

Användning av klorhexidin för behandling av karies

Claes-Göran Emilson

Användning av antibakteriella substanser i samband med behandling av patienter med hög kariesaktivitet kan ibland övervägas. Klorhexidin representerar den substans som hitintills är den mest effektiva och bäst dokumenterade. Studier har visat att behandling med klorhexidin kan resultera i en långvarig nedtryckning av mutansstreptokockfloran och en god kariesminskning. Den bästa kliniska effekten på karies har erhållits då patienter högkoloniserade med mutansstreptokocker har behandlats med klorhexidingel och resultaten av behandlingen har följts upp med bakteriologisk undersökning. Klorhexidin ersätter dock ej annan terapi utan får ses som ett komplement till fluorbehandling och till övriga konventionella kariespreventiva åtgärder.

Alltsedan 1972, då Löe *et al.* (1) visade med sina försök med experimentellt framkallad initialkaries på studenter att behandling med klorhexidin kunde ha en karieshämmande effekt har ett stort antal kariesstudier publicerats, huvudsakligen från de skandinaviska länderna (för översikt, se 2–4). Den kliniska nyttan av många av dessa studier är svår att värdera då uppläggningsmetoden har skiljt sig vad beträffar applikationsmetoder, behandlingsfrekvenser, målgrupper, kariesrisk, samtidig behandling med fluor, involverade tandtytor och kariesdiagnoser.

Trots detta visade en nyligen publicerad studie, där en sammanvägning av alla dessa faktorer gjorts genom en meta-analys, att den genomsnittliga kariesreducerande effekten av klorhexidinbehandling var 46 % (5). Intressant att notera är att störst klinisk effekt visades i de studier där man tagit hänsyn till kariesrisk och förekomsten av kariesframkallande bakterier.

Då bakteriefloran spelar en stor roll för uppkomsten av karies är det logiskt att användningen av antimikrobiella substanser baseras på samma principer som för andra bakteriellt betingade sjukdomar, nämligen förmågan att kunna påverka och kontrollera förekomsten av kariesframkallande bakterier. Trots detta har inte mikrobiologisk diagnostik använts så ofta i experimentella studier eller i allmänpraxis för att bestämma antimikrobiell behandlingsstrategi och utvärdera effekten av insatta åtgärder. Vidare är det av stor vikt, för att erhålla en maximal antimikrobiell behandlingseffekt, att terapeutiska doser av medlet ges under en tillräckligt lång, men begränsad tidsperiod till tandtytor med förekomst av kariesframkallande bakterier. Redan för 20 år sedan visades att mutansstreptokocker var mycket känsliga för klorhexidin (6) och denna iakttagelse har utnyttjats i studier för att reducera och t o m eliminera förekomsten av dessa bakterier på människa och därigenom påverka uppkomsten och utvecklingen av karies (Fig. 1).

Kliniska problem

De huvudsakliga kliniska problemen vid klorhexidinbehandling av den kariogena bakteriefloran är svårigheter med att minska eller eliminera mutansstreptokockerna över en längre tid och att mutansstreptokockerna återkommer efter behandling och koloniserar tandtytorna igen. Hos de personer där mutansstreptokockerna reducerats till mycket lågt antal genom behandling med klorhexidingel återgår antalet i regel successivt till utgångsläget efter 2–6 månader. Det varierar dock mycket mellan olika personer. Total eliminering av mutansstreptokockerna är sannolikt inte möjlig och kanske inte heller nödvändig för att påverka uppkomsten av karies. Från klinisk synpunkt räcker det troligtvis med att reducera

populationen mutansstreptokocker och bibehålla den på en låg nivå över lång tid.

Utprovade behandlingsmetoder

För lokal behandling har lösningar, tandkräm, resiner, lacker och geler använts som bärare av klorhexidin. Enligt en enkätundersökning nyligen bland norska tandläkare används klorhexidin huvudsakligen i sköljform och då som ett plackhämmande medel när mekaniska munhygieniska åtgärder inte är möjliga eller är otillräckliga (7).

Munsköljning med klorhexidin eller tandborstning med klorhexidingel prövades tidigt mot karies men någon hämmande effekt på kariesutvecklingen har ej erhållits med dessa metoder i studier på barn och ungdomar (4). Den troliga förklaringen till detta är att de använda koncentrationerna inte var tillräckliga och att klorhexidinet ej förmådde penetrera och nå alla tandytor på ett effektivt sätt. Detta avspeglades även i effekten på populationen mutansstreptokocker, som påverkades endast till en mindre grad.

En karieshämmande effekt har däremot erhållits då klorhexidin i gelform har applicerats antingen med hjälp av tandtråd eller i gelskedar. Professionell applicering av 1 % klorhexidingel i approximalrummen med spruta och tandtråd var tredje månad visade i 3-åriga studier en kariesreduktion på 52 % på tonåringar (8) och 38 % på förskolebarn (9) jämfört med kontrollgrupper.

Den mest vanliga och samtidigt effektivaste metoden att använda klorhexidingel är att applicera gelen i individuell framställda gelskedar. Dessa kan användas på två sätt, antingen av patienterna själva dagligen i hemmet under en 14-dagarsperiod eller i tandläkarkliniken under två påföljande dagar.

Kariesreducerande effekt

I studier där klorhexidingel i gelskedar använts på personer med hög kariesrisk eller högkoloniserade med mutansstreptokocker har stora och signifikanta kariesreduktioner erhållits. I en studie på 12–14-åriga barn (10) gavs en riktad och kontrollerad behandling med 1 % klorhexidingel i individuella plastskenor endast på de barn, som hade mer än 250.000 mutansstreptokocker per ml saliv. Var fjärde månad upprepades denna behandling men bara på de barn där nya salivprov visade bakterievärden över denna nivå. Efter 3 år sågs en skillnad i förekomsten av nya kariesangrepp, där försöksgruppen uppvisade 56 % mindre kariesangrepp än kontrollgruppen. Ännu större skillnad erhöles på barn i försöksgruppen som vid försökets början hade mer än 1 miljon mutansstreptokocker per ml saliv. Dessa uppvisade en kariesminskning efter 3 år med 81 % jämfört med motsvarande

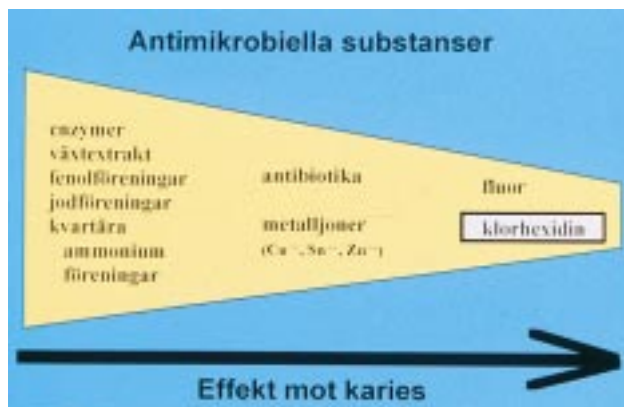


Fig. 1. Antimikrobiella substanser arrangerade i grupper med låg till god effekt mot karies.

kontrollbarn. Liknande resultat erhöles i en senare undersökning (11) utförd efter samma principer på skolbarn med höga värden på mutansstreptokocker i saliven. Behandling med en 1 % klorhexidingel var tredje månad på de barn som hade mer än 250.000 mutansstreptokocker per ml saliv resulterade i en 51 % minskning av ny karies under en 2-årsperiod.

Erfarenheterna från dessa två gelstudier visade att den välkontrollerade antibakteriella behandlingen var huvudledningen till den goda kariesminskningen. Att behandlingseffekten var relaterad till kolonisationsnivån av mutansstreptokockerna understöds av iakttagelsen att den tid som mutansstreptokockerna i saliven befann sig på en hög nivå, dvs över tröskelvärdet för klorhexidinbehandling, var starkt korrelerad till antalet nya karieslesioner (12). Ytterligare en faktor, som i dessa försök högst troligt bidrog till den låga kariesaktiviteten hos de klorhexidinbehandlade barnen, var den ökade möjligheten för remineralisering under mellanperioderna med mindre antal syrabildande bakterier. Även på approximalytorna erhöles i dessa två försök (10, 11) en större kariesreduktion (60–68 %) än den som erhöles efter klorhexidingelbehandling med tandtråd. Den troliga orsaken till detta är att gelbehandling med plastskenor påverkar bakteriefloran på alla tandytor och förhindrar därigenom rekolonisationen i approximalrummen från närbelägna tandytor.

Speciellt återkoloniseringsmönster

Då mutansstreptokockerna återkoloniserar sker det efter ett speciellt mönster. De påträffas först på tandytorna i bakre delen av munnen och sprider sig sedan från molarerna framåt till premolarer och framtänder (13). Molarerna är dessutom de tänder som återkoloniserar tidigare och snabbare än övriga tandgrupper. Detta visar att de mest posteriora tänderna i munnen, vilka är mest koloniserade av mutansstreptokocker, ►

som regel är svårast att desinficera och behöver en mer intensiv antimikrobiell behandling än mindre koloniserade tandytor.

Den troliga förklaringen till att mutansstreptokockerna koloniserar tandytorna igen är en återväxt av bakterier som inte har eliminerats ur munhålan. Detta innebär att det finns retentionsställen som i ringa utsträckning eller inte alls har påverkats av klorhexidinbehandlingen och från vilka de överlevande mutansstreptokockerna kan växa ut och återkolonisera tandytorna när det antibakteriella behandlingstrycket har upphört. Retentionsställen kan utgöras av fissurer, emaljsprickor, initialkaries och ortodontiska tandställningar. Även fyllningsspalter och kronskarvar kan härbärgera ett stort antal bakterier (14). Tänder hos patienter med ett stort antal restaurationer återkoloniserar snabbare med mutansstreptokocker efter klorhexidinbehandling än tänder hos patienter med få fyllningar och kronor (15, 16).

Att mutansstreptokockerna återkoloniserar långsamt till utgångsläget tycks bero på att andra bakteriestammar med lägre känslighet för klorhexidin snabbt tagit tandytorna i besittning och sedan utövar ett kolonisationsmotstånd mot de mutansstreptokocker, som har överlevt klorhexidinbehandlingen. Studier har visat att det är särskilt streptokocker från *S. oralis*-gruppen samt *Actinomyces naeslundii* som motverkar tillväxten av mutansstreptokocker (17).

Men det finns även faktorer som gynnar tillväxten av mutansstreptokockerna. Närvaro av en sackarosrik kost samt ofta förekommande pH-sänkningar är två sådana exempel. Beroende på den ekologiska pressen av dessa faktorer kan mutansstreptokockerna, olika fort hos olika personer, övervinna kolonisationsmotståndet från den etablerade mikrofloran och växa ut i antal till den nivå som förelåg innan behandling.

Klorhexidinvarnish

Under senare år har varnish innehållande klorhexidin undersökts på sin förmåga att avge baktericida koncentrationer under längre tid och därmed uppnå en bättre påverkan på tandytor koloniserade med mutansstreptokocker. På marknaden finns för närvarande tre olika klorhexidinvarnish. Chlorzoin som utvecklats i Canada och EC40 från Holland innehåller båda höga koncentrationer av klorhexidin. Vid användning av Chlorzoin har klorhexidinlacket täckts med ett extra lager resin för att öka substantiviteten, dvs dess förmåga att hålla sig kvar i munhålan. Utan ett extra lager har effekten varit beroende av klorhexidinkoncentrationen. En dosberoende effekt har visats föreligga. Sålunda har EC40 med 40 % klorhexidin rapporterats vara mer effektiv mot mutansstreptokocker än varnish innehållande lägre koncen-

trationer (18). Jämförande studier har visat att en engångsbehandling med 40 % klorhexidinlack (EC40) ger samma hämmande effekt på mutansstreptokocker som lokal behandling 3 gånger med en gel innehållande 1 % klorhexidin och 0,2 % natriumfluorid (19). Vid användning av EC40 skrapas dessutom lacket bort efter 15 minuter vilket innebär att mängden klorhexidin som sväljs ned minimeras betydligt. Den tredje varnishtypen, Cervitec, innehåller endast 1 % klorhexidin och för att kompensera för denna låga koncentration innehåller den även en annan antimikrobiell substans, nämligen 1 % thymol.

Den bästa och mest långvariga effekten på mutansstreptokockerna har erhållits med Chlorzoin. I långtidsstudier har Sandham och hans forskargrupp i Canada (16) kunnat visa att patienter behandlade med Chlorzoin med 20 % klorhexidin varit utan mutansstreptokocker i nästan 9 månader och att vissa patienter varit utan dessa bakterier i mer än 1,5 år. Men det fanns även patienter i deras undersökning där upprepad varnishbehandling ej höll mutansstreptokockerna helt borta i 4 veckor, vilket var kriteriet för lyckad behandling. Intressant att notera var att dessa patienter hade dubbelt så många kariesade och fyllda tänder som de patienter där behandlingen betraktades som lyckad. Detta visar återigen den stora betydelse som retentionsställena i munnen har för att påverka och eliminera mutansstreptokocker. De kunde också visa i sina studier att en täckning av alla tandytor var mer effektivt än en partiell täckning av utvalda tandytor (20).

I de studier där klorhexidin–thymol-varnishen Cervitec har undersökts på sin förmåga att påverka mutansstreptokockerna har bara en måttlig reduktion av antalet bakterier erhållits (21, 22) i jämförelse med varnishtyperna Chlorzoin och EC40 med betydligt högre koncentrationer av klorhexidin (16, 18).

Kariesreducerande effekt

Av stort intresse är vilken effekt dessa varnish har mot karies. Hitintills har endast tre kliniska studier publicerats. I två av dessa har behandlingen begränsats till och koncentrerats på rotytor (23) och fissurer (24).

I rotkariesstudien på vuxna patienter (23) jämfördes effekten av klorhexidinvarnishen EC40 med en fluorvarnish (DuraPhat). Under den ett-åriga försöksperioden med behandling var tredje månad var populationen av mutansstreptokocker i plack från rotytor signifikant mindre i gruppen behandlad med klorhexidinvarnish än i gruppen som erhöll fluorvarnish (Fig. 2). Behandling med klorhexidin och fluorvarnish gav båda en markant minskning av rotkaries jämfört med en kontrollgrupp. Denna studie visar att en klorhexidinvarnish kan vara av kliniskt värde för att förebygga karies.

Den illustrerar även att den kariesförebyggande mekanismen av fluor är olik den som erhålles med klorhexidin eftersom ingen minskning av mutansstreptokockerna erhöles efter behandling med enbart fluorvarnish.

Den karieshämmande effekten på fissurkaries undersöktes på 423 barn i Bangkok efter behandling med klorhexidin-thymol-lacket Cervitec (24). Lacket applicerades enligt *split-mouth*-metoden på permanenta molarer. Efter 2 år hade fissurkaries utvecklats i kontrolltanden hos 66 barn och i testtanden hos 31 barn. Skillnaden på 53 % var signifikant. Tre månader efter den sista varnishappliceringen visade 43 % av testtänderna och 54 % av kontrolltänderna höga mutansvärden i plack från fissurerna, något som pekar på en kortvarig antimikrobiell effekt jämfört med de studier där lacker med hög klorhexidinkoncentration använts.

I den tredje undersökningen studerades effekten av klorhexidin-thymol-lacket Cervitec på mutansstreptokocker och emaljdemineralisation runt brackets på ortodontiskt behandlade barn (22). Fyra varnishbehandlingar gavs under en period av 3 månader. Vid undersökningarna efter 3 och 6 månader var populationen av mutansstreptokocker reducerad med 20 % men skillnaden jämfört med den placebobebehandlade sidan var inte signifikant. Då frekvensen av den antibakteriella behandlingen är viktig för att erhålla en långvarig minskning av mutansstreptokockerna (25) är det tydligt att behandlingen bör ske oftare vid användning av ett varnish med låg klorhexidinkoncentration. Förekomsten av ny initialkaries var låg i denna undersökning och någon skillnad förelåg ej mellan varnish och placebobebehandlade kvadranter då den ortodontiska apparaturen togs bort.

Även om de klorhexidinvarnish som nu är introducerade är lovande bör man vara medveten om att denna beredningsform långt ifrån är kliniskt prövad. Fler studier behövs för att finna dess rätta användning i olika kliniska situationer.

Kombination av substanser och metoder

Kombinationer av antimikrobiella substanser med olika karieshämmande verkan har prövats i ett antal projekt. Den samtidiga användningen av klorhexidin och fluor har visat sig särskilt lovande då en additiv och ibland även en synergistisk effekt har observerats. I en studie på skolbarn utvärderades effekten av kombinationen klorhexidin och fluor på kariesutvecklingen under 2 år (26). Sköljning varje dag med en lösning innehållande 0,04 % NaF och 0,05 % klorhexidin gav en kariesreduktion på 42 % jämfört med en placebo sköljvätska. I denna studie var det ej möjligt att inkludera en grupp som uteslutande använde klorhexidin men det är troligt att den låga klorhexidinkoncentrationen understödde den kariesreducerande effekten av fluor. I en senare studie kunde en

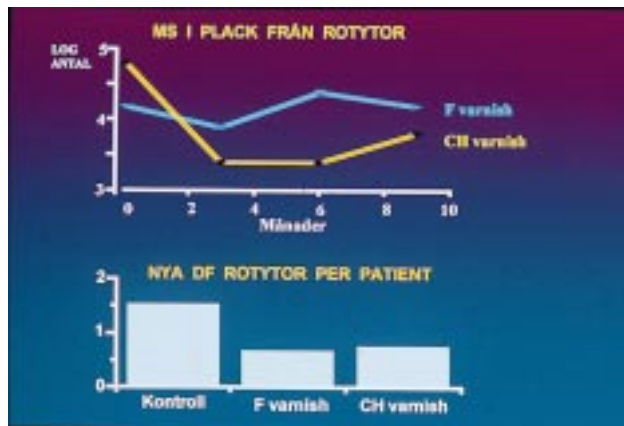


Fig. 2. Effekt av varnish innehållande 40% klorhexidin (EC 40) eller fluor (Duraphat) mot mutansstreptokocker och karies på rottytor. Data till figuren hämtade från Schaeken et al. (23).

tendens till lägre kariesutveckling noteras hos barn som sköljde med samma klorhexidin-fluor-lösning jämfört med enbart klorhexidin (27). Även med en experimentell kariesmodell på barn med plackansamling under ortodontiska band på extraktionmässiga premolarer har en kombinerad klorhexidin och natriumfluoridsköljning resulterat i betydligt mindre emaljutlösning än sköljning med enbart natriumfluorid (28). På förskolebarn har kombinationen klorhexidingel och daglig användning av fluortabletter visat lägre kariesutveckling än på barn som ej behandlats med klorhexidin eller använt fluortabletter (9).

Även hos vuxna har kombinationen klorhexidin och fluor visat god klinisk effekt mot karies. Hos selekterade patienter med hög kariesrisk gav förebyggande åtgärder i form av kostrådgivning och lokal behandling med klorhexidingel och fluor en signifikant reduktion av sekundärkaries jämfört med patienter i kontrollgruppen som följt det konventionella förebyggande programmet (29). En studie på patienter med täckproteser och med hög kariesrisk i de övertäckta stödtänderna visade att daglig användning av en gel bestående av 1 % klorhexidin och 0,1 % natriumfluorid förhindrade karies under en 18 månaders försökstid (30). Särskilt god karieshämmande effekt har man sett på patienter, som erhållit strålbehandling mot huvud-hals-området. Hos dessa patienter, som riskerar en kraftigt förhöjd kariesutveckling, har kombinationen klorhexidin och fluor varit framgångsrik (31, 32).

Klorhexidin har även prövats för att förhindra överföringen av mutansstreptokocker från föräldrar till barn för att därigenom påverka kariessituationen i det primära bettet. Studier i Sverige och i Finland har visat att behandling av mödrar med stort antal mutansstreptokocker med klorhexi-

dingel under tanderuptionen försenar och även förhindrar kolonisationen av mutansstreptokocker i det primära bettet och minskar kariesförekomsten hos barnen (33, 34). ■

English summary

Use of chlorhexidine for treatment of caries

The use of antibacterial substances in connection with treatment of patients with high caries activity may sometimes be considered. Chlorhexidine is the most effective and best-documented substance for this purpose so far. Studies have shown that treatment with chlorhexidine can result in a long-lasting suppression of mutans streptococci and a good reduction of caries. The best clinical effect on caries has been obtained when patients highly colonised with mutans streptococci have been treated with chlorhexidine gel and the results followed up with bacteriological investigation. Chlorhexidine does not, however, replace other therapy but should be regarded as a complement to fluoride treatment and conventional caries-preventive measures.

Litteratur

- Kidd EAM. Role of chlorhexidine in the management of dental caries. *Int Dent J* 1991; 41: 279-86.
- Luoma H. Chlorhexidine solutions, gels and varnishes in caries prevention. *Proc Finn Dent Soc* 1992; 88: 147-53.
- Emilson CG. Potential efficacy of chlorhexidine against mutans streptococci and human dental caries. *J Dent Res* 1994; 73: 682-91.
- van Rijkom HM, Truin GJ, van't Hof MA. A meta-analysis of clinical studies on the caries-inhibiting effect of chlorhexidine treatment. *J Dent Res* 1996; 75: 790-5.
- Emilson CG. Susceptibility of various microorganisms to chlorhexidine. *Scand J Dent Res* 1977; 85: 255-65.
- Albandar JM, Gjermo P, Preus HR. Chlorhexidine use after two decades of over-the-counter availability. *J Periodontol* 1994; 65: 109-12.
- Gisselsson H, Birkhed D, Björn AL. Effect of professional flossing with chlorhexidine gel on approximal caries in 12- to 15-year-old schoolchildren. *Caries Res* 1988; 22: 187-92.
- Gisselsson H, Birkhed D, Björn AL. Effect of a 3-year professional flossing program with chlorhexidine gel on approximal caries and cost of treatment in preschool children. *Caries Res* 1994; 28: 394-9.
- Zickert I, Emilson CG, Krasse B. Effect of caries preventive measures in children highly infected with the bacterium *Streptococcus mutans*. *Arch Oral Biol* 1982; 27: 861-8.
- Lindquist B, Edward S, Torell P, et al. Effect of different caries preventive measures in children highly infected with mutans streptococci. *Scand J Dent Res* 1989; 97: 330-7.
- Zickert I, Emilson CG, Krasse B. Correlation of level and duration of *Streptococcus mutans* infection with incidence of dental caries. *Infect Immun* 1983; 39: 982-5.
- Emilson CG, Lindquist B, Wennerholm K. Recolonization of human tooth surfaces by *Streptococcus mutans* after suppression by chlorhexidine treatment. *J Dent Res* 1987; 66: 1503-8.
- Wallman C, Krasse B. Mutans streptococci in margins of fillings and crowns. *J Dent* 1992; 20: 163-6.
- Maltz M, Zickert I, Krasse B. Effect of intensive treatment with chlorhexidine on number of *Streptococcus mutans* in saliva. *Scand J Dent Res* 1981; 89: 445-9.
- Sandham HJ, Brown J, Phillips HJ, et al. A preliminary report of long-term elimination of detectable mutans streptococci in man. *J Dent Res* 1988; 67: 9-14.
- van der Hoeven JS, Schaeken MJM. Streptococci and actinomyces inhibit regrowth of *Streptococcus mutans* on gnotobiotic rat molar teeth after chlorhexidine varnish treatment. *Caries Res* 1995; 29: 159-62.
- Schaeken MJM, van der Hoeven JS, Hendriks JCM. Effects of varnishes containing chlorhexidine on the human dental plaque flora. *J Dent Res* 1989; 68: 1786-9.
- Pienihäkkinen K, Söderling E, Ostela I, et al. Comparison of the efficacy of 40 % chlorhexidine varnish and 1% chlorhexidine-fluoride gel in decreasing the level of salivary mutans streptococci. *Caries Res* 1995; 29: 62-7.
- Sandham HJ, Brown J, Chan KH, et al. Clinical trial in adults of an antimicrobial varnish for reducing mutans streptococci. *J Dent Res* 1991; 70: 1401-8.
- Petersson LG, Maki Y, Twetman T, et al. Mutans streptococci in saliva and interdental spaces after topical applications of an antibacterial varnish in schoolchildren. *Oral Microbiol Immunol* 1991; 6: 284-7.
- Twetman S, Hallgren A, Petersson LG. Effect of an antibacterial varnish on mutans streptococci in plaque from enamel adjacent to orthodontic appliances. *Caries Res* 1995; 29: 188-91.
- Schaeken MJM, Keltjens HMAM, van der Hoeven JS. Effects of fluoride and chlorhexidine on the microflora of dental root surfaces and progression of root-surface caries. *J Dent Res* 1991; 70: 150-3.
- Bratthall D, Serinirach R, Rapisuwon S, et al. A study into the prevention of fissure caries using an antimicrobial varnish. *Int Dent J* 1995; 45: 245-54.
- Luoma H, Murtomaa H, Nuuja T, et al. A simultaneous reduction of caries and gingivitis in a group of schoolchildren receiving chlorhexidine-fluoride applications. Results after 2 years. *Caries Res* 1978; 12: 290-8.
- Spets-Happonen S, Luoma H, Forss H, et al. Effects of chlorhexidine-fluoride-strontium rinsing program on caries, gingivitis and some salivary bacteria among Finnish schoolchildren. *Scand J Dent Res* 1991; 99: 130-8.
- Ullsfooss BN, Ögaard B, Arends J, et al. Effect of a combined chlorhexidine and NaF mouthrinse: an in vivo human caries model study. *Scand J Dent Res* 1994; 102: 109-12.
- Rask PI, Emilson CG, Krasse B, et al. Effect of preventive measures in 50-60-year-olds with a high risk of dental caries. *Scand J Dent Res* 1988; 96: 500-4.
- Katz S. The use of fluoride and chlorhexidine for the prevention of radiation caries. *J Am Dent Assoc* 1982; 104: 164-70.
- Köhler B, Andreen I, Jonsson B. The effect of caries-preventive measures in mothers on dental caries and the oral presence of the

bacteria *Streptococcus mutans* and lactobacilli in their mothers. Arch Oral Biol 1984; 29: 879-83.

34. Tenovou J, Häkkinen P, Paunio P, et al. Effects of chlorhexidine-fluoride gel treatments in mothers on the establishment of *mutans streptococci* in primary teeth and the development of dental caries in children. Caries Res 1992; 26: 275-80.

Fullständig litteraturlista kan erhållas från författaren.

Adress

Claes-Göran Emilson, Avdelningen för Cariologi, Odontologiska Fakulteten, Medicinargatan 12, S-413 90 Göteborg, Sverige

Forfattere

Claes-Göran Emilson, docent, odont.dr.
Avdelningen för Cariologi, Odontologiska Fakulteten, Göteborgs
Universitet