

Die Wirkung von Fluor-Ionen auf den physiologischen und pathologischen Calciumstoffwechsel: Karies, Osteoporose, Arteriosklerose

Im folgenden ist von Fluor-Ionen – abgekürzt Fluor oder F – nicht von Fluorid die Rede, um die zunehmend wichtiger erscheinenden Fluorokomplex-Ionen in die Betrachtung mit einzubeziehen.

Fluor wurde 1803 durch Morichini, einem Schüler Gay-Lussacs, im fossilen Mammutzahn aus der italienischen Campagna in Form von Fluorwasserstoff HF entdeckt, der durch seinen Angriff auf Glas auffiel (Bildung von Kieselfluorwasserstoffsäure H_2SiF_6). Der Entdeckungsort des neuen Elementes ließ einen Zusammenhang mit der chemischen Stabilität des Zahnminerals, mit der Karies vermuten. Danach wurde allerdings rd. 100 Jahre vergeblich gesucht. Der deutsche Chemiker A. Denninger fand 1907 durch perorale Gaben des schwerlöslichen Calciumfluorids (Flußspat) an (zu wenigen) Versuchspersonen Wirkungen im Sinne einer Kariesreduktion. Doch streuten die Ergebnisse stark. Durch die wenigen Versuchspersonen konnten die ebenfalls die Karies bestimmenden Einflußgrößen (Ernährungsverhalten, anatomische Besonderheiten usw.) im Mittel nicht konstant gehalten werden. Deshalb erschienen die Ergebnisse nicht genügend beweiskräftig. Erst dem amerikanischen Regierungskemiker H. T. Dean und seinen Mitarbeitern² gelang 1940 durch epidemiologische Untersuchungen an 7.257 Schulkindern aus 21 Städten mit verschiedenem F-Gehalt des Trinkwassers der überzeugende Beweis: Ein funktionaler Zusammenhang zwischen Kariesfrequenz und F-Gehalt des Trinkwassers: Die Kariesfrequenz (DMF) fällt mit dem F-Gehalt des Trinkwassers steil ab.

Zur Deutung dieses wichtigen Befundes wurde angenommen, daß die vermeintli-

che Schwerlöslichkeit des bei der Entwicklung der Zähne im Organismus entstehenden, stärker fluorhaltigen Apatits (Hydroxylfluorapatit) Ursache der Wirkung des Fluors sei. In Wirklichkeit haben viele Autoren bis heute immer noch den etwas schwerer löslichen Fluorapatit genannt und gemeint. Dieser kann aber unter physiologischen Bedingungen aus thermodynamischen Gründen nicht existieren. Bei durchgebrochenen Zähnen sollte nach dieser Betrachtungsweise Fluor nicht mehr kariesprophylaktisch wirken.

Damals vor 1950 war das Phänomen der Remineralisation der Schmelzoberfläche durch den Speichel zu wenig bekannt. Der Nachweis reparatorischer Vorgänge an der Schmelzoberfläche durch die grundlegenden Arbeiten von J. Wolf und F. Neuwirt in Prag^{3,4} mit der Repliqua-Methode, die wir bestätigen konnten, regten uns (Knappwost 1952)^{5,6} zur Entwicklung der Remineralisationstheorie, damals Deckschichtentheorie, auch Resistenztheorie genannt, an. Eine Würdigung dieser Arbeit findet sich u.a. bei K. König⁷.

Die Remineralisationstheorie, die wir inzwischen auf den neuesten Stand gebracht haben⁸, wird heute von vielen Autoren ohne Nennung des Entwicklers dieser Theorie, leider auch fehlerhaft, benutzt. In ihr spielt der Begriff des Löslichkeitsproduktes des Apatits eine entscheidende Rolle⁹.

Bei unseren Versuchen an syrischen Hamstern mit radioaktivem Phosphat als Tracer ergab sich, daß die Remineralisation (Deckschichtenbildung auf dem Schmelz) durch physiologische F-Dosen stark gesteigert wurde^{10,11,12}.

Seitdem ist es gesichertes Wissen, daß

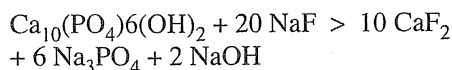
die kariespräventive Wirkung des Fluors allein auf der Ermöglichung der Remineralisation des Schmelzes auch noch im schwach sauren Milieu unter der Plaque entsprechend der Remineralisationstheorie beruht und daß andere gelegentlich genannte Effekte (z. B. Enzymhemmung, Bakteriostase ebenso die vermeintliche Bildung von schwerlöslichem Fluorapatit) keine Rolle spielen.

Lokale Fluoridierung des Schmelzes durch Natriumfluorid

Noch auf dem Boden der ersten Hypothese der Wirkung des Fluors, nämlich der Annahme der Bildung von schwerer löslichem Fluorapatit (Hydroxylfluorapatit), hat der Apotheker B. G. Bibby 1940 versucht¹³, durch Touchierung des Schmelzes mit konzentrierteren F-Lösungen, nämlich von Natriumfluorid (etwa 1 Prozent), den erhofften Einbau von F in den Schmelz zu erzwingen. Auf diese Weise sollte auch bei schon durchgebrochenen Zähnen eine kariespräventive Wirkung erzielt werden. Man erreicht dadurch allerdings nur kurz andauernde, schwach kariespräventive Effekte¹⁴, die aber nicht auf einen Einbau von F in das Apatitgitter zurückgeführt werden können. Trotzdem wurde diese Fluoridierung mit NaF von der Industrie aufgegriffen. Um eine längere Einwirkung des NaF auf den Schmelz zu erreichen, wurde und wird dieses in sog. Lacken oder Gelen auf den Schmelz gebracht. Das F kann aber nicht in den Schmelz eintreten, denn dazu ist die Aktivierungsenergie der

Diffusion im festen Apatit viel zu hoch. Eine nennenswerte Diffusion bedürfte fast geologischer Zeiten.

Vielmehr reagiert das Natriumfluorid NaF in einer seit langem bekannten Reaktion mit dem Apatit^{15, 16, 17} zu schwerlöslichem Calciumfluorid CaF₂:



Die Reaktion läuft deshalb von links nach rechts, weil die hohe F-Konzentration zu einer Überschreitung des Löslichkeitsproduktes CaF₂ führt, so daß dieses schwerlösliche Calciumfluorid CaF₂ in kleinen Kriställchen (etwa 1 µ) auf der Oberfläche des Schmelzes liegt^{18, 19} (Abb. 1).

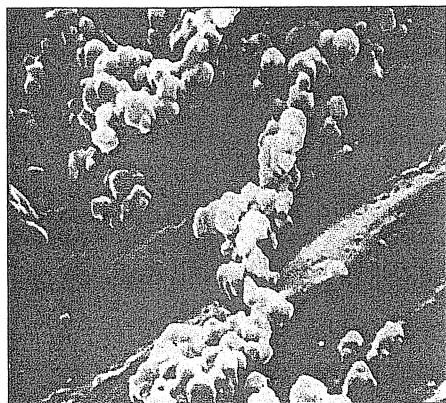


Abb. 1: Oberfläche des Zahnschmelzes nach der Behandlung mit Natriumfluorid. Durch Reaktion mit dem Schmelz ist relativ grobes kubisches Calciumfluorid CaF₂ von etwa 1 µ Teilchengröße entstanden. Wegen seiner geringen Löslichkeit von < 25 mg/l könnte es eine, allerdings nur sehr schwache Remineralisation bewirken, wenn es nicht so schnell durch den Kauakt abradert würde. Es liegt auf dem Schmelz und paßt nicht in die Trichterporen des Schmelzes. Vgl. auch Abb. 2!

Statt also in den Apatit einzudringen und diesen in den erhofften Fluorapatit umzuwandeln, greift das Natriumfluorid den Schmelz oberflächlich an und verwandelt ihn in schwerlösliches Calciumfluorid. Dessen Löslichkeit bei Mundtemperatur liegt bei etwa 25 mg/l. Die zugehörige F-Konzentration von etwa 12 mg/l ermöglicht mit den Ca- und PO₄-Ionen des Speichels eine nur schwache Re-

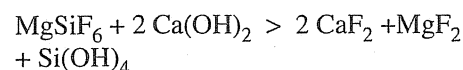
mineralisation des Schmelzes, die aber wegen des Abschwemmens des CaF₂ von der Schmelzoberfläche schnell nachläßt und nach wenigen Tagen praktisch ganz verschwunden ist. Ein kariesprophylaktischer Effekt wird aber durch eine allerdings auch nur einige Tage währende Desensibilisierung des Schmelzes nur vorgetäuscht. Diese Desensibilisierung hat mit einer Remineralisation nichts zu tun, sondern beruht auf der Bindung von Calcium-Ionen des Serums zu CaF₂. Eine solche Desensibilisierung durch Calciumfällung wird z. B. auch durch andere Ca-ausfällende Salze bewirkt, wie die Anwendung von Natriumoxalat zur Desensibilisierung von Schmelz- und Dentinoberflächen zeigt. Die Behandlung des Schmelzes mit Natriumfluorid ist daher wohl die ungeeignetste Methode zum Erreichen einer verstärkten Remineralisation. Daß sie trotzdem noch immer angewendet wird, beruht auf einer Selbsttäuschung und hat zudem wissenschaftsfremde und wissenschaftsfeindliche Gründe.

Lokale Fluoridierung des Schmelzes durch Tiefenfluoridierung

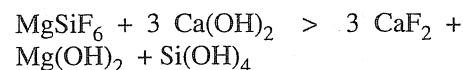
Völlig anders liegen die Verhältnisse bei der sog. Tiefenfluoridierung. So haben wir das Verfahren bezeichnet, bei dem nicht einfache Fluoride wie Natriumfluorid, sondern Fluorokomplex-Salze in wässriger Lösung auf den Schmelz gebracht und dort alkalisch zersetzt werden^{20, 21, 22}. Die Reaktion bei diesem Verfahren, bei der auch das Anion der monomeren Kieselsäure als SiO₄ an das Apatit gebunden wird²³, wurde mehrfach in der Literatur beschrieben²⁴. Die aufgrund unserer Studien über die Feinstruktur des Schmelzes benutzte Bezeichnung Tiefenfluoridierung wurde auch von anderen Forschern gewählt²⁵.

Bei dieser Tiefenfluoridierung wird der Schmelz zunächst mit einer Lösung

von Magnesiumfluorosilikat MgSiF₆ touchiert und unmittelbar darauf mit einer Suspension von hochdispersem Calciumhydroxid nachtouchiert. Dabei fällt in einer spontan ablaufenden Teilreaktion neben hochdispersem CaF₂ von nur 50 Å mittlerer Teilchengröße auch hochdisperses Magnesiumfluorid mit einer gegenüber Calciumfluorid höheren Löslichkeit aus:



Bei einem Überschuß von Calciumhydroxid läuft dagegen die Reaktion unter Verschwinden von MgF₂ wie folgt ab:



Das nach der ersten Reaktion entstehende Gemisch von CaF₂ und MgF₂ ergibt nach unseren Messungen eine in Lösung bleibende F-Konzentration, die etwa 10fach größer ist als die Sättigungskonzentration von üblichem gefällten oder natürlichem Calciumfluorid. Das nach der zweiten, bei Ca(OH)₂-Überschuß ablaufenden Reaktion entstehende hochdisperse Calciumfluorid zeigt nach röntgenographischen Untersuchungen (aus der Linienbreite) und Mikroanalyse eine etwa 5fach höhere Löslichkeit als gewöhnliches Calciumfluorid. Diese höhere Löslichkeit ist nach der Kelvin-Gleichung thermodynamisch begründet.

Nach der Remineralisationstheorie ist aber die Remineralisationsgeschwindigkeit proportional dem Quadrat der F-Konzentration, so daß sich nach der meistens ablaufenden ersten Reaktion eine gegenüber üblichen Calciumfluorid etwa 100fach größere Remineralisationsgeschwindigkeit ergibt. Diese Zahlen sprechen für sich und erklären die inzwischen von vielen Anwendern mitgeteilten praktischen Ergebnisse^{26, 27}.

Als Ausdruck dieser durch die Tiefenfluoridierung bewirkten hohen Remineralisationsgeschwindigkeit sind die bei

der nichtinvasiven „Mineralischen Fissurenversiegelung“ erhaltenen Ergebnisse zu sehen: R. Lehmann und Mitarbeiter²⁸ erreichten in einer Fünfjahresstudie in 715 Fällen die bisher höchsten Erfolgszahlen (> 95 Prozent). Bei den wenigen Mißerfolgen fand sich eine leicht beherrschbare Caries sicca im Gegensatz zu der oft vorzufindenden unterminierenden Dentinkaries bei den Mißerfolgen der üblichen Fissurenversiegelung.

Zum Verständnis der Langzeitigkeit der Wirkung der Tiefenfluoridierung, auch zur Begründung der Bezeichnung „Tiefenfluoridierung“ ist in Abbildung 2 der Aufbau der sog. Auflockerungszone des Schmelzes mit seinen Trichterporen wiedergegeben, wie er sich aus den rönt-

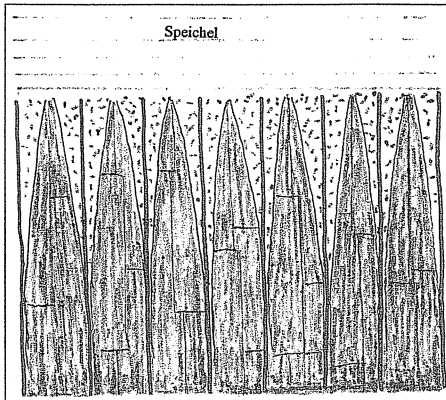


Abb. 2: Schnitt durch die Auflockerungszone des Schmelzes mit den offenen Trichterporen nach einer Demineralisationsphase und folgender Tiefenfluoridierung. In jeder Trichterpore befindet sich eine Keratinfaser (rot). Der Öffnungsdurchmesser der Poren beträgt etwa $100 \text{ \AA} = 0,01 \mu$. Das ist ungefähr ein Hundertstel eines sog. Schmelzprimenköpfes. Die Poren sind mit den Reaktionsprodukten der Tiefenfluoridierung MgF_2 und CaF_2 in einem Kieselgel liegend gefüllt. Ihre gegenüber größerem Calciumfluorid von Abb. 1 etwa 10-fach höhere Löslichkeit ermöglicht nach der Remineralisationstheorie einen quadratischen Effekt, nämlich eine etwa 100fach stärkere Remineralisation, die sich klinisch z. B. bei der mineralischen Fissurenversiegelung durch Tiefenfluoridierung gezeigt hat

genographischen Messungen von Perdock und unseren Messungen der Aktivierungsenergie der Diffusion von radioaktivem Phosphat in den Schmelz ergeben hat^{29, 30}.

Danach besteht in einer Demineralisationsphase die Schmelzoberfläche, genauer die sog. Auflockerungszone des Schmelzes, aus einem System von Trichterporen von etwa $100 \text{ \AA}$ Porendurchmesser und etwa $10 \text{ \AA}$ Tiefe. Im Zentrum jeder Pore steht die Keratinfaser, an der die etwa $300 \text{ \AA}$ langen und etwa $50 \text{ \AA}$ dicken Apatitkriställchen epitaktisch angewachsen sind bzw. waren. Diese Poren werden zweckmäßigerweise in einer Demineralisationsphase – möglichst bald nach der Befreiung der Zähne von saurer Plaque – mit den Produkten der Tiefenfluoridierung CaF_2 und MgF_2 durch Ausfällung gefüllt. Aus dem Vorrat an MgF_2 und CaF_2 , der hier in den Poren vor Fortschwemmung geschützt ist, wird langfristig die gesättigte Lösung des CaF_2 und MgF_2 mit einer F-Konzentration von ca. 100 mg F/l an die Schmelzoberfläche und damit zur Remineralisation durch den Speichel abgegeben.

Bei der Behandlung des Schmelzes mit Natriumfluorid in Lack oder Gelen passen dagegen die bei der Reaktion des Natriumfluorids mit dem Schmelz entstehenden CaF_2 -Kristalle nicht in die Trichterporen, da sie gegenüber dem Porendurchmesser um etwa den Faktor 10.000 zu groß sind. Sie liegen daher auf dem Schmelz und werden von diesem schnell abgeschwemmt, ehe eine nennenswerte Remineralisation durch deren kleine Löslichkeit von etwa 25 mg/l entsprechend etwa 12 mg F/l eintreten kann.

Fluor-Ionen, Osteoporose und Arteriosklerose

Bei der Behandlung der kariespräventiven Wirkung von peroral aufgenommenem, durch den Speichel sezerniertem Fluor haben wir eine Grenze des physiologischen Bereichs gegenüber dem pathologischen nicht erwähnt, weil diese Grenze unscharf ist. Sie hängt von vielen Parametern und auch von der Dauer der

Aufnahme des Fluors ab. Mit einer täglichen F-Aufnahme von 10 mg für den Erwachsenen liegt man zweifellos noch innerhalb eines Bereiches, in dem die Vorteile die Nachteile der F-Aufnahme überwiegen.

Mit dem Aufkommen der Aluminium-Industrie und der damit verbundenen Emission von F-haltigen Rauchen (z. B. Kryolith Na_3AlF_6) standen die pathologischen Wirkungen des F im Vordergrund des medizinischen, insbesondere veterinärmedizinischen Interesses.

D. S. Bernstein und Mitarbeiter³¹ gelang 1966 eine ungemein wichtige Entdeckung: Sie fanden durch epidemiologische Studien der Häufigkeit der Osteoporose und der Arteriosklerose in zwei hinsichtlich ihres Klimas und der Sozialstruktur der bevölkerungähnlichen amerikanischen Städten mit unterschiedlichem F-Gehalt des Trinkwassers einen starken Einfluß des F-Gehaltes des Trinkwassers auf die Osteoporose- und Arteriosklerosehäufigkeit. In allen Altersklassen oberhalb 45 Jahren war der Prozentsatz der Personen mit Osteoporose (erniedrigter Knochendichte) in der Stadt mit dem höheren F-Gehalt des Trinkwassers (ca. 5 mg F/l) nur etwa halb so groß wie in der Vergleichsstadt mit ca. $0,2 \text{ mg F/l}$ Trinkwasser. Noch größer war der Unterschied im Prozentsatz der Personen mit erkennbarer Verkalkung der Aorta: Hier ergab sich bei den Männern in der Altersgruppe 55 bis 64 Jahre ein um etwa 70 Prozent niedrigerer Prozentsatz der Männer mit Verkalkung der Aorta in der Stadt mit dem höheren F-Gehalt im Trinkwasser.

Wir wollen an dieser Stelle nicht tiefer auf das Wechselspiel Osteoporose – Arteriosklerose und auf ihre Beziehungen zur Muskelarbeit wie wechselnden Zugspannungen am Knochen und in den Gefäßen eingehen. Wir halten das Ergebnis dieser Studie aber für so fundamental, daß man sich über die mangelnden Konsequenzen wundern muß.

Offenbar haben sich bei der Umsetzung der Erkenntnisse in die Praxis der

Prävention viele Widerstände ergeben. Ein schwerwiegender Fehler bestand m. E. darin, daß man zur Prävention der Osteoporose nichts Besseres wußte, als ausgerechnet Natriumfluorid in Tablettenform zu verordnen. Natriumfluorid bildet im Magen mit den H-Ionen des Magensaftes Flußsäure, die die Magenschleimhaut stark reizt und Übelkeit wie Schmerzen hervorruft. Das geschah auch in Deutschland und hat dem Interesse an dieser Therapie der Osteoporose und Arteriosklerose mit Fluor sehr geschadet. Natürlich gibt es genug Möglichkeiten, Fluor ohne Störungen im Intestinaltrakt zu applizieren. Wir selbst haben über Jahrzehnte mit täglichen F-Dosen von ca. 15 mg sehr gute Erfahrungen gesammelt. Übrigens dürfte die Alternative, Östrogene zur Therapie der Osteoporose anzuwenden, für Männer nicht annehmbar sein.

Für die Zahnmedizin erscheint uns die Aufhebung osteoporotischer Zustände von erheblicher Bedeutung, z. B. in der augmentativen Therapie der Parodontopathien³², ebenso für die Implantation in einen Kieferknochen bei osteoporotischer Reaktionslage. In beiden Fällen dürfte eine so relativ einfache Therapie dieser Zustände zwingend notwendig sein.

Die Literaturliste kann bei der Redaktion angefordert werden.

Korrespondenzadresse:
o.Univ.-Prof. Dr. Dr. med. dent.
h. c. A. Knappwost
Institut f. Physikalische Chemie der
Universität Hamburg
Bundesstrasse 45
20146 Hamburg