

ABSTRACT

Caries – en biofilm-medieret sygdom

Gennem tiden har opfattelsen af cariesætiologi ændret sig radikalt, dog har synet på cariesbehandling ikke gennemgået en tilsvarende forandring, men er fortsat hovedsageligt fokuseret på restaurerende behandlinger i store dele af verden ("drilling and filling"). Caries beskrives i dag som en multifaktoriel sygdom, hvor den orale biofilm spiller en vigtig rolle i ætiologien. En biofilm er en samling eller klynge af mikroorganismer, fx bakterier, der har helt andre egenskaber og følsomhed mod fx antiseptika, end de enkelte bakterier har hver for sig. En tynd og stabil biofilm har en vigtig beskyttende effekt mod uvelkomne patogener, mens stressede og tykke biofilm står bag 80 % af alle kroppens infektioner. Nøglen i det forebyggende arbejde er altså at tilstræbe balance (homeostase) og mangfoldighed i biofilmen/plakken ved at udnytte økologiske principper. Der er flere måder at gøre dette på, og de kan med fordel kombineres: 1) eksponering med metabolismehinhibitorer, 2) mindsket frekvens af substrat (sukker), 3) salivastimulering og 4) anvendelse af antiseptiske, antimikrobielle peptider eller probiotika. Formålet med denne artikel er kort at sammenfatte det aktuelle syn på cariesætiologi og principperne for at forebygge og kontrollere sygdommen ved at modificere biofilmen, reducere demineraliseringen og stimulere til remineralisering af tandens hårdtvæv.

Caries – en biofilm-medieret sygdom

Svante Twetman, professor, odont.dr., Sektionen for Cariologi, Endodonti, Pædodonti og Klinisk Genetik, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Kim R. Ekstrand, lektor, ph.d., Sektionen for Cariologi, Endodonti, Pædodonti og Klinisk Genetik, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Mette Kirstine Keller, tandlæge, ph.d., Sektionen for Cariologi, Endodonti, Pædodonti og Klinisk Genetik, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Gennem tiden har opfattelsen af cariesætiologi ændret sig radikalt; fra Millers "kemo-parasit"-teori, via Keys' tre cirkler og den specifikke plakhypotese med fokus på *Streptococcus mutans*, til dagens økologiske plakhypotese. Derimod har synet på cariesbehandling ikke gennemgået en tilsvarende forandring, men er fortsat hovedsageligt fokuseret på restaurerende behandlinger i store dele af verden ("drilling and filling"). Selvom tandplejen i Skandinavien har en stærk forebyggende tradition med kollektive indsatser for børn og unge, kan vi endnu ikke påstå, at vi behandler sygdommen i større udstrækning end dens symptomer. Formålet med denne artikel er kort at sammenfatte det aktuelle syn på cariesætiologi og principperne for at forebygge og kontrollere sygdommen ved at modificere biofilmen (plakken) og stimulere til remineralisering af tandens hårdtvæv.

Hvad er biofilm?

En biofilm er en samling eller klynge af mikroorganismer, fx bakterier, som tilsammen danner en for dem en beskyttende overflade (Fig. 1). Biofilm findes mange steder i naturen og i hjemmet, fx i afløb. I kroppen findes biofilm i næse, mund, lunger, mave, tarme og underliv. Sammensætningen er meget kompleks og varierer med de lokale forhold, der findes endda funktionelle ligheder mellem fx mundhule og tarm. Samspejlet er veludviklet, og bakterierne i en biofilm kan signalere til hinanden (quorum sensing) for at udveksle information om eksempelvis væksthastighed og adgang til næring. De kan også udveksle næringsemner og genetisk information. En moden biofilm har derfor helt andre egenskaber og følsomhed mod fx antiseptika, end de enkelte bakterier har hver for sig. Oral plak er måske kroppens mest tilgængelige biofilm, som dannes på slimhinder, tænder, implantater og proteser. Kun halvdelen af alle orale bakterier kan vokse og identificeres på konventionelle agarplader. Derfor har nye molekylærbiologiske

EMNEORD

Biofilms;
dental caries;
fluoride;
prevention

teknikker som fx DNA-DNA hybridisering, qPCR, 16S rRNA kloning og sekvensering og microarray suppleret den traditionelle mikrobiologi og været helt afgørende for den nye viden om biofilmens sammensætning og funktion. En tynd og stabil biofilm har en vigtig beskyttende effekt mod uvelkomne patogener, mens stressede og tykke biofilm står bag 80 % af alle kroppens infektioner. Nøglen i det forebyggende arbejde er altså at tilstræbe balance (homeostase) og mangfoldighed i biofilmen/plakken ved at udnytte økologiske principper.

Biofilm

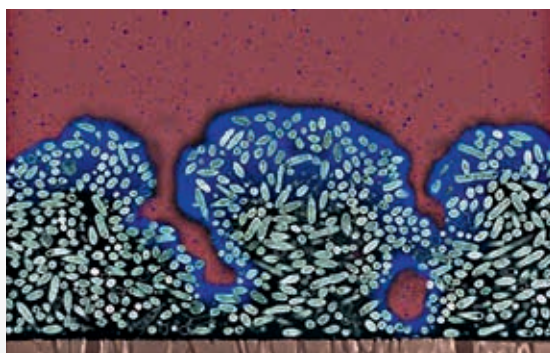


Fig. 1. En biofilm er et aggregat eller en klynge af mikroorganismer, fx bakterier, som sammen danner en beskyttende substans.

Fig. 1. A biofilm is an aggregate or cluster of micro-organisms, for example bacteria, which together form a protective substance.

Den økologiske plakhypotese

Allerede i slutningen af 1800-tallet præsenterede W.D. Miller den kemo-parasitære cariesteori, som med visse modifikationer også er gældende i dag. Man forstod altså ganske tidligt, at caries er en bakterielt forårsaget sygdom. Bakterier, som samles på tandfladerne, danner mælkesyre ved kontakt med fermenterbare kulhydrater i kosten, hvilket fører til, at mineraler opløses i tændernes hårdtvæv. I 1924 isoleredes *Streptococcus mutans*, som i gnotobiotiske dyreforsøg viste sig at være en nøglepatogen i cariesprocessen. Caries er dog ikke nogen "klassisk" infektionssygdom, som blot kan behandles med antibiotikum eller forebygges gennem vaccination. Studier har tydeligt demonstreret, at caries helt sikkert har en multifaktoriel og meget kompleks ætiologi, og at den orale biofilm spiller en central rolle (1). Devine og Marsh (2) har formuleret, at den orale biofilm ikke er en passiv amorf masse, men derimod et aktivt og diversificeret mikrobiologisk samfund, som bidrager kraftigt til at opretholde den orale sundhed. Hvis den økologiske balance forskydes, kan sygdomme som fx caries opstå.

Koloniseringen af mundhulen er meget vigtig for det orale økosystem. Den begynder allerede ved passagen gennem fødselskanalen, hvor det nyfødte barn møder en stor mængde mikroorganismer fra moderens vaginal-, tarm- og hudflora. Den tidlige kolonisering styres først og fremmest af, hvilke bakterier barnet eksponeres for, men også af genetiske og immunologiske faktorer. Fx er modermælken vigtig, eftersom den er rig på oligosakkarider, som gavner væksten af "gode" bakterier. Ved 1½-2-års alderen er der etableret en stabil og funktionel mundflora. Sammensætningen er individuel og varierer med lokaliseringen i munden, og domineres af ca. 30-60 forskellige bakteriearter. Det anses for gavnligt, hvis mundhulen kolonise-

Ændringer i biofilmens sammensætning

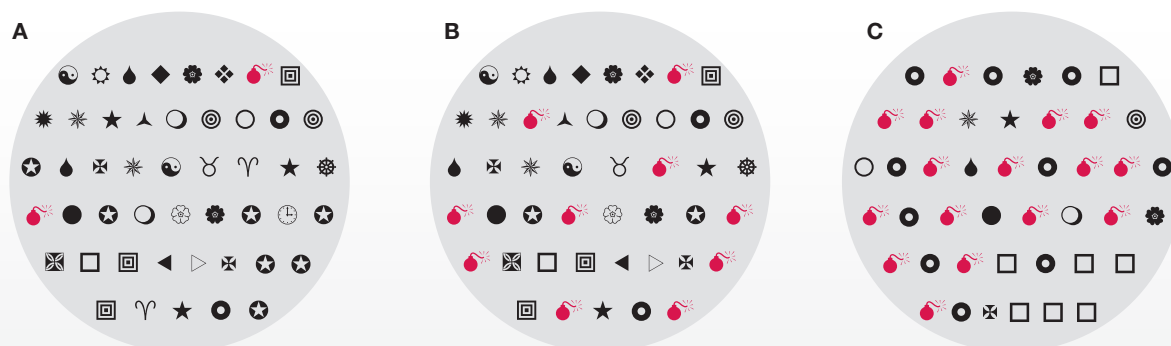


Fig. 2. Biofilmens gradvise tilpasning til syrepåvirkning. Fra en balanceret diversitet (A) sker der et skifte til en mindre mangfoldig biofilm med en overrepræsentation af syretolerante og syreproducerende stammer (B). Længerevarende og kraftigere stress giver en tyk biofilm med stærkt cariogene egenskaber (C). Det økologiske forløb kan også gå fra højre til venstre, hvis syreproduktionen mindskes.

Fig. 2. The gradual adaptation of the biofilm to acid exposure. From a balanced diversity (A) which results in a change to a less diverse biofilms with an over-representation of acid-tolerant and acid-producing strains (B). Long-lasting and stronger stress gives thick biofilm strong cariogenic properties (C). The ecological processes can also go from right to left if acid production decreases.

res tidligt af en balanceret mikroflora af sundhedsfremmende bakterier, mens det kan være skadeligt, hvis mundhulen koloniseres tidligt af caries-associerede bakterier.

Præmature og neonatale børn, som tidligt i livet behandles med meget antibiotikum, kan have en øget cariesrisiko. Den mangfoldige biofilm modvirker koloniseringen af patogener, men når den udsættes for stress, forstyrres balancen. Den økologiske plakhypotese bygger på, at den orale biofilm reagerer på det ændrede miljø, som opstår ved en økologisk belastning i form af lav pH (3,4). Biofilmen tilpasser sig det sure miljø, ved at syreproducerende og syremodstandsdygtige bakteriearter gavnnes på bekostning af de mindre modstandsdygtige (5). Nettoresultatet bliver en tilvækst af aciduriske bakterier og en mindsket diversitet (Fig. 2). Bakterier, som dominerer den cariogene stressede plak, tilhører ofte grupperne mutans streptokokker, lactobaciller, *Actinomyces* og *Veillonella*. Sukkerbelastningen gavner endda de syreproducerende bakteriers ekstracellulære dextranproduktion, hvilket betyder, at biofilmen bliver tykkere og adhærer bedre til tandfladerne. Emaljen består hovedsageligt af hydroxylapatitkrystaller, der begynder at blive opløst, og efterhånden nedbrydes fladen gradvist. Omkring seks uger efter en "økologisk ændring" i biofilmen kan de første tegn på demineralisering ses som et hvidt område i emaljen. Demineralisering og remineralisering sker skiftevis og lokalt, men hvis demineraliseringen dominerer over længere tid, så opstår der en kavitet. Et økologisk forløb kan altid afbrydes, og balancen i biofilmen kan genetableres, så syrepåvirkningen mindskes. Det er også vigtigt at understrege, at caries ikke er forårsaget af en enkelt bakterie eller genotype, men af et sammenfald af forskellige bakterier i biofilmen, som har fælles egenskaber. Man kan altså meget vel få symptomer på caries, uden at *S. mutans* er til stede, men høje tal i saliva indikerer, at der foreligger syrepåvirkning i plakken

og dermed også et cariogent miljø. Nogle faktorer, som er vigtige for cariesbalancen, sammenfattes i Fig. 3.

Hvordan kan biofilmen påvirkes?

Mekanisk rengøring ved hjælp af god daglig mundhygiejne er naturligvis den grundlæggende forudsætning for at holde biofilmen tynd. Ved almen regelmæssig tandpleje efterlades en tynd plak, der kan beskytte imod erosioner og hypersensibilitet (6). Med udgangspunkt i den økologiske plakhypotese er det åbenbart, at alle handlinger, som mindsker eller modvirker lav pH-værdi i biofilmen, bidrager til at opretholde en god balance og mangfoldighed. Ifølge Marsh (3) findes der overordnet fire veje, og det er vigtigt at understrege, at de ikke udelukker hinanden, men at de med fordel bør kombineres:

- 1) eksponering med metabolismehæmmere, hvilket sænker bakteriernes syreproduktion og dermed stresset i biofilmen,
- 2) mindsket frekvens af substrat (sukker), hvilket mindsker tiden med lavt pH hen over et døgn,
- 3) salivastimulering, hvilket giver øget mikrobiel clearance samt forbedret bufferkapacitet og
- 4) anvendelse af antiseptiske og alkaliske midler, antimikrobielle peptider eller pre-/probiotika, som kan tænkes at påvirke biofilmens stabilitet i positiv retning.

Metabolisk hæmning

Ved at sænke biofilmens produktion af syre og ekstracellulære polysakkarider kan stressniveauet påvirkes positivt. Det er almindeligt kendt, at fluor påvirker balancen mellem de- og remineralisering (se separat artikel), men også bakteriers metabolisme kan bremses. Fluor hæmmer enzymet enolase, som er nødvendigt i glykolysen for at nedbryde glukose-6-fosfat til energi og mælkesyre. Tilstedeværelsen af fluor gør det også sværere for bakterier at opretholde en neutral intracellulær pH-værdi, hvilket er nødvendigt for metabolismen. Af de forskellige fluorsammensætninger anses tinfluorid (SnF₂) for at have den mest bakteriehæmmende effekt.

En anden velkendt syre-inhibitor er xylitol, en naturlig sukkeralkohol, som ikke kan udnyttes af hovedparten af mundhulens bakterier til syreproduktion. Xylitol optages og omdannes til xylitol-5-fosfat, hvilket er toksisk for bakterierne. Xylitol mindsker også biofilmens samlede volumen. Forskningen har dog vist, at der findes en sammenhæng mellem dosis og effekt; det kræver relativt høje doser (5-6 gram pr. dag), før den orale biofilms sammensætning påvirkes, og andelen af cariesrelaterede bakterier i biofilmen mindskes (7). Det er trods alt sandsynligt, at xylitol-holdige alternativer er at foretrække, frem for de mere raffinerede sukkerarter.

Balancen mellem de- og remineralisering

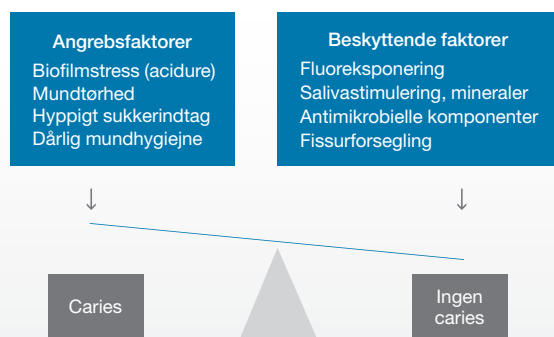


Fig. 3. Eksempel på faktorer, som påvirker balancen mellem de- og remineralisering. Modifieret efter Featherstone (15).

Fig. 3. Examples of factors that affect the balance between de- and remineralization. Modified after Featherstone (15).



Kostvaner

Kostens rolle for caries er blevet debatteret livligt siden den klassiske Vipeholm undersøgelse i 1950'erne. En gennemgang af tilgængelig litteratur har dog vist, at der ikke findes nogen generel sammenhæng mellem sukker og caries på populationsniveau, men at kostvanerne naturligvis kan være afgørende på individniveau (8). Det er frem for alt frekvensen af sukkerindtag, snarere end mængden af sukker, som har betydning for syrepåvirkningen. En restriktiv kostplan med få måltider pr. dag er teoretisk set fordelagtig set fra et cariesynspunkt, eftersom det mindsker pH-belastningen i biofilmen, men rent praktisk har det vist sig svært at ændre patienternes kostvaner langsigtet, da effektive metoder savnes.

Salivastimulering

Spytkirtlerne producerer normalt 1-1,5 liter saliva pr. dag og har en rengørende funktion ved at rense tænder og slimhinder for madrester og akkumulerede bakterier. Ved at stimulere saliva øges bufferkapaciteten, hvilket bidrager til, at pH-værdien hurtigere normaliseres i biofilmen. Saliva indeholder ud over mineraler (kalcium og fosfater) og elektrolytter til remineralisering også immunoglobuliner (IgA, IgG) og enzymer (lactoferrin og lysozym), som kan påvirke de syretolerante bakterier i biofilmen. Tilførsel af kalciumfosfopeptider i form af nanokomplex (CPP-ACP), kan øge salivas remineraliserende virkning (9). Et klinisk råd til patienter med øget cariesrisiko eller mindsket salivafunktion er derfor aktivt at stimulere sekretionen ved fx at tygge tyggegummi efter måltiderne.

Antimikrobielle stoffer og probiotika

Antibakterielle midler med bakteriedræbende eller bakteriehæmmende virkning mod mutans streptokokker lanceres ofte som "medicin" mod caries. Antiseptiske midler set i et bredt perspektiv har dog mange gange en alt for destruktiv virkning på den orale biofilm, eftersom de ofte indeholder opløsende midler, og særligt i sammenhæng med mundskylning og ved langtidsbrug. Resultatet bliver, at også den beskyttende biofilm fjernes, hvilket kan medføre en hurtigere genvækst eller genkolonisation af patogene bakterier. Et eksempel er klorhexidin, som initialt kan give en kraftig reduktion af antallet af mutans streptokokker, men disse bakterier får samtidig en økologisk fordel og genopstår ofte i højere andele, end der var før behandlingen. Eventuelle effekter på den orale biofilm ved langtidsbrug er ikke kendt. Ud fra et cariesmæssigt synspunkt bør al behandling med antiseptika derfor udelukkende ske lokalt og så kortvarigt som muligt. Visse metalioner som fx sølv har bakteriedræbende effekt, og kan i form af sølvdiaminfluorid anvendes til lokal applikation for at standse aktive caries-skader (10). Behandlingen kan ses som et effektivt alternativ for patienter, som af forskellige årsager ikke kan eller orker at samarbejde ved normal tandbehandling.

En alternativ måde, hvorpå syrepåvirkningen kan mindskes og biofilmen kan modificeres, er at anvende målsøgende anti-

KLINISK RELEVANS

Tandlægen bør have endnu større fokus på forebyggelse af caries på grund af de ændringer, der er i opfattelsen af ætiologien bag sygdommen. En tynd, stabil biofilm kan have en beskyttende effekt, mens den tykke, stressede biofilm er medvirkende til cariesudviklingen. Derfor indebærer forebyggelse af caries i første omgang, at tandlægen holder biofilmen tynd via mekanisk renhold. Nøglen i det forebyggende arbejde er således at tilstræbe balance (homeostase) og mangfoldighed i biofilmen/plakken ved

at udnytte økologiske principper. Tandlægen kan gøre dette på flere måder, og de kan med fordel kombineres: 1) eksponering med metabolismehæmmere, fx fluor, 2) mindsket frekvens af substrat (sukker), hvilket mindsker tidsrummet med lavt pH, 3) salivastimulering, hvilket giver øget mikrobiel clearance samt forbedret bufferkapacitet, og 4) anvendelse af antiseptiske eller alkaliske midler, antimikrobielle peptider eller pre-/probiotika.

mikrobielle peptider (AMP) eller tilførsel af probiotiske bakterier. Således kan specifikke bakterier sættes ud af spillet, uden at de harmløse bakterier i biofilmen påvirkes. Et eksempel på et syntetisk AMP er stoffet C16GS, som er afprøvet klinisk som mundskyllemiddel, og resultaterne viste en selektiv effekt på mutans streptokokker, men en stort set bibeholdt biofilm (11). Desuden mindskedes biofilmens mælkesyreproduktion og demineraliseringen af emaljen med omkring 30 %. Også resultater med bakterierterapi er lovende. Probiotika i kosten (fx fibre, oligosakkarider) gavner vækst af probiotiske bakterier. Probiotiske bakterier er antagonist til visse patogener og kan tænkes at modificere biofilmen på mange forskellige måder, men først og fremmest ved co-aggregation, produktion af bakteriociner og eventuelt kompetitiv hæmning. Kliniske studier med førskolebørn har vist en cariesforebyggende effekt ved dagligt indtag af mælk indeholdende probiotiske lactobaciller (12,13). Et andet studie tyder på, at også rodcaries kan standses med regelmæssigt indtag af probiotika (14). Det bør dog pointeres, at regelmæssigheden er vigtig; levende probiotiske bakterier koloniserer ikke biofilmen permanent, selv om DNA kan spores i saliva op til seks måneder efter det sidste indtag (ikke publicerede data).

Cariessygdommen i dag

Caries skal forebygges og kontrolleres, og den nye og uddybede forståelse af cariesygdommens ætiologi giver tandlæger, tandplejere og klinikassistenter nye værktøjer til tidligt at interve-

Forebyggelse af caries



Fig. 4. Den "forebyggende palet" med teknikker og metoder, som kan kombineres for at opnå en mangfoldig biofilm. CPP-ACP=casein fosfopetid-amorft kalciumfosfat; AMP= antimikrobielle peptider.

Fig. 4. The "preventive palette" with techniques and methods that can be combined to achieve a diverse biofilms. CPP-ACP = casein fosfopetid-amorphous calcium phosphate; AMP = antimicrobial peptid.

ner med processen, præventivt og non-invasivt (Fig. 4). Det er vigtigt at huske, at der ikke kun findes "en rigtig måde", men flere teknikker og metoder bør og skal kombineres for at opnå et godt resultat. Bedste tilgængelige videnskabelige evidens skal altid kombineres med klinikerens viden, erfaring og ekspertise samt med patientens ønsker, betalingsmuligheder og følsomhed. Tandlæger må naturligvis også i fremtiden behandle syg-

Relation mellem diagnose og behandlingsvalg

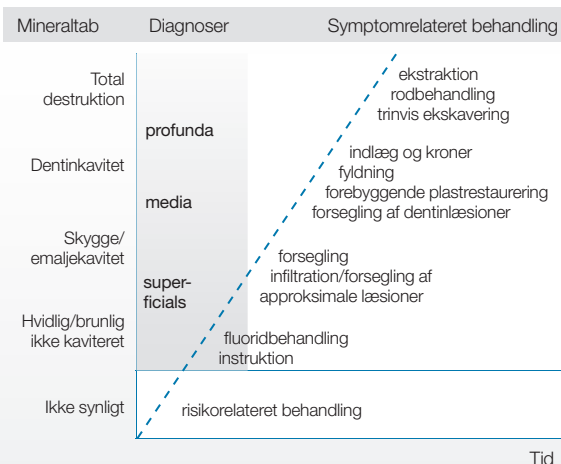


Fig. 5. Skematisk oversigt, som relaterer primær, sekundær og tertiær forebyggelse til mineraltab og diagnostik (Efter idé af Kim Ekstrand og Heela Zahir).

Fig. 5. Schematic relating the primary, secondary and tertiary prevention to loss of minerals and diagnostics.

dommen med bevarende fyldningsterapi. I Fig. 5 præsenteres en sammenfattende figur, som skematisk sammenkæder caries-sygdommens forskellige stadier af symptomer med handlinger i form af primær, sekundær og tertiær forebyggelse. Det generelle budskab er: "preserve tooth structure and restore only when necessary". I de følgende artikler uddybes ræsonnementet inden for disse emneområder og illustreres med kasuistik.

ABSTRACT (ENGLISH)

Caries – a biofilm mediated disease

During the last century the perception of caries etiology have changed radically, however, the treatment of caries has not undergone a similar change, but is still mainly focused on restorative treatments in many parts of the world ("drilling and filling"). Dental caries is currently described as a multifactorial disease in which the oral biofilm plays an important role in the etiology. A biofilm is a cluster of micro-organisms such as bacteria that have completely different properties and sensitivity towards antiseptics than the individual bacteria, separately. A thin and stable biofilm has an important protective effect against pathogens,

while a stressed and thick biofilm are the cause of 80 % of all body infections. The keypoint in prevention is therefore to strive for balance (homeostasis) and diversity in the biofilm / plaque by using organic principles. There are several ways to do this, and they can be combined: 1) exposure of metabolism inhibitors, 2) reduced the rate of substrate (sugar), 3) saliva stimulation and 4) the use of antiseptics, anti-microbial peptides or probiotics. The purpose of this article is to briefly summarize the current view of caries etiology and principles to prevent and control the disease by modifying the biofilm and stimulate remineralization of the dental tissue.

Litteratur

- Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet* 2007;369:51-9.
- Devine DA, Marsh PD. Prospects for the development of probiotics and prebiotics for oral applications. *J Oral Microbiol* 2009;1.
- Marsh PD. Microbiology of dental plaque biofilms and their role in oral health and caries. *Dent Clin North Am* 2010;54:441-54.
- Marsh PD. Contemporary perspective on plaque control. *Br Dent J* 2012;212:601-6.
- Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res* 2011;90:294-303.
- Honório HM, Rios D, Santos CF et al. Influence of dental plaque on human enamel erosion: in situ / ex vivo study. *Oral Health Prev Dent* 2010;8:179-84.
- Fontana M, González-Cabezas C. Are we ready for definitive clinical guidelines on xylitol/polyol use? *Adv Dent Res* 2012;24:123-8.
- Arola L, Bonet ML, Delzenne N et al. Summary and general conclusions/outcomes on the role and fate of sugars in human nutrition and health. *Obes Rev* 2009;10 (Supp 1):55-8.
- Cochrane NJ, Reynolds EC. Calcium phosphopeptides -- mechanisms of action and evidence for clinical efficacy. *Adv Dent Res* 2012;24:41-7.
- Rosenblatt A, Stamford TC, Niederman R. Silver diamine fluoride: a caries "silver-fluoride bullet". *J Dent Res* 2009;88:116-25.
- Eckert R, Sullivan R, Shi W. Targeted antimicrobial treatment to re-establish a healthy microbial flora for long-term protection. *Adv Dent Res* 2012;24:94-7.
- Näse L, Hatakka K, Savilahti E et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res* 2001;35:412-20.
- Stecksén-Blicks C, Sjöström I, Twetman S. Effect of long-term consumption of milk supplemented with probiotic lactobacilli and fluoride on dental caries and general health in preschool children: a cluster-randomized study. *Caries Res* 2009;43:374-81.
- Petersson LG, Magnusson K, Hakestam U et al. Reversal of primary root caries lesions after daily intake of milk supplemented with fluoride and probiotic lactobacilli in older adults. *Acta Odontol Scand* 2011;69:321-7.
- Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. *J Am Dent Assoc* 2000;131:887-99.
- Beighton D. Can the ecology of the dental biofilm be beneficially altered? *Adv Dent Res* 2009;21:69-73.
- Twetman S, Ekstrand K, Qvist V. Caries set fra et økologisk perspektiv. *Ugeskrift for Læger* 2010;172:3026-9.

THIRD COPENHAGEN TRAUMA SYMPOSIUM SEPTEMBER 6TH AND 7TH 2013

The University Hospital in Copenhagen now offers a 2 days course in:

ACUTE TREATMENT OF TRAUMATIC DENTAL INJURIES

presented by 10 international specialists. It is a well known fact that the initial treatment offered to a trauma patient can either optimize or compromise healing.

In this symposium all immediate and later treatment procedures will be critically analysed. Furthermore the current status of pulp regeneration as well as ridge preservation by decoronation will be presented.

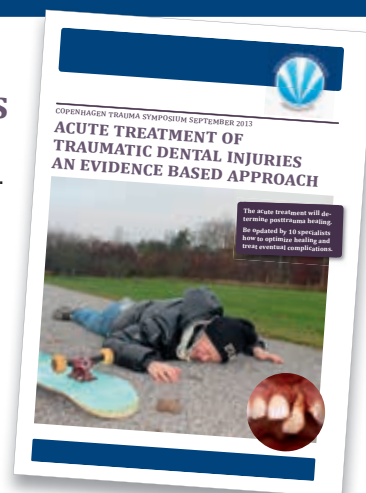
Scientific program:

www.dentaltraumaguide.org/Pictures/Kursus/Traumesymposium2013.pdf

Registration:

www.dentaltraumaguide.org/tilmelding.aspx

Registration fee: DKK 2800,- (€ 375)



Jens Ove
Andreassen



Eva
Lauridsen



Leif K.
Bakland



Lars
Andersson



Olle
Malmgren



Monty
Duggal



Barbro
Malmgren



Asgeir
Sigurdsson



Simon S.
Jensen



Tove
Wiggen