

Kan softlaser virke regenererende ved nerveskade etter kirurgiske inngrep?

En retrospektiv studie



Prosjektoppgave ved mastergradstudium i odontologi, H-15

Utarbeidet av Marie Skarstein og Brita Hansen

Veileder er Tore Bjørnland

Avdeling for oral kirurgi og oral medisin

Universitetet i Oslo

2020

Innholdsfortegnelse

Introduksjon	3
Teori.....	3
<i>Nervesystemets oppbygning</i>	<i>3</i>
<i>Typer nerveskader</i>	<i>5</i>
<i>Skade av nervus lingualis eller nervus alveolaris inferior.....</i>	<i>6</i>
<i>Symptomer</i>	<i>6</i>
<i>Nerveregenerering.....</i>	<i>6</i>
<i>Hvorfor «permanent» etter seks måneder</i>	<i>7</i>
<i>Hyppigste årsak til skade på nervus alveolaris inferior og nervus lingualis.....</i>	<i>7</i>
<i>Hvor ofte forekommer skade på nervus lingualis og nervus alveolaris inferior.....</i>	<i>7</i>
<i>Hvor mange nerveskader går tilbake av seg selv.....</i>	<i>8</i>
<i>Hva er laser.....</i>	<i>8</i>
<i>Softlaser sin evne til å virke regenererende</i>	<i>9</i>
<i>Softlaserbehandling ved nerveskade</i>	<i>9</i>
Material og metode.....	10
Resultater	14
Diskusjon.....	16
Konklusjon.....	19
Takk.....	19
English summary	19
<i>The study</i>	<i>19</i>
<i>The result.....</i>	<i>20</i>
Litteraturliste.....	20

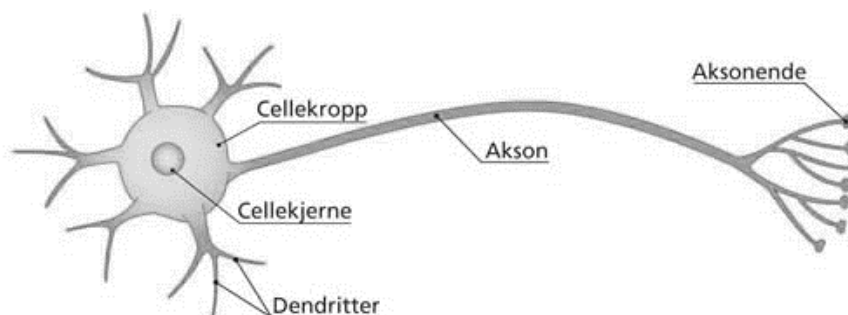
Introduksjon

I denne studien har det blitt undersøkt softlaser sin evne til å virke regenererende ved nerveskade på henholdsvis på nervus lingualis og nervus alveolaris inferior, etter kirurgiske inngrep. Dette anses som en hensiktsmessig studie, da det ukjentlig benyttes softlaser på pasienter med permanent nerveskade ved Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo. Hensikten med studien er å kvalitetssikre behandlingen, samt vurdere om den er hensiktsmessig eller ikke. I tillegg ønsket man å undersøke hvilke pasienter som har nytte av softlaserbehandling, og hvilke pasienter som bør ekskluderes før behandling initieres.

Teori

Nervesystemets oppbygning

Nervesystemet deles opp i to deler, sentralnervesystemet (CNS) og det perifere nervesystem (PNS). CNS består av hjernen og ryggmargen, hvorimot alt perifert for dette omfatter PNS. Nervecellene i PNS består av det sensoriske, det somatiskmotoriske, det autonome og det enteriske system. Det sensoriske systemet sender informasjon tilbake til CNS, det somatiskmotoriske systemet styrer skjelettmuskulaturen. Vi deler det autonome nervesystemet inn i sympatikus og parasympatikus, hvor sympatikus aktiveres ved krisesituasjoner og parasympatikus ved hvile. Det enteriske systemet styrer fordøyelseskanalens funksjoner i samarbeid med det endokrine og det autonome systemet. Det somatiskmotoriske systemet er viljestyrt, mens det autonome og det enteriske systemet er ikke det (Sand, Sjaastad, Haug, & Toverud, 2014, pp. 112-113)

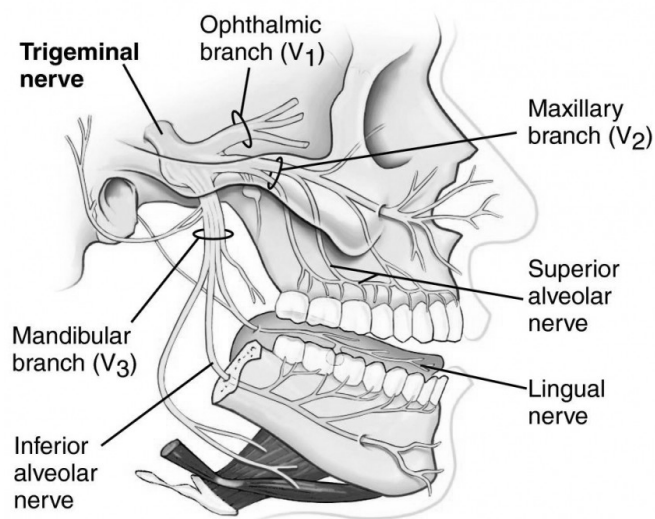


Figur 1. (Webnode., 2017). *Figuren illustrerer oppbygningen av en nervecelle.*

En nervecelle består av en cellekropp med cellekjerne som er omgitt av cytoplasma. Dette kalles perikaryon eller soma. Fra cellekroppen går det utløpere i form av et akson og en eller flere dendritter. Aksonet leder informasjon via aksjonspotensialer, mens dendrittene kan inneholde

sensoriske reseptorer eller danne synapse med andre nevroner. Det vil si at de kan motta eller formidle informasjon. På enden av aksonet finner vi nerveenden og her overføres signalet videre til andre nevroner via transmitterstoffer eller effektororganer. I det perifere nervesystem er alle aksoner omgitt av hjelpeceller, kalt Schwannske celler. Dette er en type gliacelle. De Schwannske cellene står for myeliniseringen av aksonet og dette skjer ved at plasmamembranen til hjelpecellene snøres lagvis rundt. Dermed øker ledningshastigheten. Umyeliniserte nerveceller er omgitt av cytoplasmaet til Schwannske celler, og har en tregere ledningshastighet. Myelinisering foregår også i CNS, ved hjelp av oligodendrocytter (Wheater & Young, 2006, pp. 123, 127)

Perifere nerver kan inneholde en kombinasjon av afferente og efferente nervefibre, som enten er en del av det somatiske eller autonome nervesystem. En perifer nerve består av en eller flere fasikler av nervefibre. Hver fasikkel er omsluttet av et robust lag av kollagent vev og flate epitelceller, kalt perinevriet. Epinevriet binder fasiklene sammen og består av løst kollagent vev. Mellom fasiklene finner man endonevriet, som inneholder løst bindevev og er vaskularisert (Wheater & Young, 2006, p. 136)



Figur 2 (Genk., 2016). *Figuren illustrer nervus trigeminus utløper og deres forløp.*

Nervus alveolaris inferior (NAI) og nervus lingualis (NL) er to grener fra femte hjernenerve, nervus trigeminus. Nervus trigeminus avtrer fra hjernestammen omtrent midt på siden av pons. Den har en stor sensorisk og en mindre motorisk rot. Nerven deler seg i tre: nervus ophthalmicus, nervus maxillaris og nervus mandibularis. NAI og NL forgrener seg fra nervus mandibularis. Nervus mandibularis avgir sine hovedgrener rett nedenfor foramen ovale. Nervus

lingualis er en av disse grenene, den avgår fra bakre hovedstamme og løper i en nedover og fremoverrettet bue. Den forløper via regio sublingualis og passerer nær slimhinnen lingualt for tredje molar i underkjeven, og ender i tungens fremre del. Dette skjer ved at den svinger inn lateralt for tungens fremre del. Den har fire grener: rr. isthmi faucium, rr. ganglionares, n. sublingualis, rr. linguales. NL innnerverer tonsillene, ganebuene, bakre del av underkjevens gingiva, regio sublingualis, gingiva lingualt i underkjeven og slimhinnen på tungens fremre 2/3 med somatisk afferente fibre via sine grener.

Nervus alveolaris inferior er også en av hovedgrenene som avgår fra bakre hovedstamme. Den forløper rett bak NL. Nerven avgir grenen n. mylohyoideus før den går gjennom foramen mandibulae og fortsetter gjennom canalis mandibularis. I kanalen avgår n. mentalis som forløper gjennom foramen mentale og ender i to grener; rr. mentales og rr. labiales inferiores. Plexus dentalis inferior er ett nerveflettverk som innnerverer tennene med støttevev i underkjeven. Plexuset avgår fra hovednerven i canalis mandibularis. NAI og NL består av somatisk afferente fibre. NAI inneholder også somatisk efferente fibre, via nervus mylohyoideus til musculus mylohyoideus og musculus digastricus venter anterior. NAI innnerverer hud på hake, hud og slimhinne på underleppe, tenner med støttevev og gingiva facialt for fronttenner og delvis premolarer i underkjeven, med somatisk afferente fibre.

Da NAI og NL hovedsakelig er somatisk afferente nerver, som formidler informasjon om smerte, temperatur, berøring og proprioceptive impulser fra tyggemusklene, kjeveledd og periodontalligamentet, er det disse funksjonene som vil svekkes ved en eventuell skade på disse nervene. Begge nervene har sine soma i ganglion trigeminale, som ligger plassert i en lomme av dura mater i skallens basis (Risnes, 1990, pp. 24, 26)

Typer nerveskader

H. J. Seddon skrev i 1942 en artikkel der han klassifiserte nerveskader. Dette er en klinisk-patologisk klassifisering. Seddon deler opp nerveskader etter økende alvorlighetsgrad og skiller mellom tre typer: neurapraxia, axonotmesis og neurotmesis. Neuropraxi omfatter kortvarige paralyser, hvor skaden er så kortvarig at det ikke skjer en ekte aksonal regenerering. Skaden er forbigående, det skjer ingen degenerering, man får fullstendig regenerering og taper verken sensorisk eller motorisk funksjon. Ved axonotmesis er bindevevet, som omgir nerven, mer eller mindre intakt, mens de innvendige strukturene, derimot, er ødelagte. I løpet av noen uker kan nye fibre bane vei gjennom arrvevet. Dette kalles regenerering. Regenereringen ved axonotmesis er bedre enn ved neurotmesis, da fibre guides av perinevriet og endonevriet inn i deres gamle kanaler. Neurotmesis er en skade på en nerve som har ført til totalruptur av nerven,

hvor dette medfører fullstendig sensorisk og motorisk paralys. Man vil aldri få tilheling uten kirurgi. Motoriske nevroner har best prognose. Klinisk vil man ikke kunne se forskjell på neurotmesis og axonotmesis (Seddon, 1942, pp. 237-239).

Skade av nervus lingualis eller nervus alveolaris inferior

Nerveskade kan oppstå som følge av at en nerve strekkes, knuses, kuttet, alvorlig inflammasjon eller trykk (Kjølle & Bjørnland, 2013).

Symptomer

Pasienter med nerveskader vil kunne ha en følelse av nummenhet. Nummenhet kan deles inn i anesthesi, parestesi eller dysestesi (Sunderland, 1951, p. 491). Anesthesi er et begrep som innebærer fravær av smerte og berøringssans fra en del av kroppen, der personen er i en bevisst tilstand (Ræder, 2009). Parestesi er en brennende, stikkende eller nummen hudfølelse, som ikke skyldes ytre påvirkning (Langeland, 2009). Dysestesi vil si endret følelse fra huden, som ofte er smertefullt ved lett berøring (Jansen, 2009).

Nerveregenerering

«Regenerasjon er en naturlig fornyelse av tapt eller ødelagt vev. Hos mennesket er regenerasjonsevne begrenset til fornyelse av vev etter naturlig tap av vev, samt etter sykdom, sår og skader» (Fossum, 2009). Mennesket taper celler kontinuerlig, ettersom dette er en naturlig del av vevsomssetningen. Eksempler på dette er epitelceller i tarmen og blodceller. Disse cellene erstattes kontinuerlig via proliferering og differensiering av stamceller. Enkelte vev har begrenset evne til å regenerere. Muskelvev og nervevev inneholder celler som normalt sett ikke dannes på nytt, hvis de dør. Aksonene til nevronene kan regenereres hvis skaden ikke sitter for nært perikaryon (Fossum, 2009).

Ved skade på perifere nervefibre, oppstår det flere degenerative forandringer. For at man skal kunne få en regenerering etter en degenerering, er man avhengig av at cellelegemet ikke er skadet. Den delen av aksonet som er plassert distalt for cellelegemet etter skaden, ødelegges fullstendig. De Schwannske cellene overlever. Den delen som ligger proksimalt for skaden, det vil si den delen av aksonet som utløper fra soma, vil gjennomgå karakteristiske endringer.

I det distale segmentet vil degenereringen bestå av fragmentering av aksonet og oppløsning av myelinet, restene fagocytteres av makrofager. Cytoplasmaet til de Schwannske cellene blir igjen og danner ett rør. Dette virker som en slags guide for regenerasjon. Ved brudd på aksonets

kontinuitet, vil de to endene trekkes fra hverandre. Innebygde prosesser sørger for at endene lukkes, slik at cytolplasmaet ikke kommer i direkte kontakt med omliggende vev. Schwahnske celler og bindevevsceller vil vandre inn i lesjonen og gjenopprette nervens kontinuitet. Dette avhenger av at avstanden er kort nok. Det skjer degenerative prosesser i cellelegemet inntil den regenererende prosessen initieres, hvor det forutsettes at cellelegemet har overlevd de degenererende prosessene. Den regenererende prosessen innebærer en knoppskyting fra enden på det proksimale segmentet til røret som gjenstår etter degenerering av det distale segmentet. Dette avhenger av filopodier som danner et vekstsentrum, hvor det dannes tynne fibre. Fibrene strekker seg inn i «det perifere røret». Det skilles ut en rekke vekstfaktorer som er avgjørende for den regenerative prosessen. Aksonet vokser ca. 1-2 millimeter per døgn. Til slutt vil aksonet forbindes med endeorganet, men det er ikke sikkert at alle fibrene når fram. Dette forklarer hvorfor man ikke alltid får gjenoppretelse av normal funksjon ved terminal knoppskyting.

Kollateral knoppskyting er et fenomen som oppstår ved delvis avkutting av en nerve. Prosessen innebærer at de gjenværende fibrene vil sende ut kollateraler som forsøker å overta de tapte fibrenes posisjoner. Kollateral knoppskyting kan lykkes hvis omfanget på skaden ikke er for stor (Geneser, 1990, pp. 13-14). Hvor vellykket en regenerasjon blir, avhenger av skadens omfang og årsaken (Brodal, 2013, p. 236).

Hvorfor «permanent» etter seks måneder

Man har sett at det vil kunne skje regenerering de første tre til fire månedene etter nerveskade. Etter seks måneder er den regenererende evnen minimal. Samme studie viser at tilhelingen er dårligere etter fylte 30 år (Kjølle & Bjørnland, 2013, pp. 411-417).

Hyppigste årsak til skade på nervus alveolaris inferior og nervus lingualis

Den vanligste årsaken til nerveskade på NAI og NL er traumatisk kirurgi av tredje molar. En studie fra 2007 viste at dette var årsaken i 52% av tilfellene. Andre etiologiske faktorer er injeksjon av lokalanestesi (12,3%), ortognatkirurgi (12,3%) og implantatkirurgi (11,0%). Det er nervus alveolaris inferior som oftest affiseres, i 64,4% av tilfellene (Tay & Zuniga, 2007, pp. 922-927).

Hvor ofte forekommer skade på nervus lingualis og nervus alveolaris inferior

I 2013 ble det publisert Universitetet i Oslo en artikkel, hvor hvor man undersøkte risikoen for neurosensorisk dysfunksjon etter ekstraksjon av tredje molar i underkjeven. Studien viste at 0,8% fikk skade på NAI, 0,2% opplevde kun skade på NL, mens 0,1% fikk skade på begge

nerver. Nerveskade i denne studien ble definert som anestesi, parestesi eller dysetesi postoperativt (Kjølle & Bjørnland, 2013, pp. 411-417). Andre studier, som har sett på det samme, har noe avvikende resultater. Fra 0,4% (Sisk, Hammer, Shelton, & Joy, 1986, pp. 855-859) til 8,4% (Lopes, Mumanya, Feinmann, & Harris, 1995, pp. 33-35) og ingen skade (Chiapasco, De Cicco, & Marrone, 1993, pp. 412-420) til 23% (Middlehurst, Barker, & Rood, 1988, pp. 474-476)

Hvor mange nerveskader går tilbake av seg selv

Ifølge studie utført av CC Alling, går 87% av skade på NL og 96% av skade på NAI spontant tilbake av seg selv etter 4-8 uker (Alling, 1986, pp. 454-457). Tidligere studier har vist at den spontane tilhelingen ikke påvirkes av kjønn, men at den derimot kan påvirkes noe av alder (Hillerup, 2008, pp. 884-889).

Hva er laser

Laser er en forkortelse for Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation. Laser er en lyskilde som emitterer elektromagnetisk stråling med én bestemt bølgelengde innenfor spekteret synlig lys og infrarød stråling. Dette skiller seg fra andre lyskilder som emitterer et større spektrum av ulike bølgelengder, det vil si at laser er monokromatisk. Laser har ingen divergens og er koherent. At stråling er koherent, vil si at strålebølgens front har samme mønster som resten av bølgen. Ulike lasertyper har svært mange ulike bruksområder. Det brukes i industri, kan kutte og brenne, benyttes i printere, CD-spillere osv. Det finnes medisinske lasere som kan brukes til både behandling og diagnostikk. Disse brukes både innen medisin og odontologi. Av lasere som brukes til behandling, har vi i hovedsak to typer.

Det finnes sterke kirurgiske lasere som baserer seg på at laserlyset absorberes og omdannes til varme. Denne type laser kan for eksempel kutte eller koagulere et vev. Et eksempel på en kirurgisk laser er CO₂-laser, som blant annet anvendes som et alternativ til skalpell.

Den andre typen medisinsk laser baserer seg på det fotobiologiske prinsippet, der behandling med en svak laser, Low Level Laser Therapy, stimulerer ulike celledfunksjoner. Den biologiske effekten baseres ikke på varmeutvikling, men på fotokjemiske reaksjoner i cellene som påvirkes. Dette kalles også en bløtvevslaser. Det er fra produsentens side foreslått en rekke bruksområder for bløtvevslasere: nerveskader, hevelse, ødem, smerter, trigeminus neuralgi, ulcere, og tilstander som reumatisme og ulike hudtilstander, med varierende evidens.

Laserbehandling har få bivirkninger, og det er i all hovedsak regnet som en trygg behandling. Laser er elektromagnetisk stråling, og har ikke potensiale til å ionisere atomer. Laser vil dermed

ikke føre til skader på DNA eller gi malignitet. Produsenten oppgir at en smertereaksjon kan oppstå etter behandling, som følge av at en kronisk tilstand endrer seg. Produsenten oppgir også at øyeskade er en mulig risikofaktor når man anvender laserterapi. Dette er knyttet til sterkere lasere enn softlaser, og det anvendes beskyttelsesbriller. Ved softlaserbehandling beskytter blunkerefleksjonen og lukking av øynene mot laseren. Beskyttelsesbriller er derfor ikke nødvendig, men brukes allikevel ofte for å minimere mulig risiko (Arctander, Bjørnland, & Haanæs, 1991; Hode, 2008).

Softlaser sin evne til å virke regenererende

Under regenerering skjer knoppskyting, elongering og modning. I denne prosessen har ulike proteiner som assosieres med vekst, Growth Associated Protein (GAP), vist seg å være av betydning (Aigner & Caroni, 1993; Skene et al., 1986). GAP 43 virker å være særlig interessant. Dette proteinet uttrykkes vanligvis i lave konsentrasjoner i det perifere nervesystemet (Del Fiacco, Quartu, Priestley, Setzu, & Lai, 1994; Woolf et al., 1990). I CNS er det sjeldent regenerering, men i enkelte områder, som for eksempel i det limbiske system, ser man regenerering av CNS. Disse områdene inneholder høye konsentrasjoner av GAP 43, og det kan dermed knyttes en mulig sammenheng mellom et nervevevs evne til regenerering og konsentrasjonen av GAP 43 i vevet (Benowitz & Routtenberg, 1987). I tillegg avhenger regenerering i nervevev av nevrotrope faktorer som skiller ut av Schwannske celler. Dette er viktig i dannelsen av rørene som nervecellen skal vokse inn i. Av disse faktorene viser Nerve Growth Factor (NGF) seg å være viktig (Fahnestock, 1991). Det er også holdepunkter for å tro at makrofager også spiller en rolle i denne prosessen (Brown, Perry, Lunn, Gordon, & Heumann, 1991). En teori om softlasers virkningsmekanisme er at den kan stimulere til økte nivåer av henholdsvis GAP 43 og NGF, men dette må undersøkes videre (Khullar, 1997). Nyere studier antyder at det er mitokondriene i cellene som absorberer laserstrålene. Dette fører til kjemiske endringer i cellene via hemming av frie oksygenradikaler og økt produksjon av adenosintrifosfat. Det er usikkerhet knyttet til den spesifikke mekanismen som øker regenerasjon, og det er mulig at disse kjemiske endringene spiller en rolle her (Aigner & Caroni, 1993).

Softlaserbehandling ved nerveskade

Ved å undersøke effekten av softlaserbehandling for å oppnå nervegenerering på mus med axonotmesis, fant man at mus som mottok laser, fikk akselerert tilheling etter 21 dager. Inntil 21 dager var det ingen forskjell mellom mus som mottok laser og kontrollgruppen. Skaden var

på isjiasnerven, og nervefunksjon ble mål ut ifra «sciatic functional index» (Khullar, Brodin, Messelt, & Haanæs, 1995, pp. 299-305).

En pilotstudie utført ved Det odontologiske fakultet undersøkte effekten av Low Level Laser Therapy ved skade av nervus alveolaris inferior og nervus lingualis. For de fleste av pasientene som ble inkludert i studien, var det mer enn tre måneder fra skade til behandlingstidspunkt. Studien viste at sensitiviteten økte med mellom 40 og 90% etter mellom fem og tjuetre behandlinger. Pasientene rapporterte likevel nedsatt sensitivitet fra den skadede siden, sammenlignet med motsatt side. Tilhelingen hos enkelte pasienter var hurtig, mens hos andre var den tregere. Tidligere studier konkluderte med at variasjonen skyldes hvor alvorlig skaden var, dose, varighet på symptomer og alder (E.D. Midamba & H.R. Haanæs, 1993, pp. 89-94).

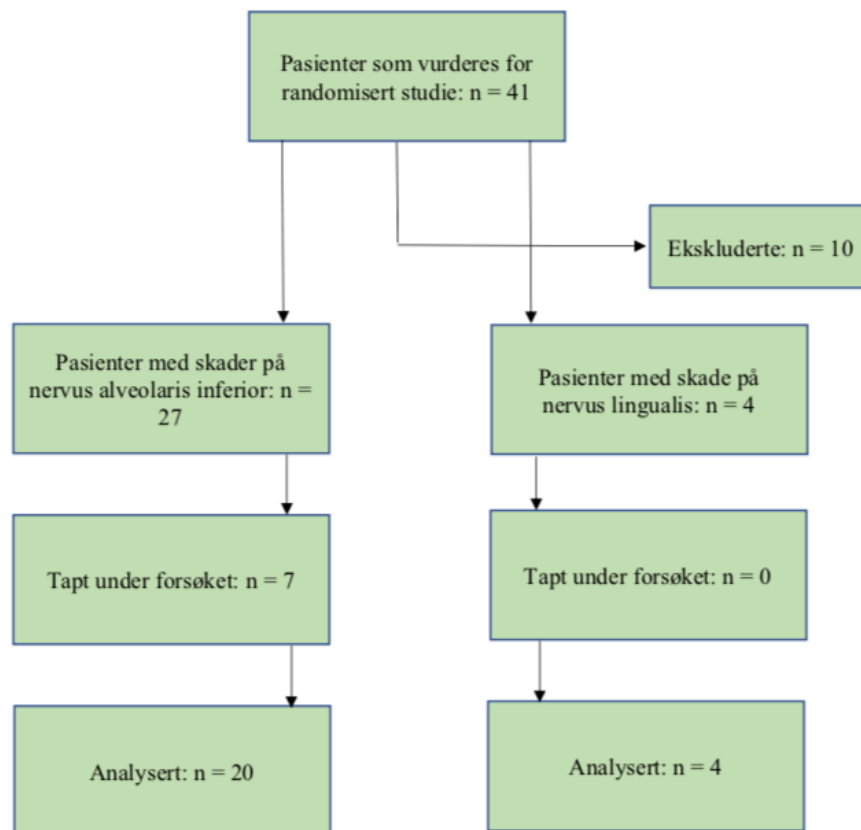
I en annen studie, utført ved Avdeling for oral medisin og oral kirurgi ved Det odontologiske fakultet i Oslo, ble det undersøkt om softlaser akselererer regenerering av perifere nerver hos mennesker. Resultatet av studien viste en forbedring på mellom 40 og 80% etter 10 behandlinger, og mellom 60 og 90% etter 20 behandlinger. Dette var pasienter som hadde hatt symptomer i mer enn ett år. Studien inkluderte 40 pasienter, hvor alle rapporterte at de var fornøyd med effektiviteten ved behandlingen post-LLLT (E.D. Midamba & H.R. Haanæs, 1993, pp. 125-129).

I 1996 ble det gjort en dobbel klinisk studie hvor man undersøkte effekten av softlaserbehandling av trykk- og temperaturpersepsjon etter langtstående (> 6 måneder) postkirurgisk skade på nervus alveolaris inferior. Studien inneholdt 13 pasienter, fordelt på to grupper. Den ene gruppen mottok ekte LLL, mens den andre mottok placebo LLL. Skadeårsakene var kirurgisk fjerning av visdomstenner, fraktur av mandibelen og mandibular sagittal split osteotomi. Studien konkluderte med at LLL kan forbedre mekanoreseptorpersepsjon etter langtstående IAN-skade. Man så ingen signifikant forbedring av termalsensitivitet for noen av gruppene (Khullar, Brodin, Barkvoll, & Haanæs, 1996, pp. 2-7).

Material og metode

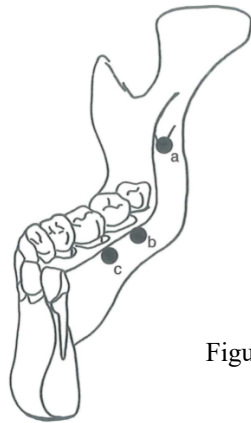
I denne studien har det blitt undersøkt hvilken effekt softlaser har på nerveskader, henholdsvis skade på nervus lingualis (NL) og nervus alveolaris inferior (NAI). Årsaken til skade av NAI hos pasientene i vår studie er anestesi, tannekstraksjon, implantatinnsetting, ortognatkirurgi, biopsitaking og rotspissamputasjon. Skade av NL oppstod som følge av ekstraksjon av tredje molar i underkjeven. Tidligere ble softlaserbehandling ved Avdeling for oral kirurgi og oral medisin ved UiO gjort av spesialistkandidater på avdelingen. Senere ble oppgaven overtatt av

operasjonssykepleier Else Harder. Hun har gjennomført behandlingen av alle pasientene i populasjonen for denne undersøkelsen. Pasientene som mottok behandling betalte behandlingen selv, med et honorar på 120 NOK per behandling. Det er ingen HELFO-rettigheter knyttet til denne typen behandling. Pasientene hadde heller ikke rett til reisegodtgjørelse.

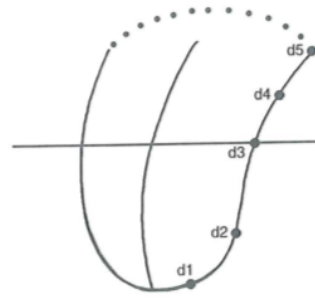


Figur 3. Flytskjemaet over studiens utvalg viser antall ekskluderte, andel analyserte med skade på nervus alveolaris inferior, andel inkluderte pasienter med skade på nervus lingualis og antall som gikk tapt under forsøket.

Behandlingen består av to ulike behandlingsformer: en for behandling av skade på nervus lingualis og en for skade på nervus alveolaris inferior. Prosedyre for nervus lingualis er å benytte softlaser på punkter med stor og liten probe. Liten probe med 1 joule rettes mot tre punkter på mandibelens mediale del, henholdsvis punkt a, b og c (se figur 4a og 4b). Deretter ble det benyttet stor probe med 3 joule. Den ble brukt to ganger på hvert punkt, hvor man siktet på fem punkter på tungens laterale del. Dette ses som punkt d1, d2, d3, d4 og d5 på figur 4b. Prosedyren ble gjentatt ved hvert besøk på samme side som skaden befant seg.



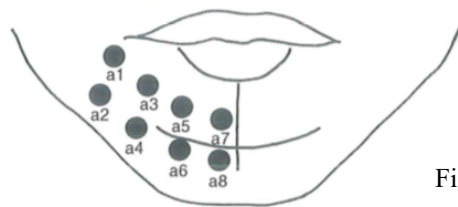
Figur 4a



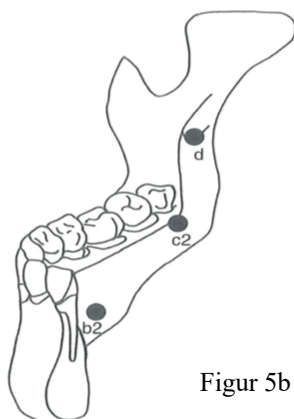
Figur 4b

(Avdeling for oral kirurgi og oral medisin ved Det odontologiske fakultet, 2019). *Figur 4a og 4b illustrerer de punkter proben rettes mot ved behandling av skade på nervus lingualis.*

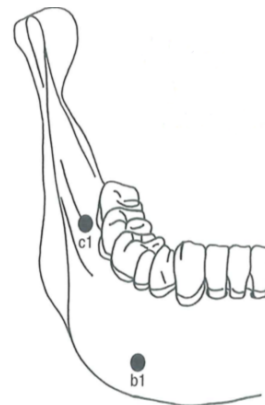
Ved skade på nervus alveolaris inferior ble det bestrålt både ekstraoralt og intraoralt. Ekstraoralt ble det bestrålt fra nedre området av sulcus nasolabialis mot haken. Det ble bestrålt mot åtte punkter, markert med a1-a8 på figur 5a. Det ble benyttet stor probe med en energi på 3 Joule i to omganger. Intraoralt ble mandibelens ytter- og innside bestrålt med liten probe med en stråleintensitet på 1 Joule. Yttersiden ble bestrålt fem ganger, på punktene b1 og c1 (se figur 5c). Punktene b2, c2 og d på mandibelens innside ble bestrålt fem ganger (se figur 5b).



Figur 5a



Figur 5b



Figur 5c

(Avdeling for oral kirurgi og oral medisin ved Det odontologiske fakultet, 2019). *Figur 5a-c illustrerer hvilke punkter softlaserproben skal rettes mot ved behandling av skade på nervus alveolaris inferior.*

Det ble presentert et materiale på totalt 41 pasienter, av disse ble 24 inkludert, 10 ekskludert og 7 pasienter fullførte ikke behandlingen. Pasientutvalget er både henviste pasienter og pasienter

som har fått utført kirurgiske inngrep ved Det odontologiske fakultet. Inklusjonskriteriene var pasienter med skade på NL og NAI som hadde gjennomgått seks eller flere behandlinger med softlaser, hvor det hadde gått 6 måneder eller mer fra skade til behandlingsstart. Eksklusjonskriteriene var skade av nerver som ikke omfatter NL og NAI, og pasienter som mottok fem eller færre behandlinger. Skade oppstod mindre enn 6 måneder før behandlingen ble satt i gang, og pasienter med språkproblemer som ikke forstod VAS-skalaen ble også ekskludert. For å vurdere skade og bedring av skade benyttet man en Visual Analogue Scale (VAS), som er en 10 centimeter lang skala der 0 angir ingen plager, mens 10 betyr at pasienten har betydelige plager. Alle pasientene fikk en innføring i hvordan VAS-skalaen fungerer.

	NAI	NL	NAI og NL
<i>Antall pasienter</i>	20	4	24
<i>Kvinner</i>	16	3	19
<i>Menn</i>	4	1	5
<i>Alder gjennomsnitt</i>	50,9	33,3	48,0
<i>Baseline VAS gjennomsnitt</i>	6,1	6,2	6,1
<i>Tid fra skade til behandling, gjennomsnitt</i>	22,8 mnd.	19,8 mnd.	22,3 mnd.

Tabell 1. Tabellen viser utvalgets fordeling av kjønn, alder, baseline VAS gjennomsnitt og tid fra skade til behandling for de ulike gruppene og samlet.

Pasientgruppen bestod av kvinner og menn i alderen 20-74 år, hvor 19 var kvinner og fem var menn. Gruppen hadde ett aldersgjennomsnitt på 48,0 år, baseline VAS-gjennomsnitt var 6,1 og tid fra skade til behandling var i gjennomsnitt 22,3 måneder. Gruppen med skade på nervus lingualis bestod av fire pasienter, hvorav tre var kvinner og en var mann. Gruppen hadde et aldersgjennomsnitt på 33,3 år og baseline VAS-gjennomsnitt på 6,2. Gjennomsnittlig tid fra skade til behandling var 19,8 måneder. Gruppen med skade på nervus alveolaris inferior bestod av totalt 20, hvor 16 var kvinner og fire var menn. Aldersgjennomsnittet var 50,9 år, baseline VAS-gjennomsnitt var 6,1 og gjennomsnittlig tid fra skade til behandling var 22,8 måneder. Laseren som ble benyttet i dette forsøket er en Medical Intelligent Diode (MID-laser). Dette er en halvledende diodelaser. MID-laseren er produsert og utviklet i Stockholm av Irradia AB. Laseren består av en baseenhet som styrer og driver den håndholdte laserproben. Laseren ved

Det odontologiske fakultet i Oslo har prober med bølgelengde på 650 og 904 nanometer. Det er proben med bølgelengde på 904 nanometer som har blitt brukt i forsøket. Produsenten av MID-laseren har oppgitt at den er fra 2005, og leverandøren antar at den har mange leveår igjen. Laseren leases av Irriadia AB, og kalibreres og mottar service jevnlig.

Dette er en retrospektiv studie. Det har blitt brukt IBM SPSS Statistics 25. I SPSS ble det kjørt analyser av de innhentede data. For å undersøke om det var signifikant forskjell mellom VAS baseline og VAS slutt, ble det benyttet en non-parametrisk test av typen Wilcoxon test. Grunnen til at denne testen ble benyttet, er at utvalget ikke er normalfordelt.

Det ble undersøkt korrelasjoner mellom endring i VAS og alder, endring i VAS og tid i måneder fra skade til behandling, endring i VAS og kjønn, endring i VAS og antall behandlinger og endring i VAS og type nerve som er skadet.

Resultater

For å undersøke om det er signifikant forskjell mellom VAS baseline og VAS slutt, ble det gjort en Wilcoxon-test (tabell 2a og 2b). Testen viser at det er en signifikant forskjell mellom de to gruppene, $p=0,005$. Videre viser testen at det er en forskjell i retning av at VAS baseline er høyere enn VAS slutt. Vi ser også at 62,5% oppnår bedring, 12,5% opplever ingen endring og hos 25,0% oppstår det forverring. Dersom vi tar høyde for at forverring er en negativ endring på minimum 1 VAS, er prosentandelen som blir verre 8,3%. De med ingen endring utgjør da 29,1%. Hvis vi samtidig setter samme kriteriet for de som har blitt bedre med minimum 1 VAS, utgjør dette 45,8% av utvalget. Da blir den samlede prosentandelen med ingen effekt 45,8%.

Ranks

		N	Mean rank	Sum of ranks
VAS slutt – VAS baseline	Negative ranks	15 ^a	13,03	195,5
	Positive ranks	6 ^b	5,92	35,5
	Ties	3 ^c		
	Total	24		

a. VAS slutt < VAS baseline

b. VAS slutt > VAS baseline

c. VAS slutt = VAS baseline

Tabell 2a.

Teststatistikk

VAS-slutt – VAS baseline	
Z	-2,781 ^b
Asymp. Seg (2-talled)	,005

a. Wilcoxon signed ranks test

b. Based on positive ranks

Tabell 2b. Tabell 2a og 2b viser resultatet av Wilcoxon test. Av tallene ser vi at det er signifikant forskjell mellom VAS baseline og VAS slutt.

Det ble gjort tester av ulike korrelasjoner. Analyse av korrelasjon mellom alder og endring av VAS ga et statistisk signifikant resultat, da p-verdien er på 0,032.

Vi ønsket å teste hypotesen om at endring av VAS er forskjellig mellom kvinner og menn. De statistiske analysene viser ingen forskjell mellom kjønn og endring av VAS, da p-verdien for denne hypotesen er større enn 0,05 ($p = 0,43$).

Korrelasjon mellom endring i VAS og antall behandlinger med LLL ga en p-verdi på 0,58. Det er derfor ikke en statistisk signifikant sammenheng mellom antall behandlinger og endring av VAS. Korrelasjonen mellom disse variablene er altså svært svak.

Vår studie viser at det er ingen korrelasjon mellom endring i VAS og tiden det tok mellom skade til pasienten startet opp behandling. P-verdien er 0,90.

Studien viser en statistisk signifikant sammenheng mellom endring av VAS og hvilken nerve som er affisert (NAI, NL). P-verdien er på 0,03. 100% av de som fikk skade av nervus lingualis opplevde bedring med behandling av softlaser. Gjennomsnittlig endring i VAS for disse er 2,9. Ved softlaserbehandling etter skade på nervus alveolaris inferior, opplevde 37% en bedring på minimum 1 VAS. Gjennomsnittlig endring i VAS for denne gruppen er 0,96.

Tre av pasientene i studien var under 30 år. Alle disse hadde positiv effekt av softlaserbehandlingen. Kjølle og Bjørnland utførte en studie i 2013 hvor de fant indikasjon for at regenerering av nervus alveolaris inferior forekommer hurtigere og mer fullstendig hos pasienter under 30 år etter ekstraksjon av tredje molar i underkjeven (Kjølle & Bjørnland, 2013). Allikevel hadde pasientene som fikk softlaserbehandling i vår studie permanent nerveskade, da tid mellom skade og behandlingstidspunkt var mer enn seks måneder. En hypotese vil derfor være om softlaser gir bedre effekt hos pasienter under 30 år. Pasientene som hadde best effekt var K41, K52, M74, K24. Ut ifra denne studien ser det ikke ut til at alder påvirker softlaser sin evne til å påvirke regenerering. Da utvalget blant pasienter under 30 år er lite, kan man ikke si sikkert at de ikke har bedre effekt av behandlingen. Studien viser at

pasienter med høy alder har hatt god effekt av softlaser, dermed har vi ikke holdepunkter for å sette en øvre aldersgrense for behandling. Videre kan man se at flere kvinner enn menn hadde størst effekt av behandlingen. Da majoriteten av pasientene i studien var kvinner, kan man heller ikke vite om kjønn påvirker effekten av softlaser.

Pasientene som hadde effekt av behandlingen oppnådde hovedsakelig en reduksjon av sine plager. Av de 45,8% som opplevde bedring, ble 3 av pasientene fri for plager. Ingen plager defineres som en VAS-slutt på < 1 VAS.

Diskusjon

Det er statistisk signifikant forskjell mellom VAS baseline og VAS slutt, i retning av at VAS baseline har høyere verdi enn VAS slutt. Det tilsier at det er en effekt av softlaserbehandling ved nerveskader av NL og NAI. Effekten synes likevel å være svært usikker, da 9 av 24 testpersoner fikk ingen effekt eller forverring. Undersøkelsen viste at det er svært liten grad av forverring, fra -0,1 til -1,2 VAS. Det betyr at de som har oppgitt at de har blitt verre, adderes sammen med de som har manglende effekt. VAS-skalaen er en 10 cm rett linje, der pasienten markerer en strek ved den VAS-verdi den har ved behandlingstidspunktet. For eksempel vil en endring i VAS på -0,1 tilsa 1 mm forskjell på linjen. I praksis anses det som ingen endring. De som derimot oppgir endringer over 1 VAS, det vil si 1 cm på den stiplede linjen, antas å ha blitt verre. Dette gjelder derimot kun 2 av dem som fikk softlaserbehandling, med en forverring på 1,2 og 1,2 VAS.

VAS-skala er en subjektiv skala, der pasienten rangerer sine subjektive plager på en skala fra 0 til 10. Denne måten å måle behandlingseffekten på, viser seg å ha flere svakheter. Det blir kun målt pasientens subjektive opplevelse av behandlingen. Dette kan være problematisk da pasienten kan være påvirket av placeboeffekter, dagsform og vil kunne variere veldig mellom ulike typer mennesker. Det er imidlertid vanskelig å måle den objektive regenerative evnen til softlaserbehandling. Vi vet heller ikke hvor omfattende nerveskadene til de ulike pasientene var. Klinisk kan vi ikke skille mellom neuromesis og axonmesis. Pasienter med neuromesis vil man anta har bedre effekt av softlaserbehandling enn pasienter med axonmesis. Da vi ikke vet hvilken type nerveskade en pasient har, vil det være vanskelig å kunne selektere vekk pasienter som uansett ikke vil ha effekt av behandlingen. Det er derfor vanskelig å si hvilke typer, og hvor omfattende en nerveskade kan være, for at softlaserbehandling skal kunne gi en tilfredsstillende effekt.

En forbedring av studien ville være å ha en kontrollgruppe som fikk en fiktiv laserbehandling. Dette ville kunne justert for placeboeffekter, og gitt et bedre bilde på objektiv effekt av

softlaserbehandling. Å utføre en slik studie har etiske utfordringer. Pasientene som mottok behandlingen kom i mange tilfeller langveis fra. Behandlingen krever mange besøk, og alle pasientene har selv betalt for softlaserbehandlingen, samt reiseutgifter. Dersom noen av disse skulle fått placebobehandling, måtte pasientenes utgifter blitt dekket. Det var det ikke budsjett til i denne studentoppgaven. Dersom man skulle undersøkt effekten av denne behandlingsformen nærmere, bør det være en kontrollgruppe, randomisering, et større utvalg og mindre skjevfordelte grupper. I 1997 gjorde Khullar en doktoravhandling hvor hun undersøkte softlaser sin effekt på reinnervasjon etter nerveskade. Avhandlingen er basert på fem studier, hvor to av disse var dobbeltblinde studier utført på mennesker. I den første studien var det et utvalg på 13 pasienter, hvor seks fikk laser og syv fikk placebo. Studien konkluderte med en signifikant bedring ved sensorisk testing av mekanoreseptorer på huden. Det ble derimot ingen bedring av termoreseptorer i forhold til kulde. I denne studien ble det benyttet en laser på 820 nm, mens det i vår studie ble benyttet en laser med 904 nm (Khullar et al., 1996). I den andre studien så Khullar og medarbeider på pasienter med nevrosensorisk dysfunksjon etter sagittal split ramus osteotomi. Hun benyttet VAS-skala som mål på mulig effekt. Etter 20 fullførte behandlinger med LLL, viste gruppen som fikk ekte behandling en signifikant forbedret nevrosensorisk dysfunksjon både på hake og leppe. Derimot var ikke den objektive målingen av belastningssensitivitet signifikant forbedret (Kjølle & Bjørnland, 2013).

Det er på forhånd vanskelig å si hvilke pasienter som kan ha god nytte av softlaserbehandling. Vi ser at det er flere som blir bedre av behandlingen, og derfor kan man kanskje rettferdiggjøre igangsetting av behandling. Man kan ikke utelukke at et positivt behandlingsresultat skyldes placeboeffekt. Likevel er det pasientens subjektive plager vi behandler, og da kan det være verdt å behandle, selv om effekten skyldes placebo. Før man initierer behandling med softlaser, bør pasienten informeres om at behandlingen kan ha effekt, men at det er ingen garanti for dette. Softlaserbehandling anses som en trygg behandling med få eller ingen bivirkninger. Denne studien viser også at det er få personer som blir noe særlig verre av behandlingen. Pasientene bør likevel bli informert om mulig risiko for forverring eller endring av symptomer.

Vi ser tilsynelatende ingen forskjell mellom seks og 20 behandlinger, og derfor er det interessant å undersøke om seks behandlinger eller færre er tilstrekkelig for et tilfredsstillende resultat. Dette vil kunne spare pasienten for både kostnad og tid. Likevel viser flere av pasientene i denne studien forbedring i VAS utover sju behandling. Vi kan derfor ikke si at seks behandlinger er tilstrekkelig. Det kunne vært interessant å undersøke pasientgruppen et år etter siste behandling for å undersøke om LLL gir varige resultater, eventuelt ytterligere forbedring da nevroregenerasjon er en tidkrevende prosess.

Denne studien viser at det ikke har noe å si når behandlingen starter. Derfor er det pasientens symptomer, plager og ønsker som avgjør om og når pasienten skal behandles. Det vil si at pasienter som starter behandling med LLL lenge etter permanent skade på NAI eller NL, ikke nødvendigvis vil ha dårligere effekt av behandling. Årsaken til dette resultatet kan være at utvalget er selektert ut fra en minstetid fra skade til behandling på seks måneder. Ved seks måneder er det liten sjans for regenerering. Skaden anses for å være permanent etter syv til ni måneder (Kjølle & Bjørnland, 2013). Derfor er det sannsynligvis ikke pasienter i denne studien som har nerveskader som tilheler av seg selv. Det er kun en pasient som har fått initiert behandling kun seks måneder etter skade, hos resten av pasientutvalget er det syv måneder eller mer. Pasienten som fikk behandling seks måneder etter skade hadde ingen effekt. Derfor har ikke denne pasienten oppnådd spontan regenerering, selv om sjansen for dette teoretisk sett er tilstede.

Man kan si at sjansen for korrelasjoner øker med utvalgets størrelse. Utvalget i denne studien er trolig for lavt til å gi sikre korrelasjoner. Manglende korrelasjoner kan også skyldes skjevfordeling av utvalget. Det er betydelig flere kvinner enn menn i studien.

Det som kan forklare manglende korrelasjon mellom endring av VAS og kjønn, kan være en skjevfordeling med fem menn mot 19 kvinner i denne studien. Siden utvalget er lite og skjevt fordelt, kan vi ikke med sikkerhet si om effekten av behandlingen er forskjellig mellom kvinner og menn. En studie fra 2013, utført av Kjølle og Bjørnland, viste at prevalensen av nerveskade ved fjerning av tredje molar, der radiologiske funn med nær relasjon til NAI var tilstede, var høyere hos kvinner enn hos menn. Dette funnet var dog ikke statistisk signifikant, men kan antyde at flere kvinner enn menn får nerveskader (Kjølle & Bjørnland, 2013). Det kan forklare at flere kvinner enn menn er aktuelle for softlaserbehandling og en mulig forklaring på skjevfordeling av kjønn i denne studien.

Det har blitt undersøkt fellestrekk blant pasientene som fikk en forverring eller ingen forbedring av softlaserbehandling. Det ble ikke funnet noen anamnesticke fellestrekk eller andre faktorer som kan forklare manglende effekt. Anamnesticke opplysninger som ble undersøkt er medikamenter, sykdommer og bruk av tobakk og andre rusmidler. Det kan ikke utelukkes at den manglende effekten skyldes ulike typer nerveskader, da nerveskader inndeles i ulike alvorlighetsgrader jfr. Seddons klassifikasjon. Ved totalruptur av nerven, neurotmesis, vil ikke nerven regenerere uten kirurgisk behandling. En teori på manglende effekt av softlaserbehandling, kan være at disse pasientene hadde neurotmesis.

Alle pasientene som mottok softlaserbehandling grunnet skade av nervus lingualis fikk en positiv endring i VAS, med en gjennomsnittlig forbedring på 2,9. En bedring hos fire pasienter

er likevel ikke nok til å kunne konkludere med at effekten av softlaser generelt er god for denne pasientgruppen. Ved et større utvalg ville man kunne fått mer sikre data.

Konklusjon

I denne studien fremkommer det at mange pasienter kan ha god effekt av softlaserbehandling etter permanent skade av nervus lingualis og nervus alveolaris inferior. 45,8% av pasientgruppen opplevde merkbar forbedring etter behandling. På den andre siden er andelen pasienter som ikke opplever effekt av behandlingen like stor som pasientgruppen som opplevde forbedring, og en mindre andel på 8,4% opplevde en liten forverring. Studien konkluderer med at dersom man har fått en permanent nerveskade, kan det være verdt å forsøke softlaserbehandling. Behandlingen er ansett som trygg, og faren for forverring er liten. Pasientene bør likevel informeres om at man ikke kan garantere for resultatet, da man ikke finner sikre holdepunkter for å si hvilke pasientgrupper som opplever best effekt. Det kreves ytterligere studier for å undersøke hvilke grupper som har best effekt av behandlingen, og om effekten man ser av softlaser skyldes placebo eller ikke.

Takk

Vi vil rette en stor takk til vår veileder, professor Tore Bjørnland. Videre vil vi takke operasjonssykepleier Else Harder for innhenting av data, og god hjelp underveis.

English summary

The study

In this study, the effect of using low-level laser therapy on a group of patients, with neurosensory dysfunctionality after surgical procedures, was investigated. The group of patients had injuries of the inferior alveolar nerve or the lingual nerve. The group consisted of 24 patients from 20 to 74 years of age.

The treatment was started at least six months after the injury occurred, as nerve damages after this period of time is considered permanent.

The result

The study concludes that the treatment had a positive effect on 45.8% of the patients in the group. Effect is here defined as a subjective improvement of a minimum of 1, on a VAS scale from 1 to 10. The study also showed that patients with injuries of the lingual nerve, experienced the best effect of the treatment. In addition, 45.8% of the patients experienced no change, ie a change of +/- 1 VAS. Only two of the patients experienced a slight deterioration.

Litteraturliste

- Aigner, L., & Caroni, P. (1993). Depletion of 43-kD growth-associated protein in primary sensory neurons leads to diminished formation and spreading of growth cones. *Journal of Cell Biology*, 123(2), 417-429. doi:10.1083/jcb.123.2.417
- Alling, C. C., 3rd. (1986). Dysesthesia of the lingual and inferior alveolar nerves following third molar surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(6), 454-457. doi:10.1016/s0278-2391(86)80010-6
- Arctander, K. H., Bjørnland, T., & Haanæs, H. R. (1991). [Laser therapy in dental practice. What is laser?]. *Norske Tannlaegeforenings Tidende*, 101(3), 78-80.
- Benowitz, L. I., & Routtenberg, A. (1987). A membrane phosphoprotein associated with neural development, axonal regeneration, phospholipid metabolism and synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences*(10), 527-532.
- Brodal, P. (2013). *Sentralnervesystemet* (5. utg. ed.). Oslo: Universitetsforl.
- Brown, M. C., Perry, V. H., Lunn, E. R., Gordon, S., & Heumann, R. (1991). Macrophage dependence of peripheral sensory nerve regeneration: possible involvement of nerve growth factor. *Neuron*, 6(3), 359-370. doi:10.1016/0896-6273(91)90245-u
- Chiapasco, M., De Cicco, L., & Marrone, G. (1993). Side effects and complications associated with third molar surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 76(4), 412-420. doi:10.1016/0030-4220(93)90005-o
- Del Fiacco, M., Quartu, M., Priestley, J. V., Setzu, M. D., & Lai, M. L. (1994). GAP-43 persists in adulthood and coexists with SP and CGRP in human trigeminal sensory neurones. *Neuroreport*, 5(17), 2349-2352. doi:10.1097/00001756-199411000-00035
- Fahnestock, M. (1991). Structure and biosynthesis of nerve growth factor. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 165, 1-26. doi:10.1007/978-3-642-75747-1_1
- Fossum, S. (2009). Regenerasjon. In *Store medisinske leksikon*. Retrieved from <https://sml.snl.no/regenerasjon>
- Geneser, F. (1990). *Histologi* (2. udg. ed.). København: Munksgaard.
- Genk., N. (2016). Trigemini neuralgie. Retrieved from <https://www.neurochirurgie-genk.be/ziektebeelden/pijn-functionele-neurochirurgie/trigeminus-neuralgie>
- Hillerup, S. (2008). Iatrogenic injury to the inferior alveolar nerve: etiology, signs and symptoms, and observations on recovery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37(8), 704-709. doi:10.1016/j.ijom.2008.04.002
- Hode, L. (2008). *Lasers that heal*. Grängseberg, Sverige: Prima Books AB.
- Jansen, J. (2009). Dysestesi. In. Retrieved from <https://sml.snl.no/dysestesi>
- Khullar, S. M. (1997). Reinnervation after nerve injury: the effects of low level laser treatment. *Department of Oral Surgery and Oral Medicine, University of Oslo*.
- Khullar, S. M., Brodin, P., Barkvoll, P., & Haanæs, H. R. (1996). Preliminary study of low-level laser for treatment of long-standing sensory aberrations in the inferior alveolar

- nerve. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54(1), 2-7; discussion 7-8.
doi:10.1016/s0278-2391(96)90290-6
- Khullar, S. M., Brodin, P., Messelt, E. B., & Haanæs, H. R. (1995). The effects of low level laser treatment on recovery of nerve conduction and motor function after compression injury in the rat sciatic nerve. *European Journal of Oral Sciences*, 103(5), 299-305.
doi:10.1111/j.1600-0722.1995.tb00030.x
- Kjølle, G. K., & Bjørnland, T. (2013). Low risk of neurosensory dysfunction after mandibular third molar surgery in patients less than 30 years of age. A prospective study following removal of 1220 mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 116(4), 411-417. doi:10.1016/j.oooo.2013.06.024
- Langeland, T. (2009). Parestesi. In. Retrieved from <https://sml.snl.no/parestes>
- Lopes, V., Mumenya, R., Feinmann, C., & Harris, M. (1995). Third molar surgery: an audit of the indications for surgery, post-operative complaints and patient satisfaction. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 33(1), 33-35. doi:10.1016/0266-4356(95)90083-7
- Midamba, E. D., & Haanæs, H. R. (1993). Effect of low level laser therapy (LLLT) on inferior alveolar, mental and lingual nerves after traumatic injury in 15 patients. A pilot study. *John Wiley & Sons*(5).
- Midamba, E. D., & Haanæs, H. R. (1993). Low reactive-level 830 nm GaAAs diode laser therapy (LLLT) successfully accelerates regeneration of peripheral nerves in human. *John Wiley & Sons*(5).
- Middlehurst, R. J., Barker, G. R., & Rood, J. P. (1988). Postoperative morbidity with mandibular third molar surgery: a comparison of two techniques. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(6), 474-476. doi:10.1016/0278-2391(88)90415-6
- Risnes, S. (1990). *Oral anatomi: nevrologi*. Oslo: Universitetet i Oslo. Odontologisk institutt for anatomi.
- Ræder, J. (2009). Anestesi. In *Store medisinske leksikon*. Retrieved from <https://sml.snl.no/anestesi>
- Sand, O., Sjaastad, Ø. V., Haug, E., & Toverud, K. C. (2014). *Menneskets fysiologi* (2 ed.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Seddon, H. J. (1942). A Classification of Nerve Injuries. *British Medical Journal*, 2(4260), 237-239. doi:10.1136/bmj.2.4260.237
- Sisk, A. L., Hammer, W. B., Shelton, D. W., & Joy, E. D., Jr. (1986). Complications following removal of impacted third molars: the role of the experience of the surgeon. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(11), 855-859. doi:10.1016/0278-2391(86)90221-1
- Skene, J. H., Jacobson, R. D., Snipes, G. J., McGuire, C. B., Norden, J. J., & Freeman, J. A. (1986). A protein induced during nerve growth (GAP-43) is a major component of growth-cone membranes. *Science*, 233(4765), 783-786. doi:10.1126/science.3738509
- Sunderland, S. (1951). A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*, 74(4), 491-516. doi:10.1093/brain/74.4.491
- Tay, A. B., & Zuniga, J. R. (2007). Clinical characteristics of trigeminal nerve injury referrals to a university centre. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 36(10), 922-927. doi:10.1016/j.ijom.2007.03.012
- Webnode. (2017). Nerveceller. Retrieved from <http://m.h-matte.com/naturfag/kroppen/nervesystemet/nerveceller/>
- Wheater, P. R., & Young, B. (2006). *Wheater's functional histology : a text and colour atlas* (5th ed. Barbara Young ... [et al.] ; drawings by Philip J. Deakin. ed.). Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone Elsevier.

Woolf, C. J., Reynolds, M. L., Molander, C., O'Brien, C., Lindsay, R. M., & Benowitz, L. I. (1990). The growth-associated protein GAP-43 appears in dorsal root ganglion cells and in the dorsal horn of the rat spinal cord following peripheral nerve injury. *Neuroscience*, 34(2), 465-478. doi:10.1016/0306-4522(90)90155-w