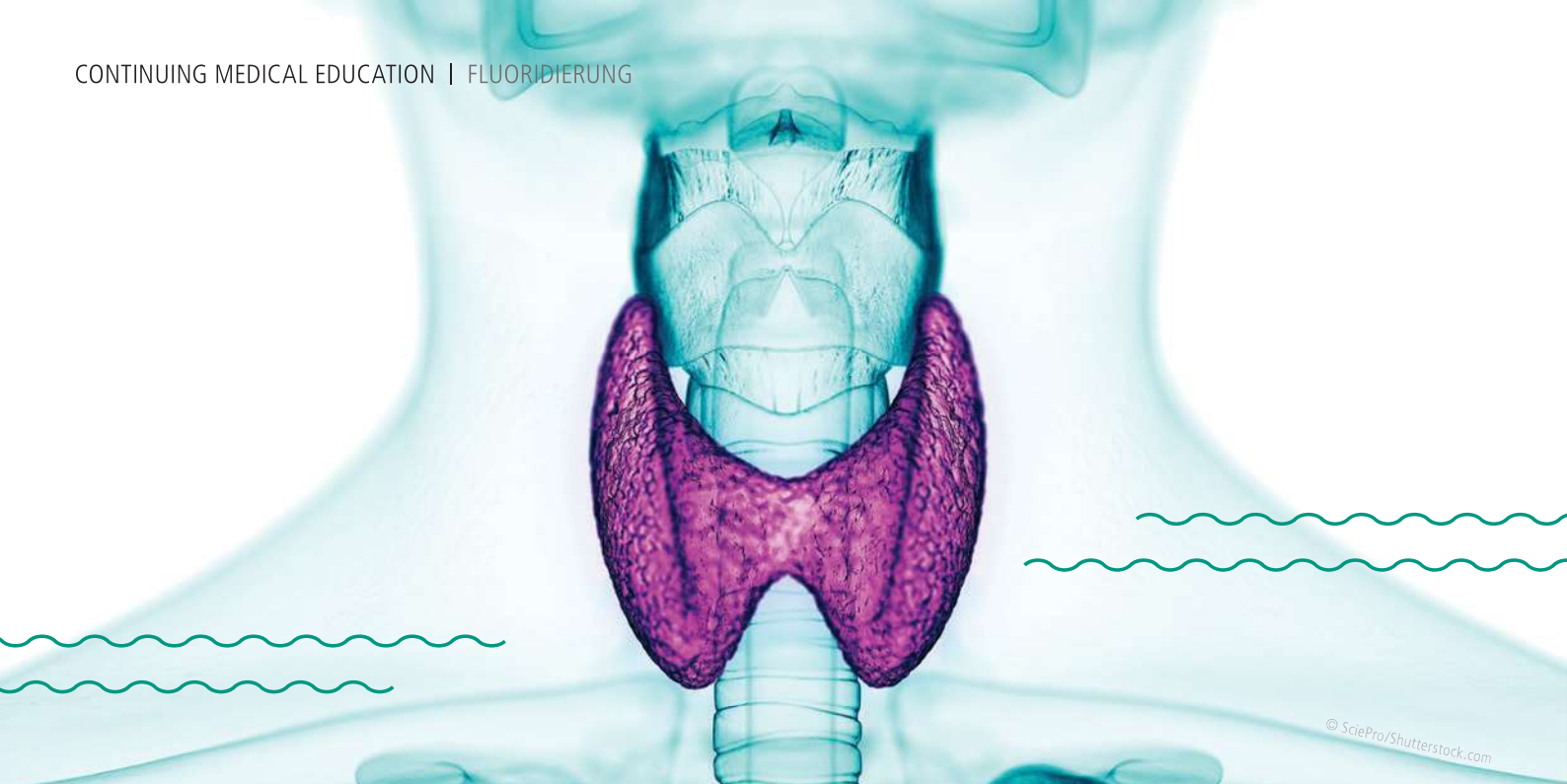




2

CME-Punkte

Im ersten Teil des Artikels wurde eine Einführung in das Thema gegeben und die Systematik der Literaturrecherche sowie deren Ergebnisse dargestellt. Im zweiten Teil werden die Ergebnisse diskutiert und das Fazit gezogen. So soll das zahnmedizinische Prophylaxepersonal in die Lage versetzt werden, kompetent auf die Argumente der Fluoridgegner einzugehen. Ziel dieses zweiteiligen Beitrags ist, zu zeigen, ob sich in der wissenschaftlichen Literatur der Verdacht, dass Fluoride aus Zahnpflegeprodukten durch ihre potenzielle Neurotoxizität zur Intelligenzminderung von Kindern führen können, bestätigen oder widerlegen lässt.

Prof. Dr. G. Gaßmann
[Infos zum Autor]



Literatur



CME-Artikel Teil 1



Neurotoxizität von Fluoriden?

Teil 2: Einschätzung der Studienergebnisse

Nora-Sophie Feulner, Prof. Dr. Georg Gaßmann

Einleitend kann konstatiert werden, dass durch Niu et al. (2018a) dargestellt werden konnte, dass eine sehr hohe Fluoridexposition zu einer verminderten Lern- und Gedächtnisleistung führen kann.¹ Darüber hinaus konnte die Studie zeigen, dass eine erhöhte Konzentration von Natriumfluorid (NaF)

übermäßigen Stress im Endoplasmatischen Retikulum (ER) auslösen kann, der eine autophagische Dysfunktion induziert.¹ Nach Sarkar et al. (2014) und Yin et al. (2017) spielt die Autophagie eine erhebliche Rolle für die Aufrechterhaltung der Zellhomöostase, während eine induzierte Dysfunktion einen neu-

ronalen Zelltod verursacht, der neurodegenerative Erkrankungen nach sich ziehen könnte.^{2,3} In Studien von Zhang et al. (2007), Wu et al. (2015) und Liu et al. (2011) konnte ebenfalls übereinstimmend festgestellt werden, dass eine übermäßige NaF-Exposition eine Apoptose in den expositionierten Zellen

Ersparen Sie Patienten einschneidende Erlebnisse.



Ligosan® Slow Release

Behandelt Parodontitis wirksam –
bis in die Tiefe.

- » klinisch bewiesene antibakterielle und antiinflammatorische Wirkung für bessere Abheilung der Parodontaltaschen
- » hohe Patientenzufriedenheit dank geringer systemischer Belastung
- » einfache und einmalige Applikation des Gels; kontinuierliche lokale Freisetzung des Wirkstoffs Doxycyclin über mindestens 12 Tage

Ein Anwendungsvideo und weitere Informationen können
Sie sich unter kulzer.de/taschenminimierer ansehen.



Mundgesundheits in besten Händen.



KULZER
MITSUI CHEMICALS GROUP

© 2021 Kulzer GmbH. All Rights Reserved.

Pharmazeutischer Unternehmer: Kulzer GmbH, Leipziger Straße 2, 63450 Hanau • **Ligosan Slow Release, 14% (w/w), Gel zur periodontalen Anwendung in Zahnfleischtaschen (subgingival)** **Wirkstoff:** Doxycyclin • **Zusammensetzung:** 1 Zylinderkartusche zur einmaligen Anwendung enthält 260 mg Ligosan Slow Release. **Wirkstoff:** 1 g Ligosan Slow Release enthält 140,0 mg Doxycyclin entsprechend 161,5 mg Doxycyclinhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Polyglykolsäure, Poly[polyoxyethylen-co-DL-milchsäure/glykolsäure] (hochviskos), Poly[polyoxyethylen-co-DL-milchsäure/glykolsäure] (niedrigviskos) • **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der chronischen und aggressiven Parodontitis bei Erwachsenen mit einer Taschentiefe von ≥ 5 mm als Unterstützung der konventionellen nicht-chirurgischen Parodontitis-Therapie. • **Gegenanzeigen:** bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Doxycyclin, anderen Tetracyclin-Antibiotika oder einem der sonstigen Bestandteile von Ligosan Slow Release; bei Patienten, die systemische Antibiotika vor oder während der Parodontaltherapie erhalten; während der Odontogenese (während der Frühkindheit und während der Kindheit bis zum Alter von 12 Jahren); während der Schwangerschaft; bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer akuten Porphyrie; bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion. • **Nebenwirkungen:** Nach Behandlung mit Ligosan Slow Release waren Häufigkeit und Ausprägung von Nebenwirkungen vergleichbar den Nebenwirkungen nach konventioneller Parodontitisbehandlung. *Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen sind:* Schwellung der Gingiva (Parodontalabszess), „kaugummiartiger“ Geschmack bei Austritt von Gel aus der Zahnfleischtasche. Da die Anwendung von Ligosan Slow Release nachweislich nur zu sehr geringen Doxycyclin-Plasmakonzentrationen führt, ist das Auftreten systemischer Nebenwirkungen sehr unwahrscheinlich. **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Überempfindlichkeitsreaktionen, Urticaria, angioneurotisches Ödem, Anaphylaxie, anaphylaktische Purpura. Innerhalb der Gruppe der Tetracyclin-Antibiotika besteht eine komplette Kreuzallergie. Bei Verabreichung von Doxycyclin an Kinder während der Zahnentwicklung ist in seltenen Fällen eine irreversible Zahnverfärbung und Zahnschmelzschädigung beobachtet worden • **Verschreibungspflichtig** • **Stand der Information:** 07/2017

induziert.^{4–6} Diese Ergebnisse wurden sowohl im Gehirn der Ratte als auch an permanenten humanen Neuroblastom-SH-SY5Y-Zellen beobachtet. Permanente Zellen werden in der Regel aus Tumoren gewonnen. Sie haben den Vorteil gegenüber primären Zellen aus gesundem Gewebe von Individuen, dass sie auch nach „unendlichen“ Passagen (Replikationszyklen) ihre Charakteristiken beibehalten. Tu et al. (2018) konnten ebenfalls bestätigen, dass durch hohe NaF-Konzentrationen eine Apoptose hervorgerufen werden kann und diese durch einen aktivierten p53-Pfad in den SH-SY5Y-Zellen ausgelöst wird.⁷ In der Studie von Chen et al. (2018) wurde die Auswirkung von hohen NaF-Konzentrationen auf die Synaptogenese untersucht.⁸ Nach Lyaruu et al. (2008) wiesen Ratten, deren Trinkwasser mit 50 mg/l NaF angereichert wurde, mit 0,79 µM die gleichen Serumfluoridwerte auf, die bei Menschen beobachtet werden konnten, nachdem sie einer NaF-Konzentration von 2–5 mg/l ausgesetzt waren.⁹ Aus diesem Grund verwendeten Chen et al. (2018) höhere Konzentrationen, um die Studienergebnisse auf den Menschen übertragen zu können.⁸

Die Ergebnisse von Chen et al. (2018) stimmen mit der Studie von Niu et al. (2018b) überein.^{8,10} Die In-vitro-Ergebnisse in der Studie von Chen et al. (2018) zeigten zudem morphologische Veränderungen der Synapsen in SH-SY5Y-Zellen, die vorab mit NaF behandelt wurden.⁸ Wie aussagekräftig diese Ergebnisse waren, ist jedoch fraglich, da die Stichprobenanzahl für jede Fluoridexposition sehr gering war. Guth et al. (2020) erstellten ein Review zur Überprüfung der wissenschaftlichen Evidenz zur Neurotoxizität durch Fluoride und zeigten auf, dass einige Studienergebnisse zweifelhaft sind, da die Tierversuche in einigen Aspekten nicht den aktuellen Qualitätsstandards entsprechen, sodass die Ergebnisse nicht eindeutig auf eine fluoridinduzierte Toxizität zurückzuführen seien.¹¹ Zudem sollte beachtet werden, dass es sich in den vorgestellten Studien um eine systemische Fluoridierung handelt, die nicht auf eine topische Fluoridanwendung von Dentalprodukten übertragen werden kann. In vielen Studien konnten messbare Ergebnisse im Hinblick auf die Toxizität gezeigt werden, wenn die Fluoridkonzentration ca. 333-mal höher liegt als von einem gesunden Erwachsenen toleriert wird.¹¹ So ist die Anwendung der Studienergebnisse auf die tägliche Dosis von prophylaktisch topisch angewendeten Fluoriden in Deutschland ge-

ring bis nicht vorhanden und somit das Risiko einer Fluoridakkumulation bei lokaler Anwendung gering. Tabelle 1 gibt einen Überblick nach Altersgruppen.

Diskussion
der Studienergebnisse

Die Metaanalyse von Tang et al. (2008) zeigte den Zusammenhang zwischen hohen Fluoridkonzentrationen und einer Abnahme des IQs von Kindern um fünf Punkte.¹² Die Autor*innen räumten jedoch ein, dass die Metaanalyse nur bedingt repräsentativ war. Anlässlich der geringen Aussagekraft wurde 2012 eine erneute Metaanalyse von Choi et al. (2012) durchgeführt.¹³ Die Autor*innen bestätigten die Aussage von Tang et al. (2008), dass der IQ von Kindern infolge hoher Fluoridkonzentrationen sinkt.¹² Jedoch zeigte sich, dass die Intelligenzminderung nicht mehr fünf Punkte betrug, sondern nur noch 0,45. Erwähnenswert ist, dass die Metaanalyse aufgrund des erneut dargestellten Funnel-Plots nun auch repräsentativ war. In der vorgestellten Querschnittsstudie von Das & Mondal (2016) konnten 149 Kinder rekrutiert werden, eine Stichprobe, die man als repräsentativ bezeichnen kann.¹⁴ Neun Grundwasserproben, die entnommen wurden, um die Fluoridkonzentration bestimmen zu können, lagen deutlich

Personengruppe	Alter	mg Fluorid/Tag Männer	mg Fluorid/Tag Frauen
Säuglinge	0–4 Monate	0,25	0,25
	4–12 Monate	0,5	0,5
Kinder	1–4 Jahre	0,7	0,7
	4–10 Jahre	1,1	1,1
	10–13 Jahre	2,0	2,0
	13–15 Jahre	3,2	2,9
Jugendliche und Erwachsene	15–19 Jahre	3,2	2,9
	ab 19 Jahre	3,8	3,1
Schwangere und Stillende			3,1

Tab. 1: Empfehlungen zur täglichen Fluoridzufuhr nach der DGE. Tabelle: IfK

über dem zulässigen Grenzwert der WHO, der bei $<1,5 \text{ mg/l}$ (1.500 ppm) liegt. Zudem scheint in der Studie ein Informationsbias vorzuliegen, da einige Probanden falsche Aussagen zum Wasserverbrauch machten. Festzuhalten ist, dass Trivedi et al. (2007), Wang et al. (2007) und Ding et al. (2011) darstellten, dass hohe Fluoridkonzentrationen im Trinkwasser mit niedrigeren IQ-Werten bei Kindern assoziiert werden können.¹⁵⁻¹⁷ Fraglich bleibt jedoch, ob der niedrige IQ-Wert hauptsächlich durch die Fluoridexposition verursacht wurde, da soziale Faktoren, die wirtschaftliche Lage, die jeweilige Kultur und die geologische Umgebung auch erhebliche Einflüsse auf die Intelligenz haben.^{16,17} So ist eine statistische Signifikanz in diesem Bereich zwar ein Indiz auf einen Ursache-Wirkungs-Zusammenhang, stellt jedoch nicht alleine genommen einen Nachweis für den alleinigen Einfluss dar.

Die vorgestellte ELEMENT-Studie aus Mexiko scheint auf den ersten Blick sehr

repräsentativ, da die Autor*innen eine Stichprobe von 500 Schwangeren rekrutieren konnten. Jedoch ist die Exposition des Fluorids nicht valide, da laut Bashash et al. (2017) keine Wasserqualitätskontrollen durchgeführt wurden.¹⁸ Ein ähnliches Problem zeigte sich in der Studie von Till et al. (2018), die ebenfalls keine validen Fluoridexpositionen angaben.¹⁹ So konnte festgestellt werden, dass Probandinnen viel höheren Fluoridexpositionen ausgesetzt waren als angegeben und zwei Urinproben aufgrund zu hoher Messwerte entfernt wurden.^{18,19}

In der Studie von Bashash et al. (2018) konnte zwar letztendlich ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Fluoridexposition und Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätssyndrom ADHS-Symptomen nicht nachgewiesen werden, jedoch konnte eine positive Assoziation zwischen höheren pränatalen Fluoridexpositionen und Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern gezeigt werden.²⁰ Eine der möglichen Ursachen könnte eine

Schädigung der mütterlichen Schilddrüse sein, die fluoridbedingt eine insuffiziente Schilddrüsenhormonausschüttung zur Folge hat.²¹ Zu den Hormonen der Schilddrüse gehören Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3), die unter anderem an der Steuerung von Entwicklung, Wachstum, Zelldifferenzierung und einigen Reaktionen im Stoffwechsel beteiligt sind. Aus dem Prohormon T4 entsteht das biologisch aktive Hormon T3 durch enzymatische Deiodierung. Seine Wirkungen werden über nukleäre T3-Rezeptoren übermittelt, die an der Regulation der Transkription vieler Gene beteiligt sind.²² Für die frühe Embryonalentwicklung ist die mütterliche T3- und T4-Produktion von großer Bedeutung, da die Schilddrüse beim Fötus bis zum dritten Monat noch nicht ausgebildet ist.²³

Nach Bachinskii et al. (1985) und Kheradpisheh et al. (2018) können hohe

ANZEIGE

Die optimierte Aminomed – durch klinische Studien bestätigt



NEU
OHNE
TITANDIOXID



Die weiterentwickelte Formulierung der medizinischen Kamillenblüten-Zahncreme ist jetzt noch empfehlenswerter für Sensitiv-Patienten und bei erhöhtem Parodontitis-Risiko:

- ✓ einzigartiges Doppel-Fluorid-System mit erhöhtem Fluoridanteil (1.450 ppmF)
- ✓ ohne Titandioxid – so werden die natürlichen Inhaltsstoffe wie z. B. Kamillenextrakte sichtbar
- ✓ noch sanftere Zahnpflege (RDA 31)² bei sehr guter Plaqueentfernung
- ✓ für die bestmögliche Mundpflege bei gereiztem Zahnfleisch und empfindlichen Zähnen

Wirksamkeit bestätigt durch zahnmedizinische Untersuchungen und klinische Studien



Senkung des
Gingiva-Index
nach 4 Wochen¹



weniger Schmerz-
empfindlichkeit
bereits nach 7 Tagen¹



Senkung des
Plaque-Index
nach 4 Wochen¹

Kostenlose Proben:

Bestell-Fax: 0711-75 85 779-64

E-Mail: bestellung@aminomed.de

Praxisstempel, Anschrift

Datum, Unterschrift



Dr. Liebe Nachf. GmbH & Co. KG
D-70746 Leinfelden-Echterdingen
www.aminomed.de/zahnaerzte



CME-Fortbildung

Neurotoxizität von Fluoriden

Nora-Sophie Feulner,
Prof. Dr. Georg Gaßmann

CME-Fragebogen unter:
**www.zwp-online.info/
cme/wissenstests**

ID: 94026



Informationen zur
CME-Fortbildung



Alle Wissenstests
auf einen Blick

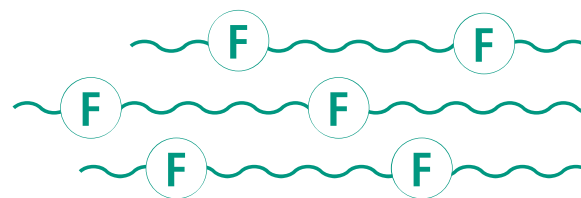
Fluoridkonzentrationen im Trinkwasser höhere TSH-Werte (Thyreoida-stimulierendes Hormon) und niedrigere T3-Werte bei der Mutter verursachen,^{24,25} die eine wichtige Rolle für die Regulation von Wachstum und Entwicklung des Embryos spielen, da Embryonen bis zum dritten Monat keine Schilddrüse besitzen.²⁶ Allerdings standen Bashash et al. (2018) keine Familienanamnese oder genetische Marker im Zusammenhang mit ADHS zur Verfügung und keines der Kinder wurde klinisch auf die Diagnose ADHS untersucht.²⁰ Des Weiteren konstatierten die Autor*innen, dass in der Studie ein „Ceiling-Effekt“ (Sättigungseffekt) zu beobachten sei. Dies könnte laut Bashash et al. (2018) darauf hindeuten, dass die Höhe der Exposition keinen Einfluss auf den Grad der Verhaltensauffälligkeit hat, die mithilfe des CRS-R (Coma Recovery Scale) ermittelt wurden.²⁰

Die Längsschnittstudie von Till et al. (2020) untersuchte die Auswirkungen der Fluoridbelastung in Säuglingsnahrung auf den IQ von kanadischen Kin-

dern.²⁷ Jedoch konnte bei ausschließlich gestillten Kindern kein signifikanter Unterschied zwischen Fluoridexposition und Intelligenz festgestellt werden, wohingegen die intellektuellen und non-verbalen Fähigkeiten vermindert wurden. Da der Zusammenhang durch zwei Ausreißer in der Statistik nicht mehr signifikant war, sollte dieses Ergebnis unter Vorbehalt wahrgenommen werden. Die Konsistenz der Befunde, der Zusammenhang zwischen Fluoridexposition und Verminderung der Intelligenz war zwar auch in anderen Studien ersichtlich, wie z. B. bei Choi et al. (2012), Bashash et al. (2017), Bashash et al. (2018), Till et al. (2018) und Green et al. (2019).^{13,18–20,28} Jedoch wurde in allen Studien die empfohlene Tagesmenge an Fluoriden überschritten und die Fluoridexposition erfolgte hauptsächlich systemisch. Obwohl die Gesamtheit der Evidenz zeigt, dass Fluorid toxisch wirken kann, konnte in einer neuerlichen Metaanalyse von Guth et al. (2020) festgestellt werden, dass das derzeitige Expositions-niveau in europäischen Ländern kein Risiko als Neurotoxin darstellt und damit nicht mit Entwicklungsstörungen einhergeht.¹¹

Fazit

Die Ergebnisse der Literaturrecherche haben gezeigt, dass die aktuelle Forschung einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Fluoridexposition, die pränatal oder postnatal über einen länger anhaltenden Zeitraum andauert, zu Neurotoxizität und oder Intelligenzminderung führen kann.^{13,18–20,28} Jedoch ist der kritische Punkt einer jeden Untersuchung die Realitätsnähe. Aufgrund der derzeitigen wissenschaftlichen Evidenz sollen die Fluoride ausschließlich lokal angewendet werden.²⁹ Die Relevanz der aufgeführten Studien ist dennoch gegeben, da sie aufzeigen konnten, dass in vielen Regionen der Welt, in der künstliche Trinkwasserfluoridierung durchgeführt wird, die Grenzwerte überschritten werden oder gar nicht erfasst sind. Dies stellt ein Problem für die ansässige Bevölkerung dar und kann langfristige toxische Nebenwirkungen haben, wenn zusätzlich



Lebensmittel und Dentalprodukte mit Fluoriden konsumiert oder gebraucht werden. Das gilt allerdings nur, wenn zumindest ein Teil des so verwendeten Fluorids auch systemisch aufgenommen wird. Dies ist bei Erwachsenen nicht der Fall. Für zukünftige Forschung oder gesundheitspolitische Entscheidungen in Bezug auf die Dosierung und Erfassung der Fluoridwerte im Grundwasser bieten sie einen umfassenden Einblick. Folglich muss festgestellt werden, dass bei Berücksichtigung der Anwendungsempfehlungen, wie sie in den aktuellen Leitlinien beschrieben sind, keinesfalls ein toxikologisches Risiko besteht.³⁰ In dem Zusammenhang sei explizit auf die neueste Fluoridprophylaxeempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde (DGKIZ) hingewiesen,³¹ die frei im Netz verfügbar ist (Tab. 1).

Hinweis: Im Rahmen dieser Arbeit wird möglichst genderneutral formuliert (z. B. Lesende, Teilnehmende etc.) und das sogenannte Gendersternchen* verwendet, um gleichermaßen Männer und Frauen, aber zusätzlich auch alle anderen Geschlechteridentitäten miteinzuschließen.

Die Zustimmung seitens des Wissenschaftlichen Beirats des Prophylaxe Journal wurde für diesen Fachartikel von zwei der drei Mitglieder erteilt.

Kontakt

Nora-Sophie Feulner

Hans-Beimler-Straße 31
17491 Greifswald

Prof. Dr. Georg Gaßmann

EUIFH Europäische Fachhochschule
Rhein/Erft GmbH
Campus Köln
Professur für Dentalhygiene
und Präventionsmanagement
Neusser Straße 99, 50670 Köln
Tel.: +49 221 500033034
g.gassmann@eufh-medica.de
www.eufh-medica.de



LUNOS®
VOR FREUDE STRAHLEN

RUNDUM GUT VERSORGT!

Jetzt attraktive
Angebote sichern!
duerrdental.com/lunos-system



Video Lunos®
Prophylaxesystem



Die Überlegenheit eines Systems zeigt sich in der Qualität all seiner Komponenten und deren Zusammenspiel. Anwendungsorientierte und ergonomische Produkte, ein sicheres Aufbereitungskonzept sowie ein zuverlässiger Service sind die Hauptkomponenten des Lunos® Prophylaxesystems. Mit Lunos® entscheiden Sie selbst, welche Therapieform für Ihren Patienten die Beste ist! Mehr unter www.lunos-dental.com

**DÜRR
DENTAL**
DAS BESTE HAT SYSTEM