $p = 0,89$ ).

#### Skade på andre orale grene af n. trigeminus

Der var tre skader på n. infraorbitalis, to ved brug af Articain og én ved Mepivacain. Én af de skader der forekom ved brug af Articain, omfattede total anæstesi af venstre side af overlæben efter en infiltrationsanæstesi i sulcus. En anden patient berettede om smerter og følelsesløshed sv.t. n. infraorbitalis, ligeledes efter infiltration med Articain. På undersøgelsestidspunktet var der paræstesi ved berøring og en fornem-

melse af at »næsen løber«, men ikke anæstesi. En tredje skade var opstået i forbindelse med en »høj tuberanalgesi« med Mepivacain. Endelig fornemmede én patient skade på n. buccalis i form af generende paræstesi efter lokalanalgesi med Lidocain. Undersøgelse viste nedsat sensibilitet.

#### Diskussion

Der er nu evidens for at skade på orale grene af n. trigeminus kan forårsages ved injektion af lokalanalgetica, og skade kan opstå ved brug af alle almindeligt brugte præparater. Der er næppe tvivl om at centralisering af indberetninger om skader og andre utilsigtede hændelser til Praksisforsikringen, samt ikke mindst det forhold at patienterne ikke skal løfte et bevis for at der er begået fejl i behandlingen, har givet os værdifuld viden om nerveskadernes epidemiologi (6). Det centraliserede henvisningsmønster har også betydet at vi har fået et bedre kendskab til disse skaders klinik (3).

Der er ikke noget der tyder på forskel i skadernes symptomatologi som kan relateres til de enkelte præparater, ud over forskellen i hyppighed som til gengæld er markant.

Nerveskaderne er i betydelig grad belastende for patienterne, hvilket gælder både tab af sensorisk funktion – og for tungens vedkommende også smagsfunktion – og ikke mindst de neurogene ubehagssymptomer som kan antage alle grader af plagsomhed.

#### *Incidens*

Den sande hyppighed af midlertidige injektionsskader på orale grene af n. trigeminus kendes ikke. Stigningen i antal nye tilfælde af varig nerveskade forårsaget af injektion kan skyldes to forhold. Dels er der øget fokus på klagemuligheder og evt. kompensation fra forsikringsselskaber, dels har præparater indeholdende Articain 4% efter disses introduktion bidraget med et højt antal injektionsskader.

Det er fortsat gådefuldt hvorfor kvinder er overrepræsenteret ved forekomst af iatrogene nerveskader, både injektionsskader (9,17) og andre (5), og interessant at der ikke er forskel i alvorligheden af injektionsskader hos mænd og kvinder. Trigeminus-neuralgi er også hyppigere hos kvinder, og muligvis er der tale om en øget neurogen sårbarhed; måske skyldes det andre fysiologiske forhold eller at kvinder måske går mere til tandlæge. Tidsintervallet mellem skade og undersøgelse tyder ikke på at kvinder presser på mht. undersøgelse.

#### *Nerver i risiko*

Det er primært NL og NAI som skades ved lokalanalgesi. Af ukendte grunde og i overensstemmelse med *Pogrel* & *Thamby* (4) er NL både hyppigere og alvorligere ramt end NAI. Det fremgår klart efter patienternes oplevelse af tab af funktion og tilkommet ubehag samt af den neurosensoriske undersøgelse at skader på NL er mere alvorlige og belastende end skader på NAI. N. trigeminus refererer til op mod 30% af den sensoriske hjernebark, og det forekommer forståeligt at skade på større trigeminus-grene kan spille en dominerende rolle for patienternes funktion og almene velvære.

#### *Påvirket sensibilitet, ubehagsfølelser, udvikling over tid*

Patienterne oplevede en umiskendelig gene ved den påvirkede sensibilitet, herunder nedsat evne til at smage, og mange var meget svært belastet af vedvarende og dominerende ubehagssymptomer. Det var yderligere karakteristisk at der ikke kunne konstateres bedring over tid. Registreringen af sumscoreværdier viste at nogle fik det bedre, andre dårligere, men for de flestes vedkommende skete der ingen ændring ud over hvad registreringsusikkerhed kan forklare. Dette er særegent for injektionsskader idet skader opstået ved fysisk traume (kompression, stræk, partiel overskæring) ved fjernelse af tredjemolarer eller ortodontisk-kirurgiske indgreb

har en udpræget tendens til spontan bedring (18-21). Dette er en væsentlig forskel som kræver nærmere analyse, og som kunne antyde at injektionsskader har en anden ætiologi end fysisk traume.

Mht. de neurogene ubehagssymptomer skete der ingen ændring hos halvdelen af patienterne og en subjektivt oplevet bedring med tiden hos en tredjedel. Transformationen af patientens oplevede ubehag til fagtermer kan være lidt upræcis, og det kan også være vanskeligt at skelne mellem bedring over tid og tilvænning.

#### *Ætiologi*

Flere forhold har bragt en forståelse af injektionsskadernes ætiologi nærmere.

*Kanylelæsion* – Dette er én af de mulige, teoretiske årsager som har været sat i forbindelse med injektionsskader. *Selander et al.* (22) viste at det er svært at »spidde« en nerve, idet den har udstrakt tilbøjelighed til at rulle væk. En pludselig irradierende smerte (»elektrisk chok«) følt af patienten ved introduktion af injektionsnålen har været opfattet som udtryk for kanyleberøring af nerven, muligvis penetration. *Krafft* & *Hickel* (7) undersøgte prospektivt mere end 12.000 injektioner af lokalanalgesi givet til ikke-kirurgisk tandbehandling og fandt at 7% af patienterne oplevede et »elektrisk chok«. Ingen af disse patienter fik symptomer på nerveskade, hverken midlertidig eller permanent. I aktuelle undersøgelser omfattende patienter med konstateret nerveskade oplevede en langt større procentdel (41% af NL-patienterne) et »elektrisk chok« ved injektionen. Der var dog ingen forskel i alvorligheden af nerveskade (sumscore) hvad enten patienterne havde oplevet et »elektrisk chok« eller ikke. Ligeledes var antallet af indstik uden betydning for skadens alvorlighed.

Dersom mekanisk kanylelæsion havde været en betydende ætiologisk faktor i injektionsskader, så måtte man forvente injektionsskaderne fordelt sv.t. markedsandelene af de forskellige præparater som udtryk for det givne antal injektioner, idet injektionsteknikken må antages at være uafhængig af hvilket præparat der er i sprøjten. Sådan er fordelingen som vist ikke idet der er højsignifikant overrepræsentation af skader ved injektion med Articain 4%.

Det må således konkluderes at kanylelæsion ikke er nogen betydende ætiologisk faktor ved de permanente injektionsskader.

*Neurotoksicitet* – Tidligere undersøgelser har fokuseret på lokalanalgeticas neurotoksicitet, og man har på baggrund af kliniske studier ikke kunnet finde belæg for skadevirkning

(23-25). Eftersom incidensen af injektionsskader er ekstremt lille, er den klinisk, prospektive undersøgelse i metodologisk henseende uegnet til afklaring af lokalanalgeticas neurotoksicitet. Det svarer til at finde en nål i en høstak. Derfor må man ty til eksperimentelle undersøgelser og undersøgelser på udvalgte grupper (nerveskadepatienter) samt »fænomenologisk evidens«.

Neurotoksicitet af lokalanalgesimidlet blev først nævnt i den odontologiske litteratur af Haas & Lennon (2), efter fund af en øget hyppighed af nerveskader associeret med højt koncentrerede præparater (Articain 4% og Prilocain 4%). Der skete en kraftig stigning i incidensen af injektionsskader umiddelbart efter introduktion af Articain 4%, og skaderne var i væsentlig grad associeret med dette stof, nøjagtig som vi har oplevet det i Danmark. Dette er et eksempel på »fænomenologisk evidens« – et gentaget mønster.

Den medicinske litteratur om lokalanalgesimidlernes toksikologi er righoldig. En oversigt af Zink & Graf (1) rummer som nævnt 265 referencer, og meget tyder på at neurotoksicitet er knyttet til lokalanalgeticas koncentration. Det er vist at Lidocain i 4% opløsning, i modsætning til lavere koncentrationer, injiceret *tæt på*, men ikke i selve iskiasnerven på rotter, kan inducere væsentlig nervefiberdegeneration distalt for injektionsstedet (15). Cornelius *et al.* (14) viste at intrafascikulær mikroinjektion af 4% Articain var langt mere toksisk end hhv. 2% Articain og 2% Lidocain. Det blev i overensstemmelse med Kroin *et al.* (15) konkluderet at skadevirkningen beroede på koncentrationen, ikke stoffet.

Den aktuelle undersøgelse viser samstemmende med Legarth (6) og på delvist sammenfaldende materiale en høj-signifikant overhyppighed af injektionsskader associeret til Articain 4% som reflekteres i fordelingen af henviste patienter i relation til de anvendte præparaters markedsandele. Articain er kemisk karakteriseret ved at være både en ester og et amid og dermed både vand- og fedtopløseligt, hvilket kan være forklaringen på stoffets gode vævspenetration. Denne egenskab er muligvis synergistisk med stoffets høje koncentration i henseende til neurotoksicitet (1).

### Risikovurdering

Risikoen for nerveskade induceret af lokalanalgesi er meget lille, men overhyppigheden af skader relateret til et enkelt præparat, Articain 4%, er signifikant. Det er op til den enkelte tandlæge at afgøre hvilket præparat hun/han vil anvende til lokalanalgesi, men vi har en moralsk forpligtelse til at undgå ikke blot skade men også unødigt risiko. Med den dokumenterede øgede risiko vil en skade opstået ved ledningsanalgesi med Articain 4% i fremtidig klagesagssam-

menhæng næppe blive betragtet som »best practice«, dvs. i overensstemmelse med normen for almindeligt anerkendt faglig standard.

### Konklusion

Den hippokratiske læresætning »Primo nil nocere« (først og fremmest ikke gøre skade) gælder al sundhedsfaglig virksomhed. Det har altid været god latin at anvende lægemidler i mindste virksomme dosis og koncentration for derved at minimere komplikationer og sidevirkninger. Det gælder stadig.

### English summary

*Nerve injuries associated with the injection of local analgesics in dental practice*

Seventy-eight injection injuries in 74 patients were caused by injection of local analgesics in current clinical use for restorative dental treatment. All patients were examined with a standardized test of neurosensory functions. The perception of the following stimuli was assessed: feather-light touch, pinprick, sharp/dull discrimination, warm, cold, point location, brush-stroke direction, two-point discrimination, and pain perception. Gustation was tested for recognition of sweet, salt, sour and bitter.

All grades of reduced neurosensory and gustatory functions were found, and a range of persisting neurogenic malfunctions was reported. Subjective complaints and neurosensory function tests indicate that lingual nerve lesions are more incapacitating than inferior alveolar nerve lesions.

Unlike most mechanical injuries after surgery, injection injuries were not followed by a course of spontaneous recovery of neurosensory and/or gustatory function. This may indicate neurotoxicity as a central etiologic factor. The distribution of nerve injuries on the market shares of the different formulations indicate that needle lesion may be disregarded as an important etiologic factor. Fifty-six percent of the nerve injuries were associated with Articaine 4%, and a substantial increase in the number of injection injuries followed its introduction to the Danish market.

### Litteratur

1. Zink W, Graf BM. Toxikologie der Lokalanästhetika. Patomechanismen – Klinik – Therapie. Anaesthetist 2003; 52: 1102-23.
2. Haas DA, Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anaesthetic administration. J Can Dent Assoc 1995; 61: 319-30.
3. Hillerup S, Jensen R. Iatrogen nerveskade opstået ved mandibularanalgesi. Tandlægebladet 2001; 105: 624-31.

4. Pogrel MA, Thamby S. Permanent nerve involvement resulting from inferior alveolar nerve blocks. *J Am Dent Assoc* 2004; 131: 901-7.
5. Hillerup S, Jensen R. Iatrogenes nerveskader opstået i almen tandlægepraksis. Hyppighed, årsager og symptomer. *Tandlægebladet* 2001; 105: 614-22.
6. Legarth J. Skader på nervus lingualis opstået i forbindelse med mandibularanalgesi – anmeldt til Dansk Tandlægeforenings Patientskade Forsikring 2002-2004. *Tandlægebladet* 2005; 109: 786-8.
7. Krafft TC, Hickel R. Clinical investigation into the incidence of direct damage to the lingual nerve caused by local anaesthesia. *J Craniomaxillofac Surg* 1994; 22: 294-6.
8. Harn SD, Durham TM. Incidence of lingual nerve trauma and postinjection complications in conventional mandibular block anaesthesia. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 519-23.
9. Hillerup S, Jensen R. Nerve injury caused by mandibular block analgesia. *Int J Oral Maxillofac Surg* (in press).
10. Paxton MC, Hadley JN, Edwards RC, Harrison SJ. Chorda tympani nerve injuries following inferior alveolar injection: a review of two cases. *J Am Dent Assoc* 1994; 125: 1003-6.
11. Stacy GC, Hajjar G. Barbed needle and inexplicable paresthesias and trismus after dental regional anaesthesia. *Oral Surg* 1994; 77: 585-8.
12. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain* 1951; 74: 491-516.
13. Hillerup S, Jensen R. Nerver, perifere nerveskader og nervehealing. *Tandlægebladet* 2001; 105: 606-13.
14. Cornelius CP, Roser M, Wiethölter H, Wolburg H. Nerve injection injuries due to local anaesthetics. Experimental work. *J Craniomaxfac Surg* 2000; 28, Suppl. 3: 134-5.
15. Kroin J, Penn R, Levy F, Kerns J. Effect of repetitive lidocaine infusion on peripheral nerve. *Exp Neurol* 1986; 94: 166-73.
16. Kert J. Kommentar til »Skader opstået på nervus lingualis i forbindelse med mandibularanalgesi« af Jahn Legarth i *Tandlægebladet* 2005 nr. 10, pp 786-8. *Tandlægebladet* 2005; 109: 1060-4.
17. Pogrel MA, Schmidt BL, Sambajon V, Jordan JC. Lingual nerve damage due to inferior alveolar nerve blocks: a possible explanation. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 195-9.
18. Mason DA. Lingual nerve damage following lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988; 17: 290-4.
19. Reich RH, Schultze-Mosgau S. Prospektive Studie zu temporären und permanenten Sensibilitätsstörungen nach zahnärztlich-chirurgischen Massnahmen im Unterkieferseitenzahnbereich. *Dtsch Zahn-Mund-Kieferheilkd* 1992; 80: 135-9.
20. Westermarck A. On inferior alveolar nerve function after sagittal split osteotomy of the mandible (Thesis). Stockholm: 1999.
21. Hillerup S, Jensen R. Iatrogen skade på nervus lingualis I. Followup af patienter med delvis bevaret sensibilitet. *Tandlægebladet* 2001; 105: 632-9.
22. Selander D, Dhunér KG, Lundborg G. Peripheral nerve injury due to injection needles used for regional anesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1977; 21: 182-8.
23. Leuschner J, Leblanc D. Studies on the toxicological profile of the local anaesthetic articaine. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 126-32.
24. Hoffmeister B. Morphologic changes of peripheral nerves following intraneural injection of local anaesthetic. *Dtsch Zahnärztl Z* 1991; 46: 828-30.
25. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anaesthetic. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 177-85.
26. Lægemedelkataloget. [http://www.lmk.dk/\(agyyyn45jahcad551np5jyqj\)/show.aspx?docid=frameset.ed.2006](http://www.lmk.dk/(agyyyn45jahcad551np5jyqj)/show.aspx?docid=frameset.ed.2006).

### Forfattere

Søren Hillerup, overtandlæge, dr.odont., ph.d., specialtandlæge  
Rigshospitalets Tand-Mund-Kæbekirurgiske Klinik

Rigmor Jensen, overlæge, dr.med., speciallæge  
Dansk Hovedpinecenter, Neurologisk Afdeling, Københavns Amtssygehus i Glostrup

### Addendum

Efter at ovennævnte artikel var indleveret, blev forfatterne opmærksomme på et nyt arbejde af relevans for den aktuelle problemstilling, som netop blev publiceret på Nettet forud for det trykte blad. Det drejer sig om en dobbeltblind, randomiseret, sammenlignende undersøgelse af virkningen af Articain 4% vs. Articain 2% ved tandekstraktion i over- og underkæbe hos 155 patienter (1). Man fandt ingen forskel i smertelindring ved anvendelse af de to præparater. Sidstnævnte havde en lidt længere duration. Enhver må gøre op med sig selv om der er behov for stoffet i 4% opløsning i tandlægepraksis.

### Reference

1. Hintze A, Paessler L. Comparative investigations on the efficacy of Articaine 4% (epinephrine 1:200,000) and Articaine 2% (epinephrine 1:200,000) in local infiltration anaesthesia in dentistry – a randomised double-blind study. *Clin Oral Invest* 2006 Feb 21; (Epub ahead of print) PMID: 16491339, 2006.