

ABSTRACT

Kulhydratforsøgene på Vipeholm-anstalten 1947-1951 blev gennemført uden kendskab til nutidens etiske paradigme. Forsøgene var unikke for deres tid, eftersom de blev udført med henblik på at opnå kontrol med et betragteligt antal forhold udover kosten, som kunne tænkes at påvirke cariesaktiviteten. Herunder patienternes spisevaner (sluger maden uden at tygge eller tygger drøv), mundhygiejnevner og variationer i efterlevelse af forsøgsprotokollen. Der blev også udført omhyggelige metodestudier for cariesregistreringen. Forsøgenes resultater betød et videnskabeligt gennembrud – man kunne i prospektive forsøg demonstrere, at cariesudviklingen blev kraftigt påvirket af klæbrige sukkerholdige kulhydrater, især imellem måltiderne. Man påviste desuden, at cariesmodtageligheden kan variere betydeligt fra person til person.

EMNEORD Dental caries | carbohydrates | human experimentation | vitamins | codes ethical



Korrespondanceansvarlig forfatter:

DAN ERICSON
dan.ericson@mau.se

Forsøgsdesign og resultater for kulhydratforsøgene 1947-1951

DAN ERICSON, seniorprofessor i cariologi, Odontologiska Fakulteten, Malmö Universitet, Malmö

► Artiklen er oprindeligt publiceret i Tandläkartidningen 2024;No.6:54-60

[Online før print]

KULHYDRATFORSØGENE PÅ VIPEHOLM-ANSTALTEN 1947-1951 (1), hvor man eksperimentelt fremkaldte caries på mennesker, er efterstående blevet stærkt omdebatterede ud fra en etisk synsvinkel. Dette har givetvis påvirket synet på resultaternes videnskabelige troværdighed og dermed ført til, at forskere nødtigt sætter sig ind i resultaterne og refererer til studierne, fordi det kan være risikabelt at forbinde sig til en uetisk position. Det kan ske, at de empiriske resultater fra de prospektive interventionsforsøg ikke tages alvorligt, på trods af at forsøgspersonerne har lidt meget for de videnskabelige resultater.

Det videnskabelige samfunds holdning til at anvende resultater, som er opnået under omstændigheder, der med eftertidens øjne bedømmes som uetiske, er grundigt belyst efter en debat om, hvordan man skulle forholde sig til resultater fra eksperimenter på mennesker i koncentrationslejrene under anden verdenskrig (2). Mere herom i Göran Hermeréns artikel i dette nummer af Tandlægebladet.

På den baggrund er der sikkert ikke mange, som har sat sig ind i kulhydratforsøgene i Vipeholm 1947-1951. Det kan derfor være interessant at redegøre for, hvad der blev undersøgt, og hvilke resultater der fremkom, udover det ”som vi alle ved” nu, nemlig at anbefalingen ”fredagsslik” sandsynligvis er baseret på nogle af forsøgsresultaterne. Resultaterne og forfatterens tolkning af dem har næppe kunnet betvivles videnskabeligt (3) ud fra den tids normer, og der er publiceret omkring 25 videnskabelige arbejder med tilknytning til Vipeholm-materialet. Eftertiden har i nogen grad kritiseret forsøgenes eksterne validitet i et almindeligt samfund.

Mere end 500 citeringer (januar 2024, CrossRef) understreger den meget store betydning, resultaterne har haft for cariesforskningen. Så tidligt som i 1952 publiceredes resultaterne på svensk i et supplement til Svensk Tandläkare-Tidskrift (4).

Nedenstående redegørelse er stærkt forkortet og videregiver kun et mindre antal illustrative eksempler, der afspejler, hvordan forskerne valgte at formidle deres studie. Jeg har valgt at anvende deres ordvalg, fx ved at kalde forsøgsparticipanterne ”patienter” i stedet for ”forsøgspersoner” og at anvende termen ”kulhydratforsøg” i stedet for ”kulhydrateksperimenter”.

CARISSITUATIONEN OG VIDENSNIVEAUET INDEEN FORSØGENE

I Sverige såvel som i mange andre lande var cariesituationen meget alvorlig på den tid, hvor kulhydratforsøgene blev gennemført. Stort set alle værnepligtige havde caries, de 12-årige havde i gennemsnit et DMFT på 7,8, og i Lund havde de 14-årige mere end syv nye cariesangreb om året (5). Fravær i skoler og på arbejdspladser pga. tandpine var et betydeligt problem.

Tidligere publicerede studier om kulhydraternes betydning for caries hos mennesker var kendetegnet ved for små materialer, inadækvat cariesregistrering, for kort observationstid, manglende kontrolgruppe, utilstrækkelig registrering af indtag m.m. (6). Der var kort sagt store huller i vidensgrundlaget for kulhydraternes betydning for cariesudvikling, selvom der gennem flere tusind år havde været teorier om søde sager og caries. Kulhydratforsøgene betød, at et relevant sundhedsproblem blev undersøgt under kontrollerede betingelser.

KULHYDRATFORSØGENE

Populationen

På Vipeholm deltog 436 patienter (81 kvinder og 355 mænd) med mental funktionsvariation og en gennemsnitsalder på 32 år ved forsøgets start. Disse personer udgjorde det såkaldt konstante materiale, dvs. at det var dem, der deltog i vitamin- og kulhydratforsøgene i perioden 1947-51. Det oprindelige materiale bestod af 633 personer, men en del måtte udelukkes af materialet pga. flytning mellem afdelinger, dødsfald, forsøgsvis udskrivning eller manglende deltagelse i hovedundersøgelserne. Der var også 150 ansatte på anstalten, der deltog i starten, men efter en tid måtte de udelukkes, da de byttede slik indbyrdes.

Der blev ikke indhentet samtykke til deltagelsen. Inklusionskriterierne var, at patienterne skulle kunne undersøges uden tvang, have mindst 10 tænder og ingen sygdomme, som krævede speciel kost. Tvangsmadning forekom ikke, og patienterne måtte selv bestemme, hvor stor en del af deres slikration de spiste.

Forskningsspørgsmål

De essentielle forskningsspørgsmål var, hvordan cariesaktiviteten blev påvirket af mængden af kulhydrater, hvor ofte og i hvilken form kulhydrater blev indtaget, om man overhovedet fik caries, hvis sukkertilførslen blev reduceret så meget som muligt, og endelig hvad der skete, hvis man holdt op med at indtage cariesfremkaldende kulhydrater.

Kulhydrattilskudstyper



Fig. 1. To yderligheder af sukkertilskud under kulhydratforsøgene: sukker i opløsning ved måltid (sukrosegruppen) kontra 24 seje, klæbrige stykker toffee som mellemmåltider hver dag (24-toffeegrupperne).

Fig. 1. Two extremes of sugar supplementation during the Carbohydrate Trials: sugar in solution at mealtimes (the Sucrose group) versus chewy, sticky toffees 24 pieces daily between meals (the 24 Toffee groups).

Forsøgsdesign

Kulhydratforsøgene havde til formål at udfylde huller i den eksisterende viden og bøde på påviste kvalitetsbrister. Forsøgene forløb over fire år og var forudgået af en toårsperiode med forberedende studier og vitaminforsøg, hvor cariesaktiviteten var lav (0,3 nye læsioner pr. år i gennemsnit). Kostholdet på Vipeholm var meget reguleret. Vitaminforsøgene havde til formål at begrænse cariesudviklingen gennem diverse tilskud af vitaminer og fx fluorider (benmel). Der blev ikke fundet nogen carieshæmmende effekter, formentlig pga. den beskedne cariesudvikling hos forsøgspersonerne.

Kulhydratforsøgene blev designet med henblik på at forsøge at få ”fuldstændig kontrol” over kost, spisevaner, sukkerindtag og cariesudvikling hos forskellige forsøgsgrupper (Fig. 1). Samtidig afprøvede man et stort antal varianter af kost og indtagshyppighed i de forskellige forsøg. Omfattende metodestudier vedrørende cariesregistrering (7) og registrering af forsøgspersonernes spise- og synkevaner (en del patienter slugte deres søde sager hele, mens andre ”tyggede drøv” på dem) gjorde studierne unikke. Fx var tandbørstevanerne forskellige, og mindre end 20 % børstede tænderne (det var især kvinderne på en bestemt afdeling, som fik børstet tænderne af personalet hver morgen). Hertil kommer den detaljerede beskrivelse af patientmateriale, metoder, resultater, afvigelser og andre forhold, såsom hvad der skete, når pårørende ville sende slik og kager m.m., som giver en læserforståelse tæt på ”full facts and circumstances”. Kulhydratforsøg I (KH I, 1947-49) indebar, at man fordoblede sukkerindtaget i forhold til datidens svenske normalkost. Under kulhydratforsøg II (KH II, 1949-51) var det totale sukkerindtag sammenligneligt med normalkosten.

Alle på samme mands- eller kvindeafdeling indgik i samme forsøgsgruppe. Grupperne var ikke sammenlignelige med ▶

Moulage-systemet



Fig. 2. Udsnit fra "Skandinaviske Moulagesystemet för kariesbestämning" ad modum Dahlberg, Westin, Lindström; "Primärkaries". Modellerne anvendes til at sammenligne læsionernes størrelse og progression. Fra (4).

Fig. 2. Excerpt from the *Scandinavian Moulage system for caries determination* according to Dahlberg, Westin, Lindström, Primary caries. The models were used to compare the size and progression of lesions. From (4).

hensyn til carieserfaring ved forsøgets start, hvilket ikke gør det muligt at sammenligne grupperne med hinanden. Konklusionerne baseres på sammenligning af ændringer inden for grupperne, da samme individer blev udsat for forskellige påvirkninger over tid.

Forsøgsgrupper:

1. Ingen kulhydrattilskud (kontrolgruppen), som desuden havde en periode med maksimal kulhydratrestriktion under KH I.
2. Sukker i opløsning ved måltiderne (sukrosegruppen).
3. Sukker i hvedebrød, klæbrig form ved måltiderne (brødgrupperne; opdelt på mænd og kvinder).
4. Søde sager i klæbrig form mellem måltiderne (chokolade-, karamel-, 8-toffee-, 24-toffeegrupperne; opdelt på mænd og kvinder).

Samtlige grupper fik totalt set lige mange kalorier. De, som fik mindre sukker, blev kaloriekompenseret med margarine.

Cariesregistrering

Man anvendte bl.a. "Det skandinaviske Moulagesystem til cariesbestemmelse" ad modum Dahlberg, Westin og Lindström til registrering af cariestilvækst (Fig. 2). Der blev fremstillet modeller til kunstigt og realistisk at illustrere skader og sygdomstegn. Man sammenlignede disse med carieslæsionernes placering, størrelse og progression. For at gøre det muligt at følge forløbet blev carieskaderne først behandlet, da forsøgene var i slutfasen. Der blev også anvendt andre indices. Journalføringen var kompleks, og hovedregistreringerne blev udført af to tandlæger efter omfattende metodestudier. Den endelige rapport sammenfatter cariestilvæksten i DMFT og i nye carierede flader.

Statistiske analysemetoder

Det er måske unødvendigt at påpege, at datidens statistiske metoder hovedsagelig blev udført med papir og blyant og måske en simpel regnemaskine. Man anvendte frekvensfordeling samt den temmelig robuste Chi²-test (7). Det kunne være interessant i dag at analysere den enormt store datamængde med

moderne analysemetoder og computerkraft. Fx ville man kunne tage hensyn til flere tænkte årsagsfaktorer samtidig, inklusive confounders, for at få en dybere analyse af flere sammenhænge.

Resultater

Resultaterne beskrives meget fint i originalgrafer fra den svenske publikation i 1952 (4). Mange af de håndtegnede figurer indeholder utroligt meget information. De væsentligste resultater vises i Fig. 3-5 (4). I den mest cariesaktive gruppe fik man i gennemsnit 4,2 nye læsioner pr. år, hvilket kan relateres til det, man fandt blandt skolebørn i Lund på samme tid, nemlig at 14-årige i gennemsnit udviklede ca. syv nye læsioner pr. år. Det er også vigtigt at understrege, at 30 % af totalmaterialet ikke udviklede caries i løbet af forsøgsårene. En tydelig individuel variation i cariesresistens kunne observeres.

I det følgende gives en uddybet beskrivelse af kulhydratindtag og resultater med to eksempler, sukrosegruppen og den mandlige 24-toffeegruppe, som illustrerer lav og høj cariesaktivitet (Fig. 4 og 5).

Sammenfattende kan følgende konklusioner drages (eksempel efter (4)):

- Sukker kan medføre en forøget cariesaktivitet.
- Der var i alle grupperne en stor individuel variation i cariesaktivitet, som ikke bare kan forklares med, at enkelte forsøgspersoner ikke indtog alle deres søde sager. 30 % af totalmaterialet udviklede ingen caries i løbet af forsøgsårene.
- Sukker mellem måltiderne øger cariesaktiviteten.
- Sukker i klæbrig form ved måltiderne øger cariesaktiviteten.
- Sukker i forbindelse med et måltid påvirker ikke cariesudviklingen i nævneværdig grad.
- Når forsøgspersonerne holder op med at spise sukker, mindskes cariesaktiviteten drastisk, men en del får caries selv under sukkerrestriktion.

Resultaterne bidrog efter alt at dømme til den senere lancerede anbefaling "fredagslik".

Cariesudviklingen 1946-1951

Fig. 3. Figuren er let modificeret efter den måske mest kendte resultatgraf (4). X-aksen viser årstal, y-aksen viser DMFT (bemærk, at skalaen starter ved 11 DMFT). Forsøgsperioderne for vitaminforsøg og kulhydratforsøg (KH) I og II angives nederst på grafen.

De røde prikker angiver DMFT-middelværdien for de forskellige grupper ved vitaminforsøgets start. De forskellige grupper havde forskellig carieserfaring ved forsøgets start. De ufarvede prikker viser undersøgelsestidspunkterne.

De stiplede linjer indikerer, at der kun blev indgivet sukker ved måltiderne: kontrolgruppen (som også havde en sukkerrestriktion under KH I), sukrosegruppen, som fik sukkertilskud i opløsning, og brødgrupperne, som fik klæbrigt og sukkerholdigt brød. Cariestilvæksten er forholdsvis lille i disse grupper, hvilket illustreres tydeligt ved, at de stiplede linjer i disse grupper har en svag hældning og i princippet er parallelle. Dog ses en stigning (signifikant) i den mandlige brødgruppe i slutningen af KH II.

De ubrudte linjer viser perioder med sukkertilførsel mellem måltiderne. Hældningen af linjerne indikerer cariesaktiviteten. Bemærk, at det er de ubrudte linjer, der har den klart stejleste hældning og viser høj cariesaktivitet i perioder med sukker mellem måltiderne.

Også 8-toffeegruppen er karakteriseret ved en stejl stigende cariesudvikling, når der indtages toffees. Gruppen havde ved starten den laveste carieserfaring. Forsøgsgruppen får indledningsvis (første del af KH I) en kulhydratfattig kost uden supplement med slik. Derefter udleveres toffees umiddelbart efter to af måltiderne, og forsøgspersonerne fortærer dem på forskellige måder; en del spiser det hele på en gang, andre spreder indtagelsen over længere tid. Under KH II uddeles toffestykkerne kun mellem måltiderne.

Når de ubrudte linjer bliver stiplede (ingen sukker mellem måltiderne), aftager cariesaktiviteten prompte. Perioder med sukker mellem måltiderne blev afbrudt, så snart cariesaktiviteten kunne fastslås statistisk (grønne prikker).

Fig. 3. The figure is slightly modified after the perhaps best-known result graph from (4). The x-axis shows years. The y-axis shows DMFT (note that the scale starts at 11 DMFT). The trial periods for Vitamin trial, Carbohydrate trial (KH) I and II can be seen at the bottom of the graph.

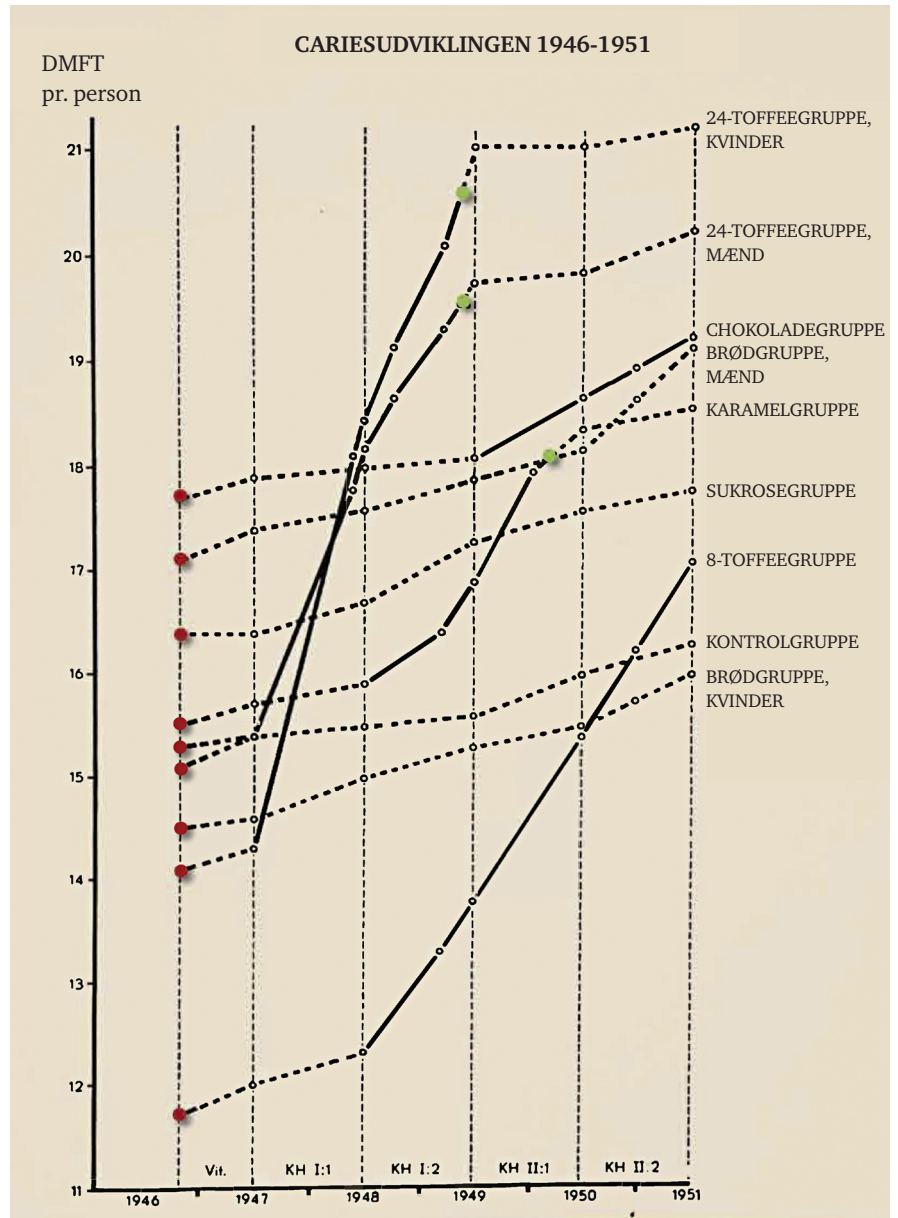
The red dots indicate the mean DMFT for the different groups at the start of the Vitamin trial. The different groups differed in caries experience at the start of the trial. The uncolored dots show examination occasions.

The dashed lines indicate that sugar was given only at mealtime: the Control group (which also had a sugar restriction during KH I), the Sucrose group which received sugar supplementation in solution and the Bread groups, which received sticky sugary bread. The increase in decayed teeth is relatively small in these groups, which is clearly illustrated by the fact that the dashed lines in these groups only have a slight slope and are basically parallel. However, an increase (significant) is seen in the male bread group during the end of KH II.

The solid lines show periods of sugar intake between meals. The slope of the lines indicates the caries activity. Note that it is the solid lines that clearly slope the most and show high caries activity during periods of sugar between meals.

The 8-toffee group is also distinguished by a steeply increasing caries development when toffee is consumed. This group had the lowest caries experience at the start, and initially receives (first part of KH I) a low-carbohydrate diet without the addition of toffees. Afterwards, toffees are given directly after two of the meals and the subjects consume these in different ways; some eat all at once, others spread out their consumption. During KH II, toffees are distributed exclusively between meals.

When the solid lines return to dashed (no sugar between meals), caries activity declines abruptly. Periods of sugar between meals were interrupted when caries activity could be statistically confirmed (green dots).



Sukrosegruppen

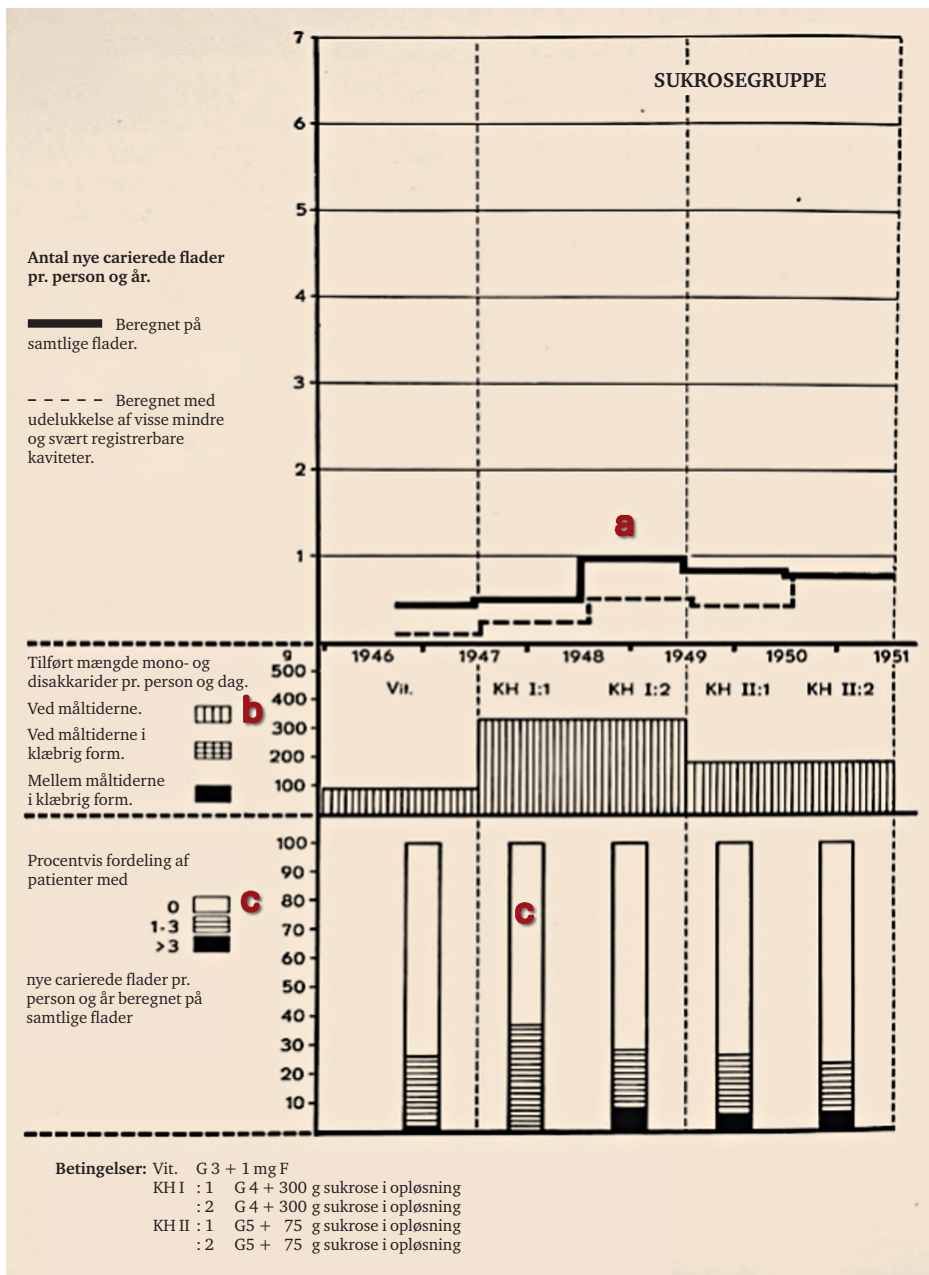


Fig. 4. Figuren beskriver sukrosegruppen i detaljer og er modificeret efter (4). Den komplekse, men meget informative graf viser i sin øverste del antallet af nye carierede flader (a) igennem vitamin- og kulhydratforsøgene (KH). Man ser, at cariestilvæksten synes at stige en smule under KH I (ikke statistisk signifikant). Den midterste del viser mængden af tilført sukker og i hvilken form (b). Under vitaminforsøget blev der tilført 100 g sukker i ikkeklæbrig form ved måltiderne. Mængden af samme slags sukkertilsud blev øget til 300 g under KH I og blev igen mindsket til 200 g under KH II. I den nederste del af grafen viser søjlerne fordelingen af personer med 0, 1-3 og mere end tre cariesangreb under forsøgsperioderne. Langt de fleste fik altså ingen caries (c). 300 gram sukker pr. dag i ikkeklæbrig form i forbindelse med et måltid påvirkede således ikke cariesaktiviteten nævneværdigt i forsøgsgruppen.

Fig. 4. The figure describes the sucrose group in more detail and is modified according to (4). The complex but very informative graph shows in its upper part the number of new decayed surfaces (a) through the Vitamin and Carbohydrate Trials (KH). It can be seen that caries activity tend to increase slightly under KH I (not statistically significant). The middle part shows the amount of added sugar and in what form (b). During the Vitamin trial, 100 g of sugar was added in non-sticky form at meals. The same form of sugar was increased to 300 g during KH I, then reduced to 200 g during KH II. In the lower part of the graph, the bars show the distribution of people with 0, 1-3 and more than 3 caries lesions during the trial periods. The vast majority thus did not get any caries lesion (c). - Even 300 g of sugar per day in non-sticky form given at meals did not significantly affect caries activity in the experimental group.

24-toffeegruppen

Fig. 5. Figuren beskriver den mandlige 24-toffeegruppe i detaljer og er modificeret efter (4). Grafen viser i sin øverste del antallet af nye carierede flader gennem vitamin- og kulhydratforsøgene (KH). Man ser en cariestilvækst på mere end fire nye carierede flader under KH I (a), mens tilvæksten under KH II umiddelbart synker til samme niveau som under vitaminforsøget (b) (statistisk signifikante ændringer).

Den midterste del viser mængden af tilført sukker og i hvilken form (c). Under vitaminforsøget tilførtes 100 g sukker i ikkeklæbrig form ved måltiderne. Under KH I blev tilført sukker i form af toffee mellem måltiderne (24 stk., i alt 120 g sukker), og sukkermængden ved måltiderne blev forøget til 200 g. Forsøget blev afbrudt under de sidste måneder af KH I (pil), da man havde fået statistisk sikker cariestilvækst. Sukkerindtaget blev da reduceret til 50 g under de sidste måneder af KH I. Under KH II indeholdt måltiderne sukker i samme omfang som datidens normal kost i Sverige.

I den nederste del af grafen viser søjlerne fordelingen af personer med 0, 1-3 og > 3 cariesangreb under forsøgsperioderne. Det var altså ikke alle, der fik caries (d). 120 g sukker pr. dag, fordelt på 24 stykker toffee mellem måltiderne, påvirkede cariesaktiviteten dramatisk i forsøgsgruppen. Det er værd at bemærke, at nogle deltagere ikke fulgte forsøgsprotokollen, og fx var der i den mandlige 24-toffeegruppe ca. 25 %, som slet ikke indtog toffees. Disse personer indgår i resultatopgørelsen for gruppen.

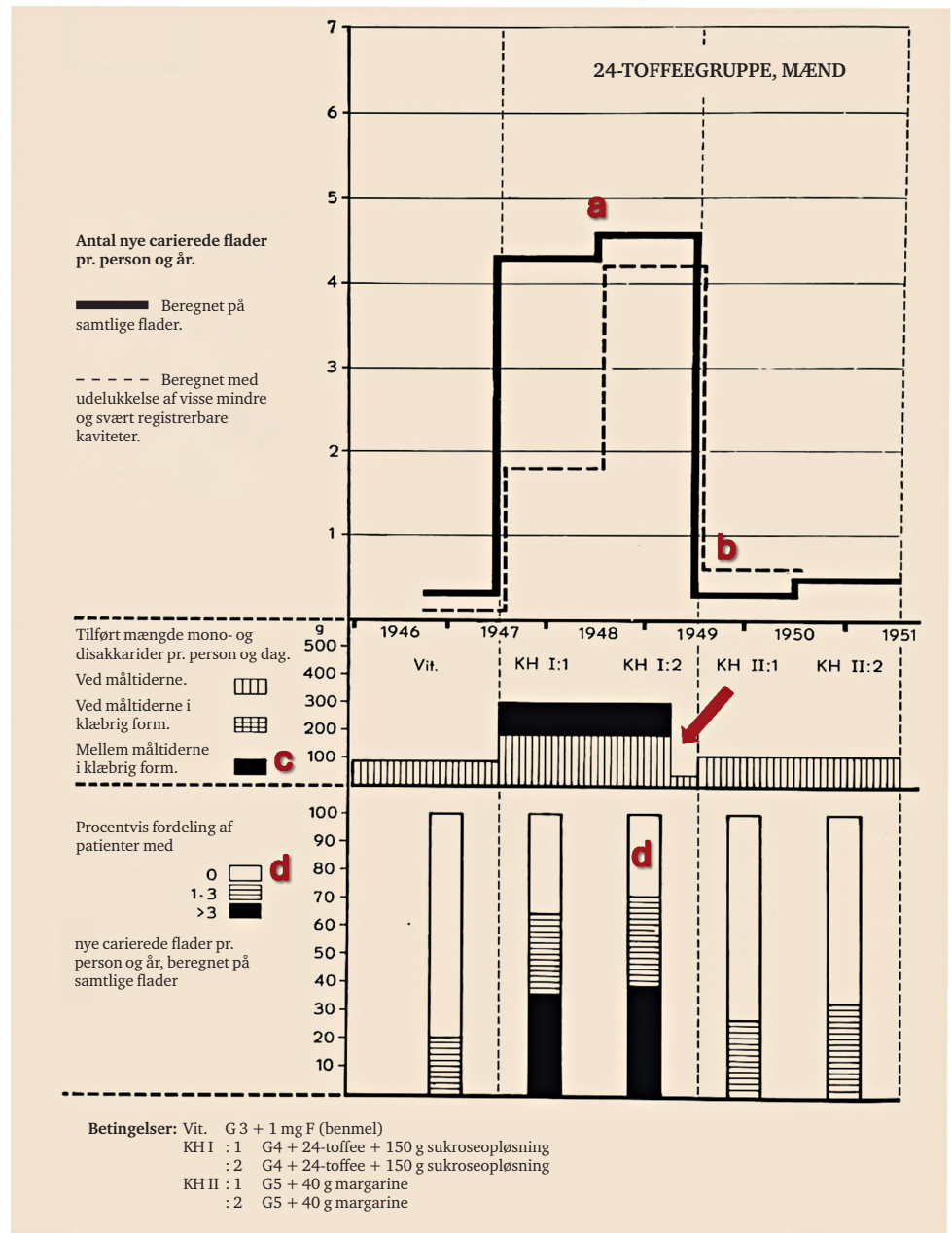
I den kvindelige 24-toffeegruppe var der flere, der fulgte protokol­ len, og kun 5 %, der ikke indtog toffees. Cariesudviklingen var i den gruppe 7,4 flader pr. år under KH I. Samtlige personer fik caries under KH II.

Fig. 5. The figure describes the male 24-toffee group in more detail and is modified after (4). The graph shows in its upper part the number of new decayed surfaces

through the Vitamin and Carbohydrate Trials (KH). It can be seen that caries increases by over 4 new decayed surfaces during KH I (a), to immediately drop during KH II to the same level as during the Vitamin trial (b) (statistically significant changes).

The middle part shows the amount of added sugar and in what form (c). During the Vitamin trial, 100 g of sugar was added in non-sticky form at meals. Sugar in the form of toffee between meals (24 pieces, total 120 g of sugar) was added and sugar at meals was increased to 200 g during KH I. The trial was stopped during the last months of KH I (arrow) when statistically reliable results had been obtained for the caries increase. The sugar intake was then reduced to 50 g during the last months of KH I. During KH II, the meal contained sugar at parity with the Swedish normal diet at that time.

In the lower part of the graph, the bars show the distribution of people with 0, 1-3 and more than 3 caries lesions during the experimental periods. Note that everyone did not get caries (d). 120 g of sugar per day, divided into 24 toffees between meals, dramatically increased the caries activity in the experimental group.



DISKUSSION

Det bliver aldrig muligt at gentage kulhydratforsøgene. Resultaterne bør anvendes for at forbedre vores livskvalitet. Det kunne være yderst interessant at foretage uddybende analyser, hvis kildematerialet var tilgængeligt. Fx med henblik på at forfine den statistiske analyse og studere flere sammenhænge og i højere grad tage hensyn til manglende kompliance. Eftersom vi også i dag synes, at slik er lækkert, og man indimellem kan føle stærkt behov for sødt, er forskningsspørgsmålene stadig højaktuelle.

Udover at svare på et stort antal fundamentale spørgsmål om sammenhængen mellem sukker og caries hos mennesket gav undersøgelse en klar indikation af, at der sandsynligvis fandtes flere forklaringer på, hvorfor caries opstår, men at sukker er en meget vigtig årsagsfaktor. Det blev allerede i originalpublikationerne pointeret, at der var stor variation i patienternes cariesmodtagelighed, og man diskuterede mulige

årsager hertil. De senere års forskning har vist, at op imod 50 % af cariesmodtageligheden hos mennesker kan forklares med genetiske faktorer (8), og også hos mikrofloraen (fx mutansstreptokokker) har genetiske forhold betydning for virulensen (9).

KONKLUSIONER

Klinisk relevans i dagens samfund:

- Vi synes også i dag, at sødt smager godt, og sukker er stadig en risikofaktor for caries.
- Viden om, hvordan sukker kan påvirke caries, er en grundlæggende forudsætning for en relevant patientkommunikation.
- Viden om, at mennesker har forskellig modtagelighed for caries, er grundlæggende for at forklare, hvorfor der er forskel på, hvor meget sødt forskellige personer kan tåle uden at få caries. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)**DESIGN AND RESULTS OF THE CARBOHYDRATE TRIALS 1947-1951**

The Carbohydrate Trials at Vipeholm 1947-1951 were carried out in the absence of today's ethical paradigm. The trials were unique for their time in that they were conducted to control for a considerable number of factors, other than diet, that could conceivably affect caries activity. Examples are the patients' eating habits (swallowing the food without chewing or rumi-

nating), oral hygiene habits, variations in adherence to the trial protocol. Method studies of caries recording were also carried out carefully. The results of the trials were a breakthrough in knowledge - it was possible to show in prospective trials that caries development was strongly influenced by sticky sugary carbohydrates, especially when eaten between meals. It was also shown that caries susceptibility can differ significantly between different individuals.

LITTERATUR

1. Gustafsson BE, Quensel CE, Lanke LS et al. The Vipeholm dental caries study; the effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. *Acta Odontol Scand* 1954;11:232-64.
2. Mills J. Pandora's box closed: the royal air force institute of aviation medicine and nazi medical experiments on human beings during World War II. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2020;79:101190.
3. Newbrun E. Professional ethics and professional etiquette in dentistry: are they compatible? *J Hist Dent* 2007;55:119-25.
4. Gustafsson BE, Quensel CE, Swenander-Lanke L et al. Kliniskt experimentella undersökningar över sambandet mellan intagna kolhydrater och tandkaries. *Svensk Tandläkare-Tidskrift* 1952;45 (Supp):52-206.
5. Gustafsson BE, Widbom M. Kariesfrekvens och kariesaktivitet hos skolgångdomar. *Svensk Tandläkare-Tidskrift* 1952;45: (Supp): 370-82.
6. Gustafsson BE. Survey of the literature on carbohydrates and dental caries. *Acta Odontol Scand* 1953;11:207-31.
7. Quensel CE, Gustafsson BE, Grahnen H. Reliability of the method in the determination of caries activity. *Acta Odontol Scand* 1953;11:365-88.
8. Haworth S, Esberg A, Lif Holger-son P et al. Heritability of caries scores, trajectories, and disease subtypes. *J Dent Res* 2020;99: 264-70.
9. Sheng N, Mårell L, Sitaram RT et al. Human PRH1, PRH2 susceptibility and resistance and *Streptococcus mutans* virulence phenotypes specify different microbial profiles in caries. *EBioMedicine* 2024;101:105001.