

# Pharmakologie und Toxikologie des Fluors in seiner kariesprophylaktischen Anwendung<sup>1</sup>

Von Klaus G. König

## Zusammenfassung

Die Beschränkung der Häufigkeit der Zuckeraufnahme und gute Mundhygiene sind ursächliche Vorbeugungsmaßnahmen gegen Zahnkaries, sie setzen aber jahrzehntedauernde Umerziehung zu individuellem Bemühen voraus. Dagegen sind prophylaktische Fluorzuführen (1 mg pro Tag pro Person) über eine zentrale Trinkwasserversorgung oder über ein zentral hergestelltes Speisekochsalz eine sofort wirksame Präventivmaßnahme von großer Breitenwirkung, die Karieshemmungen zwischen 30 und 60% erwarten läßt. Die lebenslange Verabreichung der kleinen kariesprophylaktischen Fluordosen kann man als gefahrlos für den menschlichen Organismus bezeichnen. Jahrzehntelange systematische Forschung und klinisch-epidemiologische Beobachtungen, deren Ergebnisse in gedrängter Form dargestellt sind, haben die Kariesprophylaxe mit Fluor zu einer hervorragend fundierten Präventivmaßnahme werden lassen.

## Résumé

La réduction de la consommation de sucre et une bonne hygiène buccale sont des mesures causales prévenant la carie dentaire mais qui supposent une véritable «rééducation» de l'individu. Par contre, l'administration de fluor (1 mg par jour et par personne) dans l'eau potable ou dans le sel de cuisine représente une mesure prophylactique à effet immédiat et très étendu, permettant d'obtenir une réduction de la carie de 30-60%. L'ingestion de ces petites doses de fluor, même durant toute la vie, est sans danger pour l'organisme humain. Les recherches systématiques et les observations cliniques et épidémiologiques effectuées durant de nombreuses années, et dont les résultats sont représentés en abrégé, ont permis d'assurer au fluor une place prépondérante dans la prévention de la carie dentaire.

Seit dem April des Jahres 1963 wird im Kanton Zürich zur Verwendung im Haushalt generell ein Kochsalz verkauft, das außer Jod noch 200 mg Natriumfluorid je Kilogrammpaket enthält. Zur Vorbeugung gegen die erschreckend im Zunehmen begriffene Zahnkaries hat der Zürcher Regierungsrat [1] – nach eingehender Prüfung [2,3] durch Sanitätsrat und Fachausschüsse – für diese Maßnahme entschieden.

Im verborgenen und auch in aller Offenheit machen sich gegen eine solche Möglichkeit der Kariesvorbeugung Widerstände bemerkbar, wie früher schon gegen ähnliche Maßnahmen: in den zwanziger und dreißiger Jahren gegen die Jo-

<sup>1</sup> Aus der Kariesforschungsstation (Vorstand: Prof. Dr. med. H. R. Mühlemann) des Zahnärztlichen Instituts der Universität Zürich.

dierung des Kochsalzes zur Kropfprophylaxe, und erst kürzlich gegen die Fluoranreicherung des Trinkwassers in Basel, begonnen im Frühjahr 1962. In Inseraten [4] wird vor der Kochsalzfluoridierung als vor einem «chemischen Experiment – sogar mit Kindern, Kranken und Greisen!» gewarnt. «Fluor ist ein gefährliches Gift» heißt es weiter in dem Inseratentext, und es wird auch nicht mit Vorwürfen gegen die verantwortlichen Stellen gespart.

Wir dürfen den übervorsichtigen Fluorgegnern sicher nichts als die lautesten Absichten unterstellen, und es wäre töricht, ihre Polemik mit Gegenpolemik zu beantworten. Wie schon Emil Abderhalden in ähnlichem Zusammenhang festgestellt hat, gibt es «nur einen Weg, Irrtümer zu bekämpfen, und das ist Verbreitung von entsprechendem Wissen» [5].

Ohnehin haben nicht nur die wenigen Gegner der Kariesprophylaxe mit Fluor, sondern auch die aufgeschlossene breite Öffentlichkeit ein Recht auf sachliche Information. Wir wollen daher mit Hilfe möglichst vieler Tatsachen, und immer unter Berücksichtigung beider Aspekte, Nutzen und möglicher Schaden, die folgenden drei Fragen erörtern:

- I. In welcher Form kommen Fluoride vor, und wie steht der Mensch zu diesen Stoffen in Beziehung?
- III. Wie weit sind Fluorgaben als Vorbeugungsmaßnahme gegen Karies sinnvoll und gerechtfertigt?
- III. Müssen dabei Überdosierungen und schädliche Nebenwirkungen auf den Organismus befürchtet werden?

I. Fluor ist ein außergewöhnlich stark reaktionsfähiges Element, stärker noch als seine Geschwisterelemente in der gleichen Gruppe des periodischen Systems, die Halogene Chlor, Brom und Jod. Fluor kommt wegen seiner Reaktionsfähigkeit in der Natur nie frei, sondern immer nur in Verbindungen mit anderen Elementen, als Fluorid, vor. Sein Anteil an der Erdkruste beträgt etwa 0,03%, und damit steht es in der Häufigkeit seines Vorkommens unter den über 100 heute bekannten Elementen an 17. Stelle.

Das wichtigste Fluormineral ist Flußspat, chemisch Calciumfluorid. Vom Flußspat hat das Fluor seinen Namen. Er kommt vom lateinischen fluo = ich fließe, weil Flußspat schon im Mittelalter als Flußmittel beim Schmelzen von Erzen verwendet wurde. Reiner Flußspat ist farblos und glänzt wie Glas. Er ist gut durchlässig für infrarotes und ultraviolettes Licht und wird daher zu Linsen für die optischen Systeme hochwertiger Mikroskope und astronomischer Fernrohre verwendet. Flußspat oder Calciumfluorid enthält fast 50% Fluor, ist aber fast ganz unlöslich und auch weitgehend ungiftig. Pulverisierter Flußspat fand früher als Antiseptikum Verwendung. Fluor ist auch noch in anderen Mineralien enthalten: zu über 50% im Kryolith, Natrium-Aluminiumfluorid, und zu 2–4% im Apatit, einer besonderen kristallinen Form von Calciumphos-

phat. In diesem Mineral können Hydroxylgruppen ( $-OH$ ) durch Fluorid oder andere Anionen ersetzt sein, und man spricht je nachdem von Hydroxylapatit  $3 Ca_3 (PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2$  oder in unserem Fall von Fluorapatit  $3 Ca_3 (PO_4)_2 \cdot CaF_2$ . Fluor wird in nicht unbeträchtlichen Konzentrationen auch im Erdboden gefunden, besonders bei vulkanischem Ursprung. Spuren von Fluor sind daher in fast allen Pflanzen enthalten, die wir als Nahrung aufnehmen. Fluor ist immer auch – in sehr kleinen Konzentrationen und in gelöster, ionisierter Form – ein Bestandteil des Wassers der Quellen, Flüsse und Meere. Das Meerwasser ist der ursprüngliche Lebensraum aller höheren Tiere. Und ein recht getreues Abbild der Ionenzusammensetzung des Urlebenselements Meerwasser ist, sozusagen als entwicklungsgeschichtliches Erbe über die Jahrtausende, noch heute die Körperflüssigkeit mit den entsprechenden Ionenverhältnissen [6–8]. In folgerichtiger Weiterführung dieser Hypothesen von *Gustav von Bunge* und *A. B. Macallum* könnte man auf Grund des Fluorgehalts der Meere von etwa 1 Milligramm im Liter auch das Fluor als ein in die biologischen Vorgänge naturnotwendig eingeordnetes Element auffassen. Wie sich im Fisch, vor allem in den Gräten, Fluor anreichert, geschieht das Entsprechende bei Landtieren und im menschlichen Organismus. Bei allen Wirbeltieren findet man einen niedrigen, aber konstanten Gehalt von Fluor in den Körperflüssigkeiten, und einen hohen Fluorgehalt in den aus Apatit aufgebauten Hartschubstanzen, den Knochen und Zähnen. Man weiß noch nicht sicher, ob das Fluor als ein essentielles, unbedingt lebensnotwendiges Spurenelement angesehen werden muß. Sicher ist nur, daß Fluor in unserem Lebensraum in Spuren wenigstens praktisch überall verbreitet ist, so daß man ihm nicht ausweichen kann. Noch ist es nicht gelungen, im Laboratorium biologische Versuchsverhältnisse herzustellen, die absolut fluorfrei wären. Würde man eine absolut fluorfreie Diät verfüttern, so gäbe das Muttertier aus dem großen Fluorreservoir in ihrem Skelett diese Ionen an die Jungen ab. Aus diesem Grunde hat man noch nicht experimentell nachprüfen können, ob Leben ohne Fluor möglich ist. Untersuchungen im Reagenzglas bieten aber Anhaltspunkte für die Vermutung, als ob eine Synthese und auch Biosynthese des Apatits, der Knochensalze, bei normalen Bedingungen ohne Spuren von Fluor nicht möglich sein könnte [9, 10]. Vielleicht wäre die Entwicklung des Lebens ohne Fluor als Katalysator der Verkalkung auf der Stufe von Mollusken und Schalentieren stehengeblieben.

Ich habe bis hierher ein sehr friedliches Bild der Rolle des Fluors entworfen, das sich offenbar ganz harmonisch in die Weltordnung einfügt. Woher kommt dann aber das Odium der Gefährlichkeit, der Giftigkeit, das dem Klang des Namens «Fluor» anhaftet? Nun, dieser schlechte Ruf rührt vom Fortschritt der Technik und des forschenden Verstandes, der nicht geruht hatte, bis – wie im Märchen der Geist aus der Flasche – das Fluor aus seinen Verbindungen entfesselt war. Übergießt man den harmlosen Flußspat mit konzentrierter Säure, so entwickeln sich giftige Dämpfe von Fluorwasserstoffsäure, die in

konzentrierter Form Haut bis auf den Knochen verätzen und sogar Glas angreifen können.

Fluor in elementarer Form, ein gelblich-grünes, stechend riechendes Gas, bekommen selbst Chemiker höchst selten zu sehen, denn es ist unter allen Elementen dasjenige, das am schnellsten und am heftigsten mit anderen Stoffen reagiert. Nichts illustriert diese Aggressivität besser als die Tatsache, daß Fluor sogar mit den chemisch stets für unnahbar gehaltenen Edelgasen stabile Salze bilden kann. Diese sensationelle, erst im letzten Jahr gelungene Entdeckung wurde anfangs von der Fachwelt mit größter Zurückhaltung aufgenommen, steht doch in jedem Chemiebuch der Lehrsatz, daß die Edelgase mit keinem anderen Element Verbindungen eingehen. Während fast alle chemischen Reaktionen bei großer Kälte langsam ablaufen, reagiert Fluor mit Wasserstoff schon bei  $-253^{\circ}$ , also in der Nähe des absoluten Nullpunktes. Wasserstoff ist längst flüssig, Fluor, normalerweise ein Gas, liegt bei dieser tiefen Temperatur sogar bereits im festen Aggregatzustand vor – aber dennoch reagiert dieses Gemisch. Und es reagiert nicht gemächlich, sondern es explodiert mit großer Heftigkeit.

Es ist demnach kein Wunder, wenn sogar gefahrgewohnte Chemiker vor diesem aggressiven Element den größten Respekt haben, und man versteht erst recht die ängstliche Scheu des Laien. Im Zweiten Weltkrieg spielte das Fluor bei der Herstellung der Uraniumatombomben eine große Rolle. Neuerdings werden die explosiven Gemische aus Fluor und Wasserstoff sogar als Raketentreibstoff verwendet.

Aus diesem kleinen Exkurs in die Technologie des Fluors sieht man, daß Vorsicht im Umgang mit einem solchen Proteuselement angebracht ist. In konzentrierter, freier, aktiver Form *ist* Fluor ein aggressives Gift. Aber «alle ding sind gift und nichts on gift, alein die dosis macht das ein ding kein gift ist», schreibt Paracelsus in einer seiner Verteidigungsschriften [11]. Auch von Fluorsalzen gibt es Dosierungen, die man nicht nur als ungefährlich, sondern sogar als physiologisch bezeichnen kann.

II. Mit der Nahrung nimmt der Mensch täglich zwischen einem fünfteil und einem halben Milligramm Fluorid auf [12, 13], und ein sehr kleines Quantum kommt aus dem Trinkwasser, das fast überall fluorarm ist. Nimmt in einer Stadt mit zufälligerweise höherem Fluorgehalt im Trinkwasser ein Mensch täglich  $1\frac{1}{2}$  statt nur ein halbes Milligramm Fluor auf, wie das in Sembrancher im Wallis und in vielen amerikanischen Städten der Fall ist, so wird dadurch der Kariesbefall bedeutend gehemmt. Dieser Zusammenhang ist seit den dreißiger Jahren bekannt und ist seitdem Gegenstand eingehender Untersuchungen.

Die Zahnkaries ist heute so stark verbreitet, daß im Durchschnitt schon bei 15jährigen Zürcher Kindern fast  $\frac{3}{4}$  aller Zähne befallen sind [14] und daß in der Schweiz für die Instandhaltung der Gebisse jährlich rund 200 Millionen Franken ausgegeben werden müssen. Ein erkrankter Zahn heilt nicht mehr,

und so ist auch die beste Zahnbehandlung nur gewebefremder Ersatz zerstörter Zahnhartsubstanzen. Die Folgen von Zahnerkrankungen bedrohen nicht selten die allgemeine Gesundheit. Notwendig sind daher umfassende Vorbeugungsmaßnahmen. Es sind dies Erziehung der Jugend zur Mundhygiene und zu vernünftiger Ernährungsweise und dazu noch Fluorzufuhr in optimal kariesprotektiver und die Gesundheit nicht gefährdender Dosierung.

Man weiß heute genau, warum und wie ein «Loch im Zahn» entsteht: Schuld ist nicht Kalkarmut, sondern unwissende Eltern, Großmütter, Tanten und Verkäuferinnen, die im ständigen Zustecken süßer Schleckereien eine Wohltat für Kinder sehen. Die Zähne sind immer mit Bakterienbelägen bedeckt. Jedesmal, wenn wir etwas Zuckerhaltiges essen oder trinken, erhalten auch die Bakterien im Zahnbelag Nahrung. Dieses sogenannte Substrat bauen sie mit Hilfe ihrer Fermente an Ort und Stelle zu Säure ab. Dicke Zahnbeläge verhindern leider, daß diese Säuren vom Speichel verdünnt oder neutralisiert werden können. Statt dessen wird mit jedem Zucker-Säure-Schub ein wenig Zahnhartsubstanz aufgelöst und über diesen zerstörerischen Ausweg die entstandene Säure abgesättigt. Diese kariöse Entkalkung und der Zahnzerfall gehen desto schneller, je öfter Zucker genommen und Säure produziert wird. Würden die Schleckstengel und Zeltli zwischen den Mahlzeiten verschwinden und die Zähne immer gleich nach dem Essen sauber geputzt, so wäre das eine ursächliche und damit die sinnvollste Vorbeugungsmaßnahme [15, 16]. Dieser Weg wird durch alle zuständigen Stellen auf lange Sicht gefördert [16, 17]. Ehe sich aber die Einsicht durchsetzen wird, muß noch über Generationen zielstrebige Erziehungsarbeit geleistet werden. Sollten wir so lange zuwarten, wenn eine sofort wirksame, vom guten Willen des Einzelnen unabhängige Maßnahme bekannt ist?

Die tägliche Zufuhr der kleinen Fluormenge von einem Milligramm, zusätzlich aus dem Trinkwasser, dem Salz, der Milch, oder in Form von Tabletten, hemmt selbst dann wenigstens relativ die Karies, wenn die ursächlichen Angriffskräfte – Zucker, Bakterien, Säure – weiter auf den Zahn einwirken.

Von der Wirkungsweise des Fluors hat man heute folgende Vorstellungen [18]: Vor und auch noch nach dem Zahndurchbruch wird, bereits bei Zufuhr minimaler Mengen, Fluor im Apatit der oberflächlichen Zahnschmelzschichten allmählich angereichert. Ein Teil des Hydroxylapatits wird in den schwerer löslichen Fluorapatit umgewandelt. Ein erhöhter Fluorgehalt äußert sich dann als erhöhte Widerstandsfähigkeit des Zahnes gegen Entkalkung durch die Gärungssäuren. Auch können vom fluorreichen Zahnschmelz her Fluorionen in die Beläge wieder abgegeben werden und dort bakterielle Fermente hemmen, die am Zuckerabbau zu Säuren beteiligt sind. Als dritter Effekt kommt die Förderung von Wiederverkalkungsvorgängen in Schmelzpartien in Frage, die erst in mikroskopischen Größenordnungen entkalkt worden waren. An Stellen beginnender Entkalkung, wo die Entstehung kariöser Höhlen nur noch eine

Frage der Zeit ist, wird sogar bevorzugt das schützende Fluor in den Schmelz eingelagert.

Alles in allem wirkt demnach das Fluor in mehrfacher Hinsicht spezifisch der Ausbildung kariöser Zerstörungen entgegen, wenn auch keiner der ursächlichen Faktoren ausgeschaltet wird. Ständige Fluorzufuhr in optimaler Höhe,  $1\frac{1}{2}$  mg täglich, hemmt die Karies um 30 bis 60 Prozent, wie aus den langjährigen amerikanischen Erfahrungen mit der Trinkwasserfluoridierung hervorgeht. In Analogie auf unsere Verhältnisse übertragen, könnte die Fluorprophylaxe in der Zukunft dahin führen, daß die 15jährigen in Zürich von ihren 28 Zähnen nicht mehr rund 19 erkrankte und 9 gesunde, sondern umgekehrt 19 gesunde und nur noch 9 kariöse Zähne aufweisen. In der Schweiz wurde zur Kariesprophylaxe erstmals vor 12 Jahren in Genf versuchsweise begonnen, Fluortabletten an Schulkinder abzugeben [19]. Nach 3 Jahren Laufzeit des Versuches und weiteren 2 Jahren Nachbeobachtung lauteten die Ergebnisse günstig; die Methode wurde auch von anderen Kantonen übernommen. Aufwendig ist aber bereits das Verteilen der täglichen Dosis, das die unermüdliche Mitarbeit aller Lehrer voraussetzen würde, und viele Tabletten landen im Papierkorb oder im Tintenfaß – übrigens eigentlich eine begrüßenswerte Reaktion der Kinder, wenn man bedenkt, wie gefahrvoll der Tablettenmißbrauch sich in weiten Bevölkerungskreisen ausbreitet. Außerdem setzt mit Tablettengaben, die sich ja erst für schulpflichtige Kinder organisieren lassen, die Fluorzufuhr sehr spät ein, und Tabletten kann man auch nicht länger als über wenige Jahre geben. Eine optimal kariesprophylaktische Fluorzufuhr sollte aber frühzeitig beginnen und durch das ganze Leben andauern.

In historischer Parallele zur Kropfprophylaxe, die gleichfalls mit Tablettengaben begonnen worden war und dem jodhaltigen Kochsalz weichen mußte, hat sich *Wespi* seit den fünfziger Jahren erfolgreich für die Einführung des jod- und fluorhaltigen Kochsalzes eingesetzt [20]. Es war damit eine annehmbare Alternative gefunden zur Trinkwasserfluoridierung in Amerika, die sich in der Schweiz aus technischen, psychologischen und gemeinderechtlichen Rücksichten nur an wenigen Orten ohne jahrzehntelange Vorarbeiten einführen ließe. Die individuellen Unterschiede im Salzverbrauch [21, 22] sind zwar beträchtlich, aber auch nicht größer als beim Wasserkonsum [23]. Mit 10 g «Fluorsalz» werden 0,9 mg Fluorid aufgenommen. In mehreren Untersuchungen von begrenztem Umfang hat sich bereits gezeigt, daß die Salzfluoridierung wirksam ist [24, 25].

Als wichtiger Punkt muß die Frage nach der Unschädlichkeit der kariesprophylaktischen kleinen Fluormengen und die Frage nach der Sicherheit trotz versehentlicher Überdosierung erörtert werden, denn nur Gefahrlosigkeit kann die vorbeugende Maßnahme rechtfertigen.

III. Als vor 20 Jahren in Amerika die Einführung der künstlichen Trink-

wasserfluoridierung erwogen wurde, tranken schon mehr als 4 Millionen Amerikaner seit vielen Jahrzehnten natürlicherweise fluorhaltiges Wasser, durch das sie sich Fluor in den zur Kariesprophylaxe empfohlenen Mengen, oder sogar ein Mehrfaches dieser Mengen, zuführten. Bei natürlichen Quellwässern mit Fluor in Höhe des dreifachen prophylaktisch empfehlenswerten Gehalts wurden noch keine Anzeichen unphysiologischer Einflüsse gefunden, außer harmlosen, im allgemeinen nicht einmal kosmetisch störenden Schmelzflecken. Diese zunächst kreidigen, später eventuell sich bräunlich verfärbenden Schmelzpartien sind nicht fluorspezifisch, treten aber an solchen Zähnen vermehrt auf, die unter hoher Fluoraufnahme verkalken.

In 32 amerikanischen Städten mit hohem (0,75 mg/l oder mehr) und in 32 Vergleichsstädten mit niedrigem Fluorgehalt des Wassers (0,25 mg/l oder weniger) traten gleich viele Todesfälle als Folge der fünf häufigsten Todesursachen auf: unter dem Einfluß eines erhöhten Fluorgehaltes im Wasser starben nicht mehr Menschen an Herzkrankheiten, Krebs, intrakraniellen Läsionen, Nierenerkrankungen und Leberzirrhose als unter dem Einfluß niedriger Fluoraufnahme [26].

Heute trinken über 50 Millionen Amerikaner Wasser, dessen Fluoridgehalt auf 1 Milligramm im Liter künstlich erhöht wurde. Ehe diese prophylaktische Maßnahme sich durchsetzen konnte, mußten Hunderte spezieller Untersuchungsberichte das Material liefern, auf Grund dessen die Möglichkeit von Schädigungen nach menschlichem Ermessen ausgeschlossen werden konnte. Eine amerikanische Bibliographie [27] verzeichnet bis zum Jahre 1958 nicht weniger als 8659 Arbeiten, in denen allgemeine und biologische Wirkungen anorganischer Fluorverbindungen beschrieben sind. Der amerikanische Gesundheitsdienst sowie Expertenkomitees der Weltgesundheitsorganisation und vieler anderer Institutionen haben sich mit allen Aspekten der Fluoridierung befaßt [28–31].

Mit der Beurteilung von Gesundheitsstatistiken und klinischer Beobachtungen hat man sich dabei keineswegs begnügt. Die Grundlage für die Empfehlung der Trinkwasserfluoridierung als unbedenkliche prophylaktische Maßnahme bildeten vielmehr zahlreiche Arbeiten über den Stoffwechsel des Fluors im menschlichen Organismus, seine Ausscheidung und Speicherung, und den Einfluß dieses Halogens auf die elementaren biochemischen Abläufe.

Fluorionen hemmen eine große Zahl von Enzymen, die sich aus tierischen und pflanzlichen Geweben und aus Bakterien und Hefen isolieren lassen [31, 32]. Während im Blut und in den Gewebsflüssigkeiten Fluoridkonzentrationen in der Größenordnung von nur einem zehntel Milligramm pro Liter vorkommen, tritt eine Hemmung der meisten Fermente aber erst bei relativ hohen Konzentrationen, zwischen 20 und 200 mg/Liter, ein. Empfindlicher gegenüber der Hemmwirkung durch Fluoride sind saure Phosphatasen und die Enolase. Dieses letztere Ferment spielt beim Kohlehydratabbau eine Rolle. Es hat Bedeutung für den Energiestoffwechsel der Körperzellen, ist aber auch bei der Vergärung

von Zucker zu Säure in den Bakterienbelägen am Zahn beteiligt. An der fluorangereicherten Zahnoberfläche werden Konzentrationen freien Fluorids gefunden, die eine Hemmung der schädlichen Säuren ermöglichen. Dagegen wurden in lebenden Geweben selbst bei relativ hoher Fluorzufuhr nie Konzentrationen gefunden, bei denen eine Fermenthemmung zu erwarten wäre [33, 10].

Der Weg des Fluors im Körper beginnt mit der Absorption in ionisierter Form durch die Darmschleimhaut. Die Fluoridkonzentration im Blut (0,1–0,2 mg/Liter) wird auch bei hoher Zufuhr nicht oder nur während weniger Minuten erhöht. Die Homöostase wird dadurch aufrechterhalten, daß der größte Teil des resorbierten Fluorids durch die Nieren wieder ausgeschieden wird, was sehr viel rascher geht als etwa die Chloridausscheidung [33–35]. Ein kleiner Teil des aufgenommenen Fluorids wird immer im Skelett retiniert, und auch schon bei der minimalen Fluoraufnahme mit der Nahrung allein steigt der Fluorgehalt des Skeletts im Lauf eines Lebens ständig an. Jeder, der beispielsweise seit 30 oder 50 Jahren in Zürich wohnt, hat trotz des sehr fluorarmen Trinkwassers mit nur  $\frac{1}{10}$  Milligramm im Liter im Lauf der Zeit mindestens 2000 bis 3000 Milligramm Fluor in seinem Skelett angesammelt. Werden dem Körper größere Mengen Fluor zugeführt, als sofort durch die Nieren ausgeschieden werden können, dann tritt das Skelett als wirksames Auffang- und Ausgleichsreservoir in Funktion. Ähnlich wie bei einem Ionenaustauscher ist die Skelettspeicherung von Fluor reversibel: nach Aufhören des zu hohen Fluorangebots gibt der Knochen allmählich das aufgefangene Fluorid in Mengen wieder ab, die von den Nieren ohne weiteres ausgeschieden werden können.

Wir wollen nun im einzelnen Aufnahme und Ausscheidung bei verschiedenen Fluorbelastungen betrachten, um danach die Sicherheit der prophylaktischen Dosen beurteilen zu können. Mit der Nahrung wird nach weitgehend übereinstimmenden Untersuchungsberichten in verschiedenen Ländern täglich etwa ein fünftel bis ein halbes Milligramm Fluor aufgenommen. Bei Erhöhung dieser täglichen Fluorzufuhr um ein weiteres Milligramm durch Fluorzusatz zum Trinkwasser oder zum Salz soll die Aufnahme einer kariesprophylaktisch optimal wirksamen Fluormenge von  $1\frac{1}{2}$  mg erreicht werden. Im Durchschnitt nimmt man eine tägliche Wasseraufnahme von einem Liter pro Person an. Ob Wasser getrunken wird, das natürlicherweise 1 mg Fluorid im Liter enthält, oder ob eine entsprechende Menge künstlich dem Wasser zugesetzt wird, immer wurde auch eine Ausscheidung in der Größenordnung von einem Milligramm Fluorid pro Liter täglich mit dem Urin gefunden [36]. Lebenslange Aufnahme der prophylaktischen Fluormenge führt zu keinerlei Störungen im Organismus. Auch das 3–5fache der optimalen Fluordosis ist noch unbedenklich, doch kann dann gefleckter Schmelz auftreten, der in manchen Fällen kosmetisch störend wirkt. In Colorado Springs mit 2,5 mg Fluor im Liter Trinkwasser zeigten Sektionsbefunde an 904 Personen, die zum großen Teil länger als 20 Jahre dort

gelebt hatten, keinerlei atypische Organbefunde, die auf die abnorm hohe Fluorzufuhr hätten zurückgeführt werden können [37].

Die Verhältnisse bei langdauernder hoher Fluoraufnahme lassen sich am Beispiel der amerikanischen Stadt Bartlett darstellen [38–40]. Der Ort liegt in Texas auf vulkanischem Boden mit hohem Fluorgehalt, und seine Bewohner mußten länger als 50 Jahre Wasser mit 8 mg Fluor im Liter trinken. Im Jahre 1952 wurde dann eine Aluminiumoxidfilteranlage in Betrieb genommen, die seitdem den natürlichen Gehalt von 8 mg auf 1,3 mg Fluorid pro Liter herabsetzt. Von der Zeit kurz vor bis 27 Monate nach der Entfluoridierung wurde bei 116 Personen aller Altersgruppen die Fluorausscheidung durch den Urin laufend untersucht. Der Fluorgehalt der Proben sank während der Beobachtungszeit von anfänglich 6–8 mg pro Liter auf etwa 2 mg pro Liter ab. Die nach der Entfluoridierung des Wassers noch längere Zeit ausgeschiedenen großen Fluormengen konnten nur aus dem Skelett stammen, das über die Jahre abnorm hoher Aufnahme Fluor vermehrt gespeichert hatte. Die Fluormobilisierung aus dem Knochen war bei Kindern größer als bei Erwachsenen, was sich aus den regeren Anbau- und Umbauvorgängen im jugendlichen Skelett erklärt.

Mit dem ursprünglichen Bartlett-Wasser waren beim Genuß eines Liters täglich 8 mg Fluor aufgenommen worden. Gefleckter Schmelz war dort vor der Entfluoridierung als Folge der zu hohen Aufnahme, fast des Zehnfachen der prophylaktischen Dosis, sehr häufig. Ein Teil der älteren Leute wies in dieser Gemeinde Verdichtungen der Knochenstruktur auf, vor allem im Gebiet des Beckens und der Lendenwirbelsäule, wie Röntgenuntersuchungen zeigten. In dem Ort Lake Preston, South Dakota, mit 6 mg Fluor im Liter Trinkwasser, waren noch keine Knochenveränderungen gefunden worden. Die Osteosklerosen waren jedoch auch in Bartlett harmloser Natur und verursachten keine Beschwerden. Es waren sogar eher weniger Knochenbrüche als in Kontrollgruppen registriert worden. Außer den geschilderten Veränderungen wurden keine krankhaften Erscheinungen gefunden, die mit der Fluorüberdosierung hätten in Verbindung gebracht werden können.

Erst bei täglichen Fluoraufnahmen von 20–80 mg und mehr über 10–20 Jahre kommt es zu schweren Veränderungen auch der Gelenke, Beschwerden beim Gehen, Schweregefühl – Erscheinungen, die relativ selten als industrielle Fluorose vorkommen [41, 42, 31]. Bei der Aufbereitung fluorhaltiger Mineralien sind die damit beschäftigten Arbeiter selbstverständlich gewissen Gefahren ausgesetzt. In dem Herstellungsprozeß wird Aluminiumoxid bei Temperaturen um 1000° mit Kryolith, Natrium-Aluminiumfluorid, geschmolzen. Kryolithdämpfe aus den heißen Reduktionswannen und auch Kryolithstaub können eingeatmet werden, wenn die Ventilation mangelhaft ist. Die fluorhaltigen Abgase und Partikel schlagen sich auch als feine weiße Staubschicht in der unmittelbaren und näheren Umgebung nieder und können bei vielen Gelegen-

heiten aufgenommen werden, wenn die Gewöhnung einmal eine gewisse Sorglosigkeit mit sich gebracht hat.

Schäden durch unvorsichtiges Handhaben und Nichtbeachten von Sicherheitsvorschriften kommen übrigens nicht nur im Zusammenhang mit Fluor vor. Ein in so großen Mengen lebenswichtiges Element wie der Phosphor ist in Form der mit der Nahrung aufgenommenen Phosphate unschädlich. Dagegen ist der elementare gelbe Phosphor sehr gefährlich und mindestens zehnmal giftiger als Fluor. Werden nur minimale Mengen von Phosphordämpfen über längere Zeit aufgenommen, wie es in phosphorverarbeitenden Betrieben vorkommen kann, so treten schwere Veränderungen auf. Den Platz des normalen porösen, markgefüllten Knochengewebes nehmen massive Verdichtungen ein, und vor allem im Kieferbereich kann es zu schweren eitrigen Phosphornekrosen kommen.

Aber zurück zur Möglichkeit von Fluor-Rauchschäden. Die Bewohner von Siedlungen in der Nähe der Industriebetriebe, die fluorhaltigen Staub oder Rauch in die Atmosphäre entweichen lassen, sind nicht gefährdet. In einem kürzlich erschienenen Bericht der Fluorkommission der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften war zu lesen, daß die eingehende Untersuchung des Gesundheitszustandes der Bevölkerung von Möhlin keine direkten oder indirekten Schädigungen durch fluorhaltige Abgase ergeben hat [43, 44]. Nicht einmal leicht gefleckter Schmelz, das erste noch harmlose Warnsignal einer beginnenden Überdosierung, wurde bei den Kindern festgestellt, und der Kariesbefall in Möhlin ist so hoch wie in anderen fluorarmen Gebieten der Schweiz. Der Fluorgehalt des Trinkwassers ist mit 0,33 mg pro Liter im Vergleich zu anderen Quellen nicht erhöht.

Diese Untersuchungsergebnisse mögen auf den ersten Blick überraschen, handelt es sich doch um das gleiche Gebiet, aus dem vor einigen Jahren immer wieder über Fälle von Fluorose bei Rindern berichtet wurde. Wie ist dieser scheinbare Widerspruch zu erklären? Die fluorhaltigen Teilchen der Abgase schlagen sich auf den Feldern und Wiesen nieder, wo das Gras vor einigen Jahren noch zwischen 50 und 150 mg Fluorid pro kg Trockensubstanz enthielt. Die dünnen Grashalme haben im Verhältnis zu ihrem Gewicht eine große Oberfläche, und eine Kuh frißt im Tag 80 kg Gras oder 15 kg Heu. Man kann sich danach eine Vorstellung machen, wie hoch die Fluoraufnahme der Tiere schon bei dünnen Fluorstaubschichten werden kann; umgerechnet entsprechend dem Körpergewicht ist es mindestens das Hundertfache der prophylaktischen Dosis beim Menschen (Kuh 2 mg F/kg, Mensch 0,02 mg F/kg Körpergewicht). Dazu kamen im Fall der Kühe von Möhlin wahrscheinlich auch noch andere Faktoren, wie Mineralmangel während der Laktation, so daß nicht einmal alle Schäden ausschließlich zu Lasten der hohen Fluoraufnahme gehen [45].

Der atmosphärischen Verunreinigung durch Fluorrauch sind auch die für menschlichen Genuß bestimmten Gemüse und Früchte ausgesetzt. Während

aber Kühe ungewaschenes Gras fressen müssen (wenn es nicht gerade geregnet hat), bewahrt den Menschen sein Reinlichkeitsbedürfnis vor Schaden. Durch das übliche Waschen im Haushalt lassen sich nämlich die fluorhaltigen Ablagerungen auf den Gemüseblättern entfernen. Der Fluorgehalt der Pflanzen selbst wird durch hohen Fluorgehalt des Bodens, der Düngemittel und des Wassers nur wenig oder gar nicht erhöht, wie aus amerikanischen Untersuchungen und auch aus Analysen im Gebiet von Möhlin hervorgeht [12, 13, 44]. Ähnliche Verhältnisse wurden in der Umgebung anderer Aluminiumfabriken gefunden. In einer Inselgemeinde vor Vancouver, Washington, 1500 m von einer Aluminiumhütte entfernt, wird fast nur Gemüse von dem durch Fluorstaub gefährdeten Gebiet, und Fleisch der dort weidenden Tiere verzehrt. Die hier aufgewachsenen Kinder zeigten keinerlei Knochenveränderungen, ja nicht einmal gefleckten Zahnschmelz. Offenbar wurden also auch dort keine unphysiologisch hohen Fluormengen aufgenommen. Das Trinkwasser enthält weniger als 0,1 mg Fluor im Liter, wird also ebenfalls nicht verunreinigt [46].

Für eine ausgeglichene Fluorbilanz des Organismus kommt der Niere als dem Hauptausscheidungsorgan besondere Bedeutung zu. In eingehenden Stoffwechselstudien wurde festgestellt, daß bei Belastungen mit bis zu 5 mg Fluorid täglich die Ausscheidung noch praktisch vollständig bewältigt werden kann [35]. Obgleich die Nieren das durch hohe Fluordosen am meisten gefährdete Organ sind, wurden selbst bei Kryolitharbeitern nach Aufnahme von 25 mg täglich über Jahre in 16 Autopsien nur zweimal pathologische Nierenveränderungen gefunden, wobei noch zweifelhaft blieb, ob die Schädigungen mit der Fluorose in Zusammenhang standen [44]. Demnach ist die gesunde Niere in der Lage, ein Vielfaches der kariesprophylaktischen Fluormengen ohne Schädigung passieren zu lassen. Auch erkrankte Nieren sind hierzu in der Lage, doch geht bei einem stärker erhöhten Fluorangebot die Ausscheidungsleistung zurück [13]. Wenn auch abnorm hohe Fluoraufnahme im Rahmen aller kariesprophylaktischen Maßnahmen unwahrscheinlich ist, bietet gerade die Salzfluoridierung eine Ausweichmöglichkeit auf das weiterhin erhältliche fluorfreie Salz, wenn ärztliche Überlegungen dies angezeigt erscheinen lassen.

Der Schilddrüsenfunktion hat man im Zusammenhang mit kariesprophylaktischen Fluordosen besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Vor allem wurde auf die Möglichkeit eines Fluor-Jod-Antagonismus hingewiesen, und es wurden sogar Bedenken laut, daß die Erfolge in der Bekämpfung des endemischen Kropfes, die in der Schweiz im Lauf der letzten Jahrzehnte durch die Kochsalzjodierung erreicht worden waren, durch Fluorgaben wieder in Frage gestellt werden könnten [47]. Diese Bedenken sind unbegründet. Genaue klinische Beobachtung von 31 Patienten am Zürcher Kantonsspital, denen bis 5 mg im Tag während bis zu 5 Monaten gegeben worden waren, zeigten normale Schilddrüsenfunktion, normale Grundumsatzwerte und im speziellen normale Aufnahme von radioaktiv markiertem Jod [48]. Im Gebiet von Sembrancher, wo das

Wasser 1,4 mg Fluor im Liter enthält, zeigte sich trotz der hohen Fluoraufnahme das jodierte Kochsalz als Kropfprophylaktikum klinisch voll wirksam. Die Untersuchungen in Sembrancher erstreckten sich auch auf den Allgemeinzustand, die Häufigkeit von Kinderkrankheiten, auf Häufigkeit und Schwere von rheumatischen Erscheinungen, auf neurologische, endokrinologische und dermatologische Besonderheiten [49]. Als einziger bemerkenswerter Befund war in Sembrancher trotz schlechter Mundhygiene der Kariesbefall niedrig. Otosklerosen waren in Sembrancher nicht häufiger als anderswo. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß in Illinois nach Untersuchungen an über 130 000 Kindern 4,9% schwerhörig waren aus Gebieten mit niedrigem Fluorgehalt, gegenüber nur 2,8% Schwerhörigen aus Gebieten mit hohem Fluorgehalt des Trinkwassers [50].

Um auch die immer wieder diskutierte Gefahr von Fluorallergien nicht zu vergessen, sei darauf hingewiesen, daß nach dem Expertenbericht der Weltgesundheitsorganisation bis zum Jahre 1958 kein einziger bestätigter Fall von fluorbedingter Allergie bekannt geworden ist [29]. Überhaupt ist die Überempfindlichkeitsangst im Zusammenhang mit Fluor schwer zu verstehen, denn die tägliche Aufnahme von fast einem halben Milligramm mit der Nahrung ist praktisch unvermeidbar, und schon vor Urzeiten müssen sich die Lebewesen an das Fluorion angepaßt haben. Die kariesprophylaktische Erhöhung der Fluoraufnahme von einem halben auf  $1\frac{1}{2}$  Milligramm liegt durchaus noch in der gleichen Größenordnung und spielt in Beziehung auf das Allergiegesehen keine Rolle.

Wie gefährlich sind nun langdauernde oder kurzfristige Überdosierungen? Wir wollen zur Beantwortung dieser Frage eine Reihe eindrucklicher Beispiele von der beträchtlichen Fluortoleranz des menschlichen Organismus anführen. So liegen Beobachtungen vor, in deren Verlauf ein Hundertfaches und mehr der prophylaktischen Fluordosis über längere Zeit gegeben wurde. In einer amerikanischen Klinik wurde an über 70 Patienten mit malignen Tumoren die Wirkung großer Fluormengen untersucht [51]. Die tägliche orale Dosis für Erwachsene war 320 mg Natriumfluorid (145 mg Fluorid), verteilt über 4 Gaben in wäßriger Aufschwemmung von Aluminiumhydroxid. Kinder erhielten bis zu 200 mg Natriumfluorid täglich – so viel wie in einem Kilogramm Paket Fluorkochsalz enthalten ist. Die Behandlungszeit dehnte sich über mehrere Monate aus. Allgemeine Vergiftungserscheinungen traten nicht auf, obgleich einige Patienten insgesamt etwa 30 Gramm Natriumfluorid innerhalb von 3 Monaten erhalten hatten. Die Kontrolluntersuchungen umfaßten Beobachtung von Wachstum und Entwicklung bei Kindern, Hämatopoese, Leberfunktion, Albumin-Globulin-Verhältnis, Cholesterinspiegel und Zuckerspiegel im Blut, sowie Nierenfunktion. Bei vielen Patienten wurde dagegen eine Besserung festgestellt: manche Tumoren hörten auf, sich zu vergrößern. Die Autopsie in 4 Fällen zeigte keine Organveränderungen, die auf die toxische Wirkung des Fluorids

hätten zurückgeführt werden können. Die einzige allgemeine Wirkung der Fluortherapie war eine Tendenz zum Absinken sowohl des systolischen wie des diastolischen Blutdrucks, besonders bei Patienten, bei denen ein hoher Blutdruck bestanden hatte. In einzelnen Fällen wurden auch intravenös hohe Dosen gut vertragen. Ein 16jähriges Mädchen erhielt über 9 Tage i. v. 23 mg Natriumfluorid pro Kilogramm Körpergewicht. Auch hier traten keine Vergiftungserscheinungen auf.

In einer anderen klinischen Studie am Rockefeller Institute in New York wurde der Mineralstoffwechsel und seine Beeinflussung durch hohe oral verabreichte Fluordosen an 6 Patienten mit Osteoporose und an einem Fall von Ostitis deformans untersucht [52]. Die Überlegungen zu diesem Behandlungsversuch gingen davon aus, daß selbst eine fortgeschrittene Fluorose beim Menschen als verhältnismäßig gutartig einzuschätzen sei, und daß die Skelettveränderungen auch bei einer künstlich herbeigeführten chronischen Fluorose primär zu Verdichtungen des Knochens führen müßten. Nach histologischen Befunden schienen hohe Fluordosen die Knochenresorption zu hemmen. Den Patienten wurden 60 mg Fluorid pro Tag über 14 Wochen und länger gegeben. Die Fluormedikation wurde gut vertragen und führte zu einer verringerten Calciumausscheidung. Unter der Fluorbehandlung traten keine signifikanten Konzentrationsveränderungen im Plasma hinsichtlich des Calcium-, des Phosphat- oder des Zitratgehalts auf. Auch Änderungen des Blutbildes, der Nierenfunktion und der Leberfunktion konnten nicht festgestellt werden.

Bei diesen Beispielen handelte es sich um Patienten, die unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung standen. Was aber geschieht, wenn unbeobachtet Kinder größere Mengen fluorhaltiger Medikamente, etwa eine Handvoll Fluor-tabletten verschlucken?

Der Inhaber des Lehrstuhls für Gesundheitserziehung an der Universität von Süd-Illinois versandte im Jahre 1961 insgesamt 345 Briefe und Fragebogen an alle Giftkontrollstellen in den Vereinigten Staaten [53]. Über den Zeitraum der letzten 6 Jahre sollten die bekanntgewordenen Unfälle mit zahnärztlich empfohlenen fluorhaltigen Medikamenten erfaßt werden. 251 Fragebogen wurden ausgefüllt zurückgesandt. Insgesamt 25 Unfälle hatten sich in den USA in den 6 Berichtsjahren ereignet. Immer waren – von Kindern im Alter zwischen 11 Monaten und 5 Jahren – größere Mengen fluorhaltiger Präparate verschluckt worden. Zu einer Vergiftung war es in keinem einzigen der 25 Fälle gekommen. In 23 Berichten war ausdrücklich vermerkt, daß keine gesundheitlichen Schäden aufgetreten seien. Über den Ausgang der restlichen zwei Fälle war nichts gemeldet worden.

Versehentliches Einnehmen größerer Mengen, wie bei den geschilderten Zwischenfällen mit Tabletten, sind beim Salz als Fluorträger nicht zu befürchten, denn eine versalzene Suppe wird man im allgemeinen nach dem ersten

Löffel stehenlassen. Die Dosierung des Fluors im Kochsalz ist so niedrig bemessen, daß auch jemand, der gern scharf würzt, niemals eine chronische Fluorose zu befürchten braucht. Die Dosierung ist sogar so niedrig, daß Befürchtungen eher dahin gehen müssen, es könnte noch kein optimaler Karieschutz gewährleistet sein [22]. Dennoch schien es den verantwortlichen Stellen richtiger, eine vorsichtige Fluordosis und einen geringeren Kariesschutz in Kauf zu nehmen, als eine maximale Kariesreduktion mit der auch nur entferntesten Möglichkeit von Schädigungen erzwingen zu wollen. Außerdem kann die innerliche Verabreichung über das Salz mit äußerlichem Aufpinseln auf die Zähne, Bürsten mit Fluorlösungen oder mit aktiven Fluorzahnpasten kombiniert werden [2]. Der Zahn wird dadurch zusätzlich von außen mit Fluor angereichert, ohne daß die interne Fluorzufuhr erhöht würde [54]. Wenn Arzt oder Zahnarzt bei niedrigem Salzverbrauch individuell noch Fluortabletten für angezeigt halten, so ist diese Möglichkeit gegeben. Bedenklich wäre nur eine nicht ärztlich kontrollierte Kombination innerlicher Verabreichungsarten. In allen Gebieten, in denen Fluorsalz erhältlich ist, sollte daher die bestehende Rezeptpflicht für Fluortabletten und andere fluorhaltige innerliche Medikamente streng überwacht werden.

#### Literaturnachweis

- [1] Bericht und Antrag des Regierungsrates an den Kantonsrat zur Motion Nr. 1057 vom 17. April 1961 betreffend Maßnahmen gegen die zunehmende Zahnkaries bei Kindern (1067 v. 1. Nov. 1962); Regierungsratsbeschluß Nr. 2097 vom 7. Juni 1962.
- [2] Mühlemann H. R.: Stellungnahme zur Wahl einer kollektiven Fluoridierungsmethode im Kanton Zürich. *Praxis* 51, 45–49 (1962).
- [3] Mühlemann H. R. und T. M. Marthaler: Über den Wettlauf verschiedener Methoden zur Fluorprophylaxe der Zahnkaries. *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.* 72, 511–517 (1962).
- [4] z. B. Tagblatt der Stadt Zürich, Nr. 74 v. 28. März 1963.
- [5] Abderhalden E.: Die Grundlagen unserer Ernährung und unseres Stoffwechsels, 5. Aufl. Bern, Hans Huber, Vorwort S. 3 (1946).
- [6] Bunge G. v.: Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie. 1. Aufl., Vogel, 199–120, Leipzig 1887.
- [7] MacCallum A. B.: On the inorganic composition of the Medusae, *Aurelia flavidula* und *Cyanea arctica*. *J. Physiol.* 29, 213–241 (1903).
- [8] Leuthardt F.: Zur Biochemie des Kochsalzes. *Ciba Zschr.* 8, 3186–3189 (1943).
- [9] Newesely H.: Changes in crystal types of low solubility calcium phosphates in the presence of accompanying ions. *Arch. oral Biol.* 6, 174–180 (1961).

- [10] *Dustin J.-P.*: Aspects physiologiques de la prophylaxie fluorée de la carie dentaire. Arch. oral Biol., Spec. Suppl. ORCA, Paris Meeting June 1962, 9–21.
- [11] *Theophrast von Hohenheim, gen. Paracelsus*: Sämtliche Werke. I. Abteilung. Medizinische, naturwissenschaftliche und philosophische Schriften. hrsg. von *K. Sudhoff*. 11. Band (S. 123–160): Sieben Defensiones. Verantwortung über etzliche Verunglimpfungen seiner Mißgönner, 1537/38, S. 138.
- [12] *McClure F.J.*: Fluorine in foods. Survey of recent data. US. Public Health Repts. 64, 1061–1074 (1949).
- [13] *Jenkins G.N.*: The pros and cons of fluoridation. Brit. dent. J. 99, 249–263 (1955).
- [14] *Marthaler T.M.*: Der Gebißzustand von 125 15jährigen Kindern der Stadt Zürich. Als Manuskript gedruckt, Zürich 1962.
- [15] *König K.G.*: Kariesprophylaxe im jugendlichen Alter. Österr. Zschr. Stomatologie 59, 396–409 (1962).
- [16] *Marthaler T.M.*: Prophylaxe der Zahnkaries. Schweiz. Zahnärzte-Gesellschaft (SSO), Bull. f. Standesfragen 40, 316–320 (1962). (Vortrag gehalten an der Konferenz der kantonalen Erziehungsdirektoren in Frauenfeld am 13. Sept. 1962.)
- [17] Merkblatt «Gesunde Zähne hat uns die Natur gegeben . . . Wir gefährden und zerstören sie durch falsche Ernährung», im Auftrag der Gesundheitsdirektion des Kantons Zürich zusammengestellt von der Kariesforschungsstation des Zahnärztlichen Instituts der Universität Zürich 1963.
- [18] *Mühlemann H.R.*: Über den Mechanismus der kariostatischen Fluorwirkung. Bull. Schweiz. Akad. Mod. Wiss. 18 (4), 366–376 (1962).
- [19] *Held A.J.* et *F. Piguet*: Prophylaxie de la carie dentaire par les comprimés fluorés. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 12 (6), 453–458 (1956).
- [20] *Wespi H.J.*: Fluor-Vollsatz zur Kropf- und Kariesbekämpfung. B. Schwabe, Basel und Stuttgart 1956.
- [21] *Wespi H.J.*: Wie kann die Fluor-Vollsatzprophylaxe der Karies verbessert werden? Praxis 51, 995–1000 (1962).
- [22] *Aeppli H.*: Was kann von der Kochsalzfluorierung erwartet werden? Gynaecologia 148, 111–119 (1959).
- [23] *Kruger B.J.*: The fluid intake of under eight year old Queensland children. Univ. of Queensland Papers (Dept. of Dentistry) 1, 45–81 (1960).
- [24] *Marthaler T.M.*: Zur Frage des Fluorvollsatzes; erste klinische Resultate. Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 71, 671–682 (1961).
- [25] *Marthaler T.M.* and *C. Schenardi*: Inhibition of caries in children after 5½ years use of fluoridated table salt. Helv. odont. Acta 6, 1–6 (1962).
- [26] *Hagan T.L., M. Pasternak* and *G.C. Scholz*: Waterborne fluorides and mortality. US. Public Health Repts. 69, 450–454 (1954).
- [27] *Campbell I.R.* and *E.M. Widner*: Annotated Bibliography. The occurrence and biological effects of fluorine compounds. Vol. I. The inorganic compounds; book 1 and 2. The Kettering Laboratory, Univ. of Cincinnati, Ohio 1958.
- [28] *McClure F.J., Ed.*: Fluoride Drinking Waters. A selection of Public Health Service papers on dental fluorosis and dental caries; physiological effects, analysis and chemistry of fluoride. Washington D.C., Superintendent of Documents, US. Government Printing Office, 1962. Public Health Service Publication No. 825.
- [29] Expert Committee on Water Fluoridation. World Health Organization, Technical Report Series No. 146. Genf. WHO, 1958.
- [30] *Shaw J.H., Ed.*: Fluoridation as a Public Health Measure. Washington D.C., Amer. Ass. Adv. Sci. (1954).
- [31] *Largent E.J.*: Fluorosis. The Health Aspects of Fluorine Compounds. Ohio State University Press. Columbus/Ohio 1961.
- [32] *Lott H.F.*: Die Bedeutung des Fluors für die Vorgänge an der Zahnoberfläche. Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 72, 655–677 (1962).
- [33] *Armstrong W.D.*: Mechanisms of fluoride homeostasis. Arch. oral Biol., Spec. Suppl. 4, 156–159 (1961).
- [34] *Largent E.J.*: Metabolism of inorganic fluorides; in *J.H. Shaw, Ed.*: Fluoridation as a Public Health Measure. Washington D.C., Amer. Ass. Adv. Sci., 49–78 (1954).
- [35] *McClure F.J., H.H. Mitchell, T.S. Hamilton* and *C.A. Kinser*: Balances of fluorine ingested from various sources in food and water by five young men. J. of Ind. Hygiene and Toxicology 27, 159–170 (1945).
- [36] *Zipkin I., R.C. Lipkins, F.J. McClure* and *A.C. Steere*: Urinary fluoride levels associated with use of fluoridated waters. US. Public Health Repts. 71, 217–220 (1956).

- [37] *Geever E.F., N.C. Leone, P. Geiser and J. Lieberman*: Pathologic studies in man after prolonged ingestion of fluoride in drinking water. I. Necropsy findings in a community with a water level of 2.5 p.p.m. *J. Amer. dent. Ass.* 56, 499–507 (1958).
- [38] *Leone N.C., M.B. Shimkin, F.A. Arnold, C.A. Stevenson, E.R. Zimmerman, P.A. Geiser and S.E. Lieberman*: Medical aspects of excessive fluoride in a water supply. *U.S. Public Health Repts.* 69, 925–936 (1954).
- [39] *Zimmerman E.R., N.C. Leone and F.A. Arnold*: Oral aspects of excessive fluoride in a water supply. A 10-year study. *J. Amer. dent. Ass.* 50, 272–277 (1955).
- [40] *Leone N.C., C.A. Stevenson, T.F. Hüblich and M.C. Sosman*: A roentgenologic study of a human population exposed to high-fluoride domestic water. A 10-year study. *Amer. J. Roentg., Radium Therapy and Nuclear Medicine* 74, 874–885 (1955).
- [41] *Roholm K.*: Fluorine Intoxication, a Clinical-Hygienic Study with a Review of the Literature and Some Experimental Investigations. H. K. Lewis, London 1937.
- [42] *Bredemann G.*: Biochemie und Physiologie des Fluors und der industriellen Fluor-Rauchschäden, 2. Aufl., Akademie-Verlag, Berlin 1956.
- [43] (Communiqué der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften): Die Fluoreinwirkungen in Möhlin. Ergebnisse einer Untersuchung. *Neue Zürcher Zeitung*, 18. April 1963, Morgenausgabe Blatt 4, Nr. 1522.
- [44] *Demole V.*: Etat de santé de la population de la région industrielle de Möhlin-Rheinfelden. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, im Druck.
- [45] *Schmid G.*: Fluorose bei Rindern. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 12 (6), 397–418 (1956).
- [46] *Savara B.S., H.J. Noyes and T. Suher*: Effects of air-borne fluorides on children living on Saavie Island. *J. Amer. dent. Ass.* 49, 39–45 (1954).
- [47] *Gordonoff T. und W. Minder*: Über die Gefahren der Fluorprophylaxe. *Zahnärztl. Praxis* 5 (17), 1–2 (1. Sept. 1954).
- [48] *Korrodi H., T. Wegmann, P. Galletti und H.R. Held*: Fluor und Schilddrüse. *Zschr. Präventiv-med.* 1, 285–296 (1956); dgl.: Untersuchungen über eine allfällige schilddrüsenschädigende Wirkung des Fluors. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 12 (6), 536–538 (1956).
- [49] *Demole V. et A.J. Held*: Fluor et santé générale (Etat de santé de la population autochtone et immigrée du village de Sembrancher). *Schweiz. med. Wschr.* 83, 362–364 (1953).
- [50] *Lewy A.*: Possible value of nontoxic concentrations of fluorine in the prevention of deafness from otosclerosis and fibrosis. Its possible value in prevention of other disease. *Arch. Otolaryngol.* 39, 152–154 (1944).
- [51] *Black M.M., I.S. Kleiner and H. Bolker*: The toxicity of sodium fluoride in man. *N. Y. State J. Med.* 49, 1187–1188 (1949).
- [52] *Rich C. and J. Ensink*: Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of human beings. *Nature* 191, 184–185 (1961).
- [53] *Grissom D.K.*: Is there danger of accidental poisoning due to the ingestion of dental preparations containing fluorides? *J. Dent. Children* 29, 146–149 (1962).
- [54] *Büttner W., S. Schülke and S. Soyka*: Toxicity of fluorine-containing dentifrices. In *Mühlemann H.R. and K.G. König, Ed.*: Caries Symposium Zürich. The Present Status of Caries Prevention by Fluorine-Containing Dentifrices, Huber, Bern/Stuttgart 1961.