

---

# Injektionsrelaterede skader på orale grene af n. trigeminus. En litteraturgennemgang

SØREN HILLERUP OG RIGMOR JENSEN

## Indledning

Lokalanalgetika er værdifulde lægemidler til gennemførelse af smertefri tandbehandling, og de er de hyppigst anvendte farmaka i odontologisk praksis. De lokalanalgetika, som tandlæger anvender i dag, er udviklet over en lang årrække, og de anses for at være endog meget sikre med hensyn til terapeutisk virkning og relativt uskadelige for hjerteraske patienter, når vejledende maksimaldoser overholdes.

Almene og lokale bivirkninger forekommer dog med en vis hyppighed (1). Til de almene og almindelige bivirkninger hører fx vasovagal synkope og hjertebanken. Lokale bivirkninger kan fx være trismus, hæmatom, ømhed på injektionsstedet, lokal vasomotorisk refleks, utilsigtet virkning på tilgrænsende nerver, forlænget virkningstid, forbigående paræstesi og egentlig skade på nerver. Allergi over for lokalanalgetika er ekstrem sjælden og snarere relateret til konserveringsmidler end til det aktive lokalanalgetikum (2). Denne artikels emne er injektionsrelaterede nerveskader på orale grene af n. trigeminus ved anvendelse af lokalanalgetika til ikke-kirurgiske behandlinger i tandlægepraksis. Ved nerveskade forstås i denne sammenhæng enhver injektionsinduceret ændret sensorisk og/eller gustatorisk perception, der går uger eller måneder ud over lokalbedøvelsens normale virkningstid.

## Skadehyppighed

Nogle nerveskader vil være forbigående, andre varige. Pogrel & Thamby (3) fandt, at 85-94% af et materiale på 83 individer havde forbigående skader, der resolverede i løbet af otte uger. Nogenlunde samme resultat rapporterede Haas i sin opdaterende undersøgelse af lokalbedøvemidlers farmakologi og bivirkninger (2). Den absolutte og nøjagtige incidens af varige injektionsrelaterede nerveskader ved lokalanalgesi er ukendt, og anslåede hyppigheder er stærkt varierende og afhængig af afgrænsning af dataopsamling. Frekvensen af skade angives til mellem til 1/800.000 injektioner og helt op til 1/42 injektioner (4-7). Den eneste prospektive undersøgelse, der opregner hyppighed af injektionsrelaterede nerveskader, fandt 18 forbigående skader (0,15%) ud af 12.104 injektioner og kun én varig skade (0,008%) (4). I et materiale på 449 patienter med iatrogene skader på orale grene af n. trigeminus opstået ved odontologisk behandling udgjorde den relative hyppighed af injektionsrelaterede nerveskader 17%, hvoraf langt hovedparten var permanente (8). I en senere undersøgelse af 78 patienter med injektionsrelaterede nerveskader på orale grene af n. trigeminus fandtes n. lingualis den hyppigst repræsenterede med 76% efterfulgt af n. alveolaris inf. med 19%. De resterende 5% udgjordes af skader på n. infraorbitalis og n. buccalis (9). Fireoghalvfjerds ud af de 78 skader (95%) var relateret til anlæg af mandibularanalgesi og 44 skader (56%) til anvendelse af analgetika baseret på articain 4%.

Selv om hyppigheden af injektionsrelaterede nerveskader i tandlægepraksis er ringe, så viser en systematisk klinisk neurosensorisk undersøgelse, at de berørte individer kan være hårdt ramt (9-11). Symptomerne på nerveskade på orale trigeminusgrene kan vise sig som reduceret eller mistet sensorisk perception og smagsperception (hypæstesi, anæstesi, hypogeusi, ageusi) og/eller neuropatiske ubehagssymptomer (paræstesi, dysæstesi eller allodynii), hvoraf paræstesi er den hyppigste (11). Udtrykket paræstesi benyttes i mange artikler som synonym for nerveskade.

## Teorier om injektionsrelaterede nerveskaders opståen

Man kan forestille sig tre forskellige skademekanismer:

1. Fysisk nerveskade med læsion af nervefibre ved kanylepenetration af nerven eller ved en rift i nerven forårsaget af en krog på kanylen efter knoglekontakt (12-15)
2. Inter- eller intrafascikulær blødning, der kan udøve tryk, sekundært omdannes til skrumpende granulationsvæv (constrictive scarring) eller medføre iskæmi – reaktioner, som alle vil kunne påvirke nervens ledningsevne (16, 17)
3. Neurotoksisk reaktion med degenerative forandringer i axon eller myelin (1, 5, 9, 11, 18-22).

Da sådanne skader er utilsigtede og uforudsigelige, og da der er ikke nogen kendt helbredende kausal behandling, er der al mulig grund til at søge indsigt de(n) mulige skademekanisme(r) for derigennem at søge at undgå injektionsrelaterede nerveskader ved anvendelse af lokalanalgesi.

Formålet med denne artikel er at fremlægge og diskutere synspunkter på årsagssammenhænge ved injektionsrelaterede skader på orale grene af n. trigeminus på baggrund af en litteraturoversigt.

## Litteratur

### Fysisk nerveskade ved kanyletraume

Kun få kliniske undersøgelser i den odontologisk/kæbekirurgiske litteratur beskæftiger sig med kanyleskade (4,17), hvorfor dyreeksperimentelle undersøgelser og udvalgte arbejder fra anæstesiologisk litteratur er medtaget.

#### *Dyreeksperimentelle undersøgelser*

I en dyreeksperimentel undersøgelse med injektion på iskiasnerven hos kaniner in vitro fandt Selander et al (23), at en kanyleafskæring (bevel) på 45° mindre hyppigt producerede fascikelskade end en kanyle med 14° bevel. Forfatterne havde store vanskeligheder med at penetrere nerven, idet den „rullede af“ på kanylespidsen uanset bevelvinkel, og de måtte konstruere en krybbe, hvor nerven blev stabiliseret og fastholdt i bunden under forsøget. Tilsvarende resultater er fundet af andre forfattere i lignende forsøg (13, 15, 24, 25). Kun ét af de refererede arbejder beskæftigede sig med elektrofysiologisk kvantitering af graden af ledningsforstyrrelse relateret til stikskaden (26).

Cornelius (27) fandt ingen elektrofysiologisk registrerbar påvirkning af ledningsevnen i n. ischadicus hos rotter ved intrafasikulær injektion af fysiologisk saltvand.

Hoffmeister (28) kommenterede den fysiske skadevirkning af en „sædvanlig“ injektionskanyle (27-30 gauge) på n. lingualis in vitro som så begrænset, at den næppe ville kunne forklare en udpræget sensibilitetsforstyrrelse.

#### *Kliniske undersøgelser*

Krafft & Hickel (4) fandt i en prospektiv undersøgelse på 12.104 individer 18 patienter (0,15%) med skade på n. lingualis seks måneder efter injektion af lokalanalgetika i forbindelse med ikke-kirurgisk behandling. De anvendte lokalanalgetika var lidocain-adrenalin (57,3%) og articain (39,7%). Heraf havde kun én patient (0,008%) varig skade ved ét års kontrolundersøgelsen. Syv procent af forsøgspersonerne, i alt 856, oplevede kontaktreaktion (elektrisk shock) under injektionen. Man opfattede elektrisk shock som et tegn på kanyleberøring af nerven. Ingen af disse patienter havde efterfølgende symptomer på ledningsforstyrrelse, hverken forbigående eller varige. Forfatterne konkluderede, at „injektion af lokalanalgesi ikke spiller nogen vigtig rolle med hensyn til skade på n. lingualis“, men de tog ikke stilling til en mulig skadeårsag.

Stacy & Hajjar(12) fandt, at 60% af injektionskanyler blev beskadiget efter knoglekontakt. og at der kunne identificeres en krog på kanylespidsen, og de opstillede den hypotese, at en sådan krog ville kunne øve fysisk skade på en nerve under tilbagetrækning af kanylen.

Pogrel (17) undersøgte 12 patienter med injektionsrelaterede nerveskader i n. lingualis og n. alveolaris inf. opstået ved lokalanalgesi med lidocain-adrenalin 2% (otte patienter), prilocain-adrenalin 4% (tre patienter) og mepivacain 2% (en patient) i forbindelse med konserverende tandbehandling og fandt, at skaderne var begrænsede, men at de i overensstemmelse med Hillerup & Jensen (11) ikke viste klare tegn til heling med genvunden funktion over tid. Han diskuterede de mulige skadesmekanismer og fandt efter forsøg med kanylepenetration af n. lingualis på kadavere, at kanylen har en tilbøjelighed til at „finde vej“ mellem nervens fascikler, og at i de tilfælde, hvor der skete skade på axoner, kunne skadens omfang ikke forklare omfattende symptomer. Han fandt direkte kanylælæsion som årsag til injektionsrelateret nerveskade usandsynlig.

Pogrel & Thamby (3) rapporterede i en senere prospektiv undersøgelse omfattende 55 kvinder og 28 mænd med injektionsrelaterede nerveskader, at „smertefuld injektion“ (kontaktreaktion?) var registreret hos 47 ud af 83 patienter (57%), hvilket er en højere hyppighed, end man ville forvente i et kontrolmateriale. Endelig foreslår samme hovedforfatter på baggrund af dissektion af nerver, at en forklaring på den højere hyppighed af skader på n. lingualis i forhold til skader på n. alveolaris inf. ved mandibularanalgesi kunne være en øget sårbarhed af n. lingualis, der har et ringere antal fascikler på det formodede læsionssted end n. alveolaris inf. (29).

Hillerup & Jensen (11) fandt ligeledes en højere frekvens af electric shock i et grundigt og systematisk undersøgt materiale af patienter med injektionsrelaterede nerveskader. Sammenligning af 17 patienter, der havde oplevet kontaktreaktion „electric shock“ med smertestik i tungen ved anlæg af lokalbedøvelsen

med 13 patienter, som ikke havde oplevet unormal smerte, viste ingen forskel i patienternes neurosensoriske perception i n. lingualis målt ved taktil og termisk stimulation samt evne til stedbestemmelse, vurdering af penselstrøgsbevægelse og topunktsdiskrimination. Electric shock havde hos denne patientgruppe i lighed med Krafft & Hickels (4) ingen betydning for graden af nerveskade. Konkluderende må det anføres, at vores viden om fysisk nerveskade ved kanytelæsion og dens eventuelle følger virkninger er mangelfuld.

### **Inter- eller intrafascikulær blødning og hypoxisk nerveskade**

Dette er en teoretisk mulig komplikation, der er afhængig af, at kanylen penetrerer nerven, forårsager fysisk skade på nervens axoner og/eller perforerer kar. Det vil ikke være muligt på klinisk grundlag at differentiere mellem påvirkning af ledningsfunktionen, der måtte være betinget af fysisk læsion, tryk eller iskæmi. Der er ikke fundet tilgængelige kliniske undersøgelser fra den odontologiske eller kæbekirurgiske litteratur, som dokumenterer intraneural blødning som en væsentlig faktor i opståelsen af injektionsrelaterede nerveskader. Det kan tænkes, at der ved arterieblødning vil kunne opstå intraneural trykstigning, som muligvis kan påvirke nervens ledningsevne (17). Patienten vil være lokalbedøvet, mens blødningen sker, og vil muligvis opleve, at bedøvelsen varer længere tid end normalt, og evt. at bedøvelsen ikke letter. En anden teoretisk mulighed er, at alvorlige forstyrrelser i nervens interne hæmodynamik vil kunne medføre iskæmi, der sekundært betinger degenerative forandringer i nervens strukturer.

Et dyrestudie har vist aksonal degeneration og fibrose efter induktion af et subepineuralt hæmatom (ved injektion af blod) med begrænset effekt af tidlig evakuering af hæmatomet (16). Fænomenet inter- eller intrafascikulær blødning og dens eventuelle påvirkning af nervens ledningsevne kan med den teknologi,

vi råder over i dag, ikke undersøges in vivo og hos mennesker. Vores viden om denne mulige skademekaniske er meget begrænset.

### **Neurotoksicitet, dyreeksperimenter**

Flere dyreeksperimenter demonstrerer en dosis- og koncentrationsrelation med graden af nerveskade. Kalichman et al. (19) sammenlignede den neurotoksiske virkning af forskellige koncentrationer af lokalanalgetika af amidtypen versus estertypen ved injektion ved siden af iskiasnerven hos rotter (perineural injektion). Skadevirkningen blev bedømt lysmikroskopisk på graden af nervefiberskade og ødem. Begge effektparametre tiltog med stigende koncentration af lokalanalgesimidlet. Man fandt modsat andre undersøgelser ikke, at esterbaserede lokalanalgetika var mere neurotoksiske end amidbaserede med de anvendte koncentrationer.

Kroin et al. (21) undersøgte neurotoksiciteten af lidocain i koncentrationerne 1-4%. Opløsningerne af lidocain blev infunderet i et silastic-kateter, der lå som et rør omkring iskiasnerven hos rotter 3 × dagligt i tre dage. Ved infusion af 4% lidocain registreredes komplet funktionstab, og en betragtelig degeneration af nervefibre kunne efterfølgende konstateres. Modsætningsvis forårsagede infusion af 1% lidocain 3 × dagl. i tre dage ingen neurotoksisk reaktion.

Hoffmeister (28) undersøgte for toksisk reaktion efter injektion af 20 µl articain 4% i iskiasnerven hos fem rotter og i n. lingualis hos fem katte og fandt ved lysmikroskopi ingen tegn på toksisk læsion. Han konkluderede lidt overraskende og uden tilgrundliggende undersøgelsesdata, at injektionsrelateret nerveledningsforstyrrelse må skyldes hæmatom med efterfølgende fibrose.

### Kliniske og epidemiologiske undersøgelser

Haas & Lennon (5) rapporterede 143 indberettede tilfælde af injektionsrelaterede paræstesier, hvor kirurgisk skade kunne udelukkes. Alle generne var rapporteret fra n. mandibularis' forsyningsområde, og tungen var oftere ramt end underlæben. De fleste indberetninger var relateret til anvendelse af lokalanalgetika i 4%-koncentration (articain og prilocain). Blandt de 149 „ikke-kirurgiske“ injektionsrelaterede nerveskader var det injicerede præparat ikke kendt i 47 tilfælde (32%), 50 tilfælde (34%) var relateret til articain 4%, 43 (29%) til prilocain 4%, mens lidocain og mepivacain tegnede sig for henholdsvis fem og fire tilfælde (6%). De kunne yderligere demonstrere en markant stigning i antallet af årlige indberetninger efter frigivelse af lokalanalgetika i 4%-styrke (prilocain og articain), og de introducerede neurotoksicitet som en mulig og sandsynlig årsag. I en senere undersøgelse fandt Haas (2), „at articain og prilocain (4%) med større sandsynlighed end andre analgetika var associeret med paræstesier, og at denne forskel var statistisk signifikant, når præparaternes markedsandele blev taget i betragtning“. Det førte til en anbefaling af, at anvendelse af disse stoffer til mandibularanalgesi burde afvente mere viden på området (30).

Malamed (1) anførte i sin lærebog, at

„Tilsyneladende er alle lokalanalgetika i varierende grad neurotoksiske. Koncentrationen af lokalbedøvemidlet kan have betydning for den observerede incidens af paræstesi. Prilocain er et godt eksempel herpå, og i mange lande benyttes det i en 4%-opløsning mod 3% i andre lande. Indberetning af paræstesi associeret med brug af prilocain kommer hyppigst fra områder, hvor det anvendes i 4%-opløsning.“

Hillerup & Jensen (9, 11) demonstrerede en markant stigning i antal henviste patienter med injektionsrelaterede skader på orale



grene af n. trigeminus efter introduktion af 4%-articainbaserede lokalanalgetika i Danmark, og den overvejende del af skaderne var relateret til disse præparater. Manglende overensstemmelse med markedsandelene af de forskellige lokalanalgetika og fordelingen af skader blev taget som udtryk for overrepræsentation af de 4%-articainbaserede præparater. Et helingsmønster karakteriseret ved manglende bedring over tid i lighed med Pogrel (17) blev opfattet som tegn på neurotoksisk skade.

Et andet fænomen, der også kunne tyde på neurotoksisk etiologi, var, at skader på to nerver ved én og samme injektion skete hyppigere ved brug af 4%-præparater end ved brug af præparater med lavere koncentration (11). Hyppigheden af dobbeltskader var alt for stor til at kunne forklares ved fysisk læsion, som man måtte forvente ville følge markedsandelene af de anvendte præparater.

Konkluderende kan det fastslås, at neurotoksicitet med overvejende sandsynlighed er dosis- og koncentrationsafhængig og et kendt fænomen i forbindelse med lokalanalgetika.

### **Registerdata**

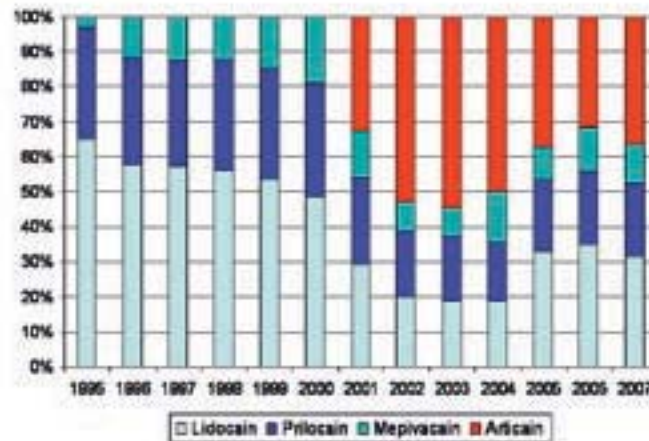
Lægemiddelstyrelsen i Danmark fører en nøjagtig statistik over anvendelse af farmaka af alle typer og pakningsstørrelser, herunder lokalanalgetika. Der eksisterer således sikker viden om fordelingen af markedsandele af lokalanalgetika solgt i tubuler (Fig. 1).

### **Diskussion**

#### **Evidensniveau**

Spørgsmålet om lokalbedøvemidlers potentielle skadevirkning ved injektion i tandlægepraksis er kontroversielt, og der er enorme økonomiske interesser involveret. Sidstnævnte bør dog

### Markedsandele af lokalanalgetika solgt i tubuler i Danmark 1995 - 2007



Kilde: Lægemiddelstyrelsen, 2009

ikke fordreje opfattelsen af de observerede fakta og fænomener, der maner til stigende bekymring. Som det fremgår, er flere af de refererede synspunkter og teorier ikke evidensbaserede, men baseret på antagelser og holdninger (28, 31). Man må betænke, at selv om en undersøgelse ikke påviser et problem, så kan man ikke tage dette resultat som udtryk for, at problemet ikke eksisterer (28, 32)! Malamed et al.'s undersøgelse (32) involverede fx 1.325 individer, hvorved der ville være lidt over 10% chance for at inkludere bare én nerveskade, hvis hyppigheden antages at være af størrelsesordenen 1:10.000. Undersøgelsen differentierede ikke mellem infiltrations- og ledningsanalgesi, og fordelingen heraf er ikke oplyst, hvorved konklusionen, at medikamentet er sikkert til brug i odontologisk praksis, har begrænset eller ingen støtte i undersøgelsens data.

En klinisk kontrolleret undersøgelse med blind allokering til test- og kontrolgruppe er uegnet til undersøgelse af sjældne fænomener, fordi antallet af forsøgspersoner, inkl. kontrolgruppe,

ville blive urealistisk stort. Man er henvist til registerforskning, dyreeksperimentelle studier og velgennemførte observationsundersøgelser. Der kan rejses videnskabsmetodologiske indvendinger mod registerforskning, der er betinget af en rimelig nøjagtighed i indberetninger, mod dyreeksperimenter, hvor forskelle mellem species skal tages i betragtning, og mod åbne observationsstudier, hvor en manglende kontrolgruppe kunne være et problem. Men når mange af hinanden uafhængige undersøgelser peger i samme retning, kan indiciene nå en mængde og kvalitet, der nærmer sig evidens.

### **Registerdata**

Det skal bemærkes, at lægemiddelskader bliver rapporteret af lægfolk, læger og tandlæger, hvorved ikke alle skader kan antages at være fra tandlægepraksis. Man må ligeledes regne med en betydelig underrapportering af især de forbigående lægemiddelskader. Derimod er markedsandelene baseret på lokalanalgetika solgt i tubuler meget præcis, og lokalanalgetika i tubuler må i alt væsentligt antages at være brugt i tandlægepraksis. I sommeren 2005 var der livlig presseomtale af artocainproblematikken i Danmark. Dette og publicerede data fra 2006 (9, 11) kan også forklare en mulig ændring i forbrugsmønsteret af artocain-4%-baserede lokalanalgetika. Det er plausibelt, at mange tandlæger ophørte med brug af artocain-4%-baserede lokalanalgetika til ledningsanalgesi, især mandibularanalgesi.

### **Paræstesi**

I mange artikler anvendes udtrykket „paræstesi“ som udtryk for nerveskade. Paræstesi er et symptom, der er karakteriseret ved en „abnorm fornemmelse af snurren eller prikken, spontan eller provokeret, ikke smertefuld“ i nervens udbredelsesområde (33), og det er korrekt, at de fleste patienter med nerveskader har paræstesier, men ikke „kun“ paræstesier. De få undersø-

gelsler, hvor patienter med injektionsrelaterede symptomer på nerveskade er blevet undersøgt grundigt med en neurosensorisk undersøgelse, har vist, at også nervens ledningsevne er påvirket, især ved de varige skader (9, 11, 17, 34, 35). Nervus lingualis er i alle undersøgelser involveret langt hyppigere end n. alveolaris inf. (2, 3, 11, 29), og den hyppigste sensoriske deficit er hypæstesi, men også tab af smagsperception kan være ekstremt belastende for patienterne (11). Tab af smagsopfattelse eller forvrænget smag findes også hos et flertal af patienter med skade på n. lingualis. Ved injektionsrelateret skade på n. lingualis fandt Hillerup & Jensen (11), at 33 ud af 42 patienter (79%) havde påvirket/forringet smagsfunktion fra den afficerede side af tungen.

### **Etiologi/patogenese**

Spørgsmålet om fysisk kanyleskade er interessant. Det er oplagt, at en penetrerende kanyle i en perifer nerve vil kunne forårsage fysisk skade på fascikelniveau, og den vil måske også kunne forårsage intrafascikulær eller interfascikulær blødning. Anæstesiologer, der udfører ledningsanalgesi under ultralydsvejledning, beretter, at de kan se nerverne flytte sig og rulle væk foran kanylespidsen. Kanylepenetration blev undersøgt eksperimentelt af Selander et al. (23), og det viste sig som anført, at det var vanskeligt at gennemføre „naturtro“ kanylepenetration in vitro. Pogrel (17) beskrev, at kanylen havde tilbøjelighed til at „finde vej“ i bindevævet mellem fasciklerne, og anså i lighed med Hoffmester (28) kanyletraumet for mindre betydningsfuldt. Sidstnævntes antagelse var dog baseret på et meget begrænset datagrundlag. I det hele taget eksisterer der forbløffende lidt konkret viden en mulig langtidsvirkning af et kanyletraume. Man kan ikke udelukke kanyletraume som en mulig årsag, men der er ikke belæg for den antagelse, at fysisk kanyleskade og/eller intraneural blødning med deraf følgende senvirkninger skulle spille en væsentlig rolle som årsag til injektionsrelateret nerveskade på orale

grene af n. trigeminus. Dersom fysisk kanyleskade, direkte traume eller blødning/hypoxi havde været den væsentlige årsag, ville man forvente en fordeling af nerveskader, der afspejle deres markedsandel. Som tidligere undersøgelser har vist, og som data fra Lægemiddelstyrelsen viser, så er det netop ikke tilfældet (5, 11). Der er i omtalte undersøgelser signifikant overrepræsentation af skader ved brug af lokalanalgetika baseret på lokalbedøvemidler i 4%-opløsning (prilocain og articain). Dette forhold bestrides dog af Pogrel med en svært gennemskuelig dokumentation (36).

Alle lokalanalgetika kan under uheldige omstændigheder virke neurotoksiske, og det bør ikke undre, at højt koncentrerede stoffer er associeret med flere skader end stoffer af lavere koncentration. Eksperimentelle undersøgelser viser stærkt øget neurotoksicitet af henholdsvis 4% lidocain og 4% articain i forhold til svagere koncentrationer (19, 21, 27). Det kan således konkluderes ret sikkert, at skadevirkningen beror på egenskaber ved det injicerede stof, formentlig dets koncentration, måske i kombination med og faciliteret af stoffets fedtopløselighed. Neurotoksicitet er således den væsentligste årsag til injektionsrelaterede nerveskader i tandlægepraksis.

Det kan konkluderes, at mange af hinanden uafhængige kilder, kliniske undersøgelser, dyreeksperimentelle studier og registerdata entydigt peger i retning af højere risiko for lægemiddelskader, herunder neurologiske skadevirkninger ved brug af lokalanalgetika baseret på 4% articain. Risikoen knytter sig især til ledningsanalgesi til n. mandibularis.

#### LITTERATUR

1. Malamed SF. Local complications. In: Malamed SF, ed. Handbook of local anesthesia. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 2004: 285-301.
2. Haas DA. An update on local anesthetics in dentistry. J Can Dent Assoc 2002; 68 (9): 546-51.

3. Pogrel MA, Thamby S. Permanent nerve involvement resulting from inferior alveolar nerve blocks. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 901-7.
4. 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.
5. 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.
6. Dower JS. Anesthetic study questioned. *JADA* 2009; 138: 708-9.
7. Dower JS. Articaine vs. Lidocaine. *J Calif Dent Assoc* 2007; 35:240-4.
8. Hillerup S. Iatrogenic injury to oral branches of the trigeminal nerve: records of 449 cases. *Clin Oral Investig* 2007; 11 (2): 133-42.
9. Hillerup S, Jensen R. Nerveskader opstået ved lokalanalgesi i tandlægepraksis. *Tandlaegebladet* 2006; 110: 556-67.
10. Hillerup S, Jensen R. Iatrogene nerveskader opstået i almen tandlægepraksis. Hyppighed, årsager og symptomer. *Tandlaegebladet* 2001; 105: 614-22.
11. Hillerup S, Jensen R. Nerve injury caused by mandibular block analgesia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 437-43.
12. Stacy GC, Hajjar G. Barbed needle and inexplicable paresthesias and trismus after dental regional anaesthesia. *Oral Surg* 1994; 77: 585-8.
13. Maruyama M. Long-tapered double needle used to reduce needle stick nerve injury. *Reg Anesth* 1997; 22 (2): 157-60.
14. Reina MA, Lopez A, De Andres JA, Maches F. Possibility of nerve lesions related to peripheral nerve blocks. A study of the human sciatic nerve using different needles. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003; 50 (6): 274-83.
15. Rice ASC, McMahon SB. Peripheral nerve injury caused by injection needles: Influence of bevel configuration, studied in a rat model. *Brit J Anaesthesia* 1992; 69: 433-8.

16. Rayan GM, Pitha JV, Wisdom P, Brentlinger A, Kopta JA. Histologic and electrophysiologic changes following subepineurial hematoma induction in rat sciatic nerve. *Clin Orthop Relat Res* 1988; (229): 257-64.
17. Pogrel MA, Bryan J, Regezi J. Nerve damage associated with inferior alveolar nerve blocks. *J Am Dent Assoc* 1995; 126 (8): 1150-5.
18. Kalichman MW. Physiologic mechanisms by which local anesthetics may cause injury to nerve and spinal cord. *Reg Anesth* 1993; 18 (6 Suppl.): 448-52.
19. Kalichman MW, Moorhouse DF, Powell HC, Myers RR. Relative neural toxicity of local anesthetics. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52 (3): 234-40.
20. Cornelius CP, Roser M, Wiethölter H, Wolburg H. Nerve injection injuries due to local anaesthetics. Experimental work. *J Cranio Max Fac Surg* 2000; 28 (Suppl. 3): 134-5.
21. Kroin J, Penn R, Levy F, Kerns J. Effect of repetitive lidocaine infusion on peripheral nerve. *Exp Neurol* 1986; 94: 166-73.
22. Dower JS. Articaine vs. Lidocaine. *California Dental J* 2007; 35: 240-4.
23. Selander D, Dhuner KG, Lundborg G. Peripheral nerve injury due to injection needles used for regional anesthesia. An experimental study of the acute effects of needle point trauma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 21 (3): 182-8.
24. Hirasawa Y, Katsumi Y, Kusswetter W, Sprotte G. Experimental studies on peripheral nerve injuries caused by injection needles. *Reg Anaesth* 1990; 13 (1): 11-5.
25. Reina MA, Lopez A, De Andres JA, Maches F. Possibility of nerve lesions related to peripheral nerve blocks. A study of the human sciatic nerve using different needles. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003; 50 (6): 274-83.
26. Hirasawa Y, Katsumi Y, Kusswetter W, Sprotte G. Experimental studies on peripheral nerve injuries caused by injection needles. *Reg Anaesth* 1990; 13 (1): 11-5.

27. Cornelius CP. Nerveninjektionsschäden durch Lokalanaesthetika. Experimentelle Untersuchungen zur Neurotoxizität und Longitudinalausbreitung. Thesis ed. Tübingen; 1997.
28. Hoffmeister B. Morphologic changes of peripheral nerves following intraneural injection of local anaesthetic. *Dtsch zahnaerzl Z* 1991; 46: 828-30.
29. 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.
30. McFarlane D. Paraesthesia following local anaesthetic solution. *Dispatch* 2005; 19:26.
31. Wynn RL, Bergman SA, Meiller TF. Paraesthesia associated with local anesthetics: a perspective on articaine. *General Dentistry* 2003; 51: 498-501.
32. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 2006; 132: 177-85.
33. Sunderland S. Nerve injuries and their repair. A critical appraisal. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991.
34. Hillerup S, Stoltze K. Lingual nerve injury II. Observations on sensory recovery after micro-neurosurgical reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007.
35. Hillerup S, Jensen R. Iatrogen nerveskade opstået ved mandibularanalgesi. *Tandlaegebladet* 2001; 105: 624-31.
36. Pogrel MA. Permanent nerve damage from inferior alveolar nerve blocks – an update to include articaine. *J Calif Dent Assoc* 2007; 35 (4): 271-3.