

teit te Nijmegen, 1984.
29. Alaluusua S, Renkonen OV. Streptococcus mutans establishment and dental caries experience in

children from 2 tot 4 years old. Scand J Dent Res 1983; 91: 453-7.

April 1984.

Adres: Dr. F. H. M. Mikx,
Postbus 9101,
6500 HB Nijmegen.

LOKALE FLUORIDE-APPLICATIEMIDDELEN ALS PREVENTIEVE MAATREGEL TEGEN CARIËS

GESCHIEDENIS VAN ONDERZOEK EN KLINISCHE TOEPASSING

J. GOORHUIS
D. J. PURDELL-LEWIS
J. A. SLUITER
A. S. H. DUINKERKE

Uit de vakgroep Parodontologie-Prothetodontie-Sosiodontie van de rijksuniversiteit te Groningen.

Trefwoorden: Preventieve tandheelkunde – Fluorideconcentratie – Gelapplicatie – Toxicologie

1. Inleiding

In bepaalde gebieden van de Verenigde Staten viel McKay het voorkomen van 'mottled enamel' op.¹ Uit later epidemiologisch onderzoek bleek, dat een direct verband kon worden gelegd tussen het fluoridegehalte van het drinkwater en de hoeveelheid cariës die kon worden gevonden.² Dit leidde uiteindelijk in 1947 tot het advies van de Gezondheidsraad om de drinkwaterfluoridering ook in Nederland in te voeren. De positieve resultaten van experimenten in de Verenigde Staten werden in het onderzoek, dat in 1953 in Tiel/Culemborg werd gestart, bevestigd.³ Mede door acties tegen de waterfluoridering⁴ stelde de Hoge Raad in 1973 in een geding tegen de gemeente Amsterdam, dat voor waterfluoridering een wettelijke grondslag nodig is. Al tegen het eind van dat jaar werd een wet ter regeling van de drinkwaterfluoridering ingediend, maar het debat daarover eindigde in 1976 met het intrekken van het wetsontwerp. In Nederland werd men daardoor gedwongen op korte termijn over te gaan op andere fluoridepreparaten. Vooral toepassing van lokale fluorideapplicatiemiddelen nam sterk toe. Om de applicatie te vergemakkelijken werden fluorideverbindingen (zoals NaF, APF en aminefluoride) in gelvorm ontwikkeld. De gels hadden een pH van 3-5 en een concentratie van $\pm 1,25\%$ fluoride en werden met behulp van individuele of confectielepels in de mond gebracht. Opmerkelijk was, dat de theoretische grondslag voor het gebruik van deze hoge fluorideconcentratie onduidelijk was en bleef.

In dit artikel willen wij de geschiedenis van de lokale fluorideapplicaties volgen, in het bijzonder met betrekking tot de gebruikte fluorideconcentraties.

2. Toxicologie

Parallel aan het toenemend aantal lokale fluorideapplicaties nam ook het gebruik van fluoride in andere preparaten toe. Het advies van de tandartsen om dagelijks fluoridetablietjes te slikken werd vaker opgevolgd. Tandpasta's met fluoride werden steeds meer verkocht in vergelijking met de tandpasta's zonder fluoride. Sommige mensen kochten zelfs bovendien fluoridegels om thuis bij zich zelf lokaal fluoride te appliceren of kregen van de tandarts een lokale fluorideapplicatie bij het halfjaarlijks onderzoek. De combinatie van meerdere toedieningsvormen van fluoride kan gemakkelijk leiden tot een hoge dosering fluoride. Het inzicht hierin groeide, toen werd gemeten hoeveel van tandpasta's en lokale fluorideapplicatiemiddelen door de mensen wordt doorgeslikt.

Bij spoelvoelstoffen en tandpasta's worden tussen de 10-30% van de gebruikte hoeveelheid ingeslikt.^{5,6} Andere onderzoekers hebben gevonden dat kinderen 46-78% van de lokaal geapliceerde hoeveelheid fluoride inslikken.^{7,8} Na de opname van dit fluoride via het maag-darmkanaal wordt binnen een half uur de maximale fluorideconcentratie in het bloed bereikt. De fluoride wordt na verdeling in de weefselvloeistof ten dele door het reactieve botoppervlak opgenomen en ten dele door de nieren verwerkt en uitgescheiden. De snelheid van dit proces is afhankelijk van de hoeveelheid weefselvloeistof en reactief botoppervlak, dat wil zeggen van de leeftijd van de betreffende persoon.

Van de genoemde onderzoeken heeft vooral dat van Ekstrand veel aandacht getrokken.⁷ Hij vond dat kinderen tot maximaal 78% van de geapliceerde hoeveelheid fluoride inslikten. Uit de plasmafluorideconcentraties van deze kinderen trekt

Samenvatting:

Na toxicologisch onderzoek over het inslikken van een deel van de geapliceerde fluoride en de gevolgen daarvan werd de concentratie van fluoridegel van 1,23% naar 0,4% teruggebracht. De vraag ontstaat welk argument aangevoerd werd om de oorspronkelijke fluorideconcentratie te gebruiken. Om dit te analyseren wordt in dit artikel de geschiedenis van de lokale fluorideapplicatie beschreven, vooral met betrekking tot de gebruikte concentraties. Aanknopingspunten voor een op wetenschappelijke basis gegronde reden voor bepaalde fluorideconcentraties in onderzoek zijn niet gevonden.

de onderzoeker de conclusie dat applicatie van 1,23% fluoridegel de plasmaconcentraties hoog genoeg kan doen oplopen om een verandering van de nierfunctie te veroorzaken.⁹ Na publikatie van dit onderzoek kwam het Adviescollege voor Preventie van Tand- en Mondziekten met de producenten en importeurs van fluoridegels tot de voorlopige afspraak de concentratie van fluoride in gels te verlagen tot 0,4%. Dit betekent uit toxicologisch oogpunt een aanzienlijke vermindering van de hoeveelheid toegediende fluoride. De keuze van deze concentratie werd gemaakt op grond van in vitro experimenten met verschillende fluorideconcentraties.¹⁰ Hier rijst dan ook de vraag in hoeverre men bij het vastleggen van de oorspronkelijke 1,23% fluorideconcentratie heeft nagegaan welke de optimale fluorideconcentratie is om een zo groot mogelijke remineralisatie en een zo groot mogelijke cariësreductie te verkrijgen zonder dat een negatieve invloed op de algemene gezondheidstoestand ontstaat.

3. Lokale fluorideapplicaties, geschiedenis van onderzoek en klinische toepassing

3.1. De eerste fluorideapplicatie op glazuurpoeder

In 1940 stond vast, dat er een verband is tussen het optreden van 'mottled enamel' en cariës.¹¹ Het fluoridegehalte van 'mott-

led enamel' bleek hoger dan dat van normaal gezond glazuur.¹² Bij ratten werden positieve invloeden van fluoride- en jood-acetaatzuurdiëten op de cariësreductie aangetoond.¹³ Aangezien cariës aan het glazuuroppervlak begint, werd de verklaring hiervan gezocht in een fluoride-adsorptie door het glazuuroppervlak.¹⁴

Een in vitro onderzoek werd gestart, waarin onder andere glazuurpoeder 30 minuten lang in verschillende radioactieve NaF-oplossingen met concentraties variërend van 1% - 0,001% werd gelegd bij een temperatuur van 40 °C. Met behulp van metingen met een Geiger-Müllerteller werden de hoeveelheid door het glazuurpoeder opgenomen fluoride en de fluorideconcentratie in de oplossing berekend. Daarbij bleek, dat fluoride-opname door het glazuurpoeder kon worden aangetoond.¹⁴

3.2. De eerste klinische toepassing

In 1942 werd de klinische toepasbaarheid van een fluoride-applicatie onderzocht, ondanks waarschuwingen voor mogelijke, bij de mens nog niet onderzochte, effecten in het hele lichaam na verhoogde fluoride-opname. De onderzoeker gebruikte een $\text{KF}_2\text{H}_2\text{O}$ -oplossing die 0,02% fluoride bevatte. Voor de applicatie werden de elementen gereinigd en gedroogd, na de applicatie werd met kraanwater gespoeld om de kans op effecten in de rest van het lichaam te verkleinen. Het aantal nieuwe carieuze vlakken per kind werd vastgesteld door onderzoek met spiegel en sonde. Bij de behandelde groep waren dat gemiddeld 3,1 nieuwe laesies na 1 jaar, bij de controle-groep 6,0 nieuwe laesies.¹⁵

In de daaropvolgende jaren vond een reeks onderzoeken van lokale fluoride-applicaties plaats met waterige NaF-oplossingen, waarbij geëxperimenteerd werd met verschillende fluorideconcentraties en frequenties van appliceren. Opvallend was een onderzoek waarbij weer een lage fluorideconcentratie werd gebruikt en positieve resultaten werden geboekt. Bij kinderen werd een 0,1% NaF-oplossing driemaal per jaar op een gebitshelft geapliceerd, waarbij de andere kwadranten als controle functioneerden. Het onderzoek met spiegel en sonde naar de aanwezigheid van carieuze proximale vlakken toonde na twee jaar een cariësreductie van 32 tot 40%.¹⁶ Op dit positieve effect van een applicatiemiddel met een lage fluorideconcentratie werd niet ingegaakt. Verder onderzoek betrof andere aspecten en daarbij werd weer met hogere fluorideconcentraties gewerkt.

3.3. Veranderingen van de pH

Een nieuw aspect werd voor het eerst gecontroleerd in een in vitro onderzoek in 1944.¹⁷ In dit onderzoek werden fluoride-

oplossingen met pH's variërend van 3 tot 11 geapliceerd op glazuurpoeder. Uit de resultaten bleek, dat het oplosbaarheidsreducerende effect van het fluoride het grootst was bij gebruik van applicatiemiddelen met een pH van 4 of lager.

3.4. Ionen in de fluoride-oplossing

Ook werd de invloed van verschillende soorten fluorideverbindingen onderzocht. Het meest effectief in reductie van de glazuuroplosbaarheid in vitro bleek het lood-ion te zijn.¹⁸ De onderzoekers vermoedden toen, dat een grotere cariësreductie kon worden bereikt door gebruik van loodfluoride in plaats van NaF. Helaas maakten zij echter gebruik van de gravimetrische methode van Volker¹⁴ om de oplosbaarheid van glazuur en dentine te meten. De gunstige resultaten met het loodfluoride zijn te wijten aan het extra gewicht dat ontstaat door de binding van het lood-ion aan het glazuur tijdens de applicatie van de oplossing. Het feit dat het lood-ion gravimetrisch zwaarder is dan natrium heeft echter geen invloed op de klinische cariësreductie.¹⁹

3.4.1. Tinfluoride

In 1950 werd een nauwkeuriger methode dan de gravimetrische van Volker ontwikkeld door veranderingen in oplosbaarheid van glazuur en dentine in een acetaat-buffer met een pH van 4 te meten.¹⁹ Op die manier werd een reeks oplossingen in vitro getest op hun vermogen de oplosbaarheid van glazuur- en dentinepoeder te reduceren. Onder andere werd gekeken naar NaF, PbF_2 en SnF_2 . Daaruit bleek, dat SnF_2 in bovengemeld opzicht het meest effectief was. De gebruikte concentraties van de oplossingen waren 0,02% NaF, 0,8% SnF_2 en 0,1% PbF_2 . In de loop der jaren werden vervolgens SnCIF-oplossingen onderzocht met een concentratie van 2%, om het effect ervan met die van een 2% NaF-oplossing te kunnen vergelijken. Twee jaar na de initiële lokale fluoride-applicatie was de DMFT-toename voor SnCIF en NaF respectievelijk 33% en 23%.²⁰ Later werd de concentratie van SnF_2 nog verhoogd naar 8%. In plaats van de gebruikelijke vier applicaties in vier weken met een 2% NaF-oplossing volgens de Knutson-techniek werd, om tijd te besparen, één lokale applicatie per jaar met een 8% SnF_2 -oplossing uitgevoerd.²¹ Helaas werd er hierbij niet op gelet of dit fluoridepercentage werkelijk aanwezig was. Bij de vier applicaties NaF werd er viermaal 1% fluoride-oplossing toegepast; bij de eenmalige applicatie met SnF_2 werd Niettemin bleek na acht maanden één enkele applicatie van een 8% SnF_2 -oplossing 21% meer effectief te zijn (DMFT) dan vier applicaties met een 2% NaF-oplossing. Dit waren opvallende resultaten.

er 1,6% fluoride toegepast.

Later werden nog 10% SnF_2 -oplossingen onderzocht met een fluoridepercentage van 2%. Dit leidde tot wisselende resultaten, te weten: een cariësreductie in DMF-S van 0 tot 61%.²² Veel later is gevonden, dat na SnF_2 -behandeling o.a. een laag gehydrateerd tinoxide op het glazuur wordt gevormd die resistent is tegen etsen, maar wel kan worden weggepoetst door borstelen met een abrasieve tandpasta.²³ Deze laag vormt een hindernis voor de diffusie van het fluoride in het glazuur. Bij SnF_2 -applicaties wordt het fluoride dus alleen op het glazuuroppervlak gedeponereerd, hoofdzakelijk als calciumfluoride en slecht oplosbare tinverbindingen.

3.4.2. Aminefluoride

Over de aminefluorides werd in samenhang met een cariësonderzoek verslag uitgebracht in 1957.²⁴ Het idee om organische moleculen te gebruiken als fluoride-drager kwam voort uit een onderzoek over de goede diffusie van deze moleculen door gaaf glazuur.²⁶ Er werd een aminefluoride ontwikkeld, maar tijdens onderzoek bleek het niet goed mogelijk om fluoride door middel van het organisch molecuul op zijn plaats in het glazuur te brengen.²⁷ De organische moleculen hadden echter wel oppervlakte-actieve eigenschappen met een hoge affiniteit tot het glazuuroppervlak. Uit proeven bij patiënten kon de conclusie worden getrokken, dat aminefluoriden tenminste een even effectief cariësremmende werking hadden als APF.²⁸

3.4.3. APF

De volgende verandering op het gebied van de lokale fluoride-applicaties werd in 1963 geïntroduceerd. De onderzoekers stelden de hypothese op, dat het toevoegen van een fosfaat aan een zure NaF-oplossing de ontcalcificatie van het glazuur zou tegengaan en de vorming van fluorapatiet in plaats van calciumfluoride zou bevorderen.²⁹ Er werd daarbij gewerkt met een NaF-oplossing, aangezuurd met een orthofosforzuur. Bij een pH van 4.5 en een fluorideconcentratie van 1000 ppm (0,1%) bleek de fluoride-opname twee keer zo hoog te zijn als bij pH 8.²⁹

Na dit in vitro onderzoek werd de klinische toepasbaarheid getest. Zonder een reden aan te geven werd de fluorideconcentratie verhoogd naar 1,23%³⁰ en 0,9% in een daarop volgend onderzoek³¹ (zie tabel I). Vanaf dat tijdstip is in klinische testen steeds met de 1,23%-oplossing de effectiviteit van lokale fluoride-applicaties gemonstreerd. Een of twee applicaties per jaar met een APF-oplossing leidden tot een cariësreductie van 28-55%.²⁸ De APF-oplossingen met een fluorideconcentratie van 1,23% werden het meest onderzocht. Op basis van deze concentratie kregen vervolgens de meeste andere fluoride-applica-

tiemiddelen dezelfde concentratie fluoride.

3.5. Methode van fluoride-applicatie

In 1946 werd een onderzoek uitgevoerd naar de invloed van de methode van fluoride-applicatie.³² Aangezien lokale applicatie destijds als tijdrovend werd ervaren, dacht men aan een eenvoudiger methode van fluoride-applicatie. In een eerste onderzoek bij patiënten werd 1% NaF in een polijstpasta met een pH van 4 gebruikt. Gevonden werd, dat bij drie applicaties per jaar een cariësreductie van 42% (school 1) optrad en bij twee applicaties per jaar 25% cariësreductie (school 2). Het cariësonderzoek werd met spiegel en sonde uitgevoerd. De betere resultaten in cariësreductie op school 1 zijn volgens de onderzoeker niet te danken aan die ene fluoride-applicatie meer per jaar,³² maar zijn waarschijnlijk het resultaat van de minder coöperatieve patiënten en de slechtere werkcondities op school 2.

In een tweede onderzoek liet de onderzoeker studenten driemaal per week spoelen met een waterige 0,1% NaF-oplossing met een pH van 4. Dit was het eerste onderzoek waarin werd gespoeld met een fluoride-oplossing. Het cariësonderzoek werd ook hier uitgevoerd met spiegel en sonde, maar bovendien met behulp van bitewing-röntgenfoto's. De resultaten toonden het nut van de fluoride-spoeloplossingen niet aan. De onderzoeker vroeg zich toen af, of een schoon glazuuroppervlak nodig is om een reactie tussen fluoride en glazuur te kunnen doen plaatsvinden. Verder vroeg hij zich af, of fluoriden alleen effectief tot cariësreductie zouden leiden als zij in contact werden gebracht met net doorgebroken elementen met nog reactief glazuur.³² Het antwoord op de eerste vraag is niet definitief bekend.³³ Zeer recente resultaten van een experiment tonen echter aan dat professionele gebitsreiniging voorafgaand aan een fluoride-applicatie geen extra voordeel heeft.³⁴ Het ontkennend antwoord op de tweede vraag is de basis van de huidige toepassing van fluoride-applicaties.

3.6. De frequentie van fluoride-applicaties

De variaties in cariësreductie van verschil-

lende onderzoeken blijken opvallend groot te zijn, te weten: tussen 0 en 60%. Zij kunnen zijn veroorzaakt door de verschillende leeftijden van de patiënten, het type en de concentratie van fluoride-oplossingen, het aantal applicaties en de verschillende applicatiemethoden. Daarom werd een onderzoek ingesteld met het zwaartepunt op het aantal fluoride-applicaties.³⁵ Bij drie groepen schoolkinderen werd op de ene helft van het gebit een verschillend aantal lokale applicaties van 2% NaF toegepast. De elementen werden niet van te voren gepolijst. Het controle-onderzoek werd met spiegel en sonde uitgevoerd. De resultaten hiervan zijn weergegeven in tabel II.

Deze resultaten werden met die van een onderzoek uit 1943 vergeleken, waarin gedurende twee maanden 2% NaF zeven- tot vijftienmaal werd geappliedeerd na een zogenaamde 'profylaxebehandeling'.³⁶ De cariësreductie was daarbij 40%. Dit leidde tot de conclusie dat, uitgaande van een 2% NaF-oplossing, vier fluoride-applicaties in aansluiting op een gebitsreiniging tot een maximale cariësreductie leidden. Deze conclusie werd bevestigd door resultaten van het op dat moment nog lopende onderzoek (zie tabel III).³⁷

Deze techniek van lokale applicatie met een 2% NaF-oplossing werd beschreven in 1948 en staat sindsdien bekend als de Knutson-techniek.³⁸

4. Discussie

In onderzoek in het verleden werd in vivo de klinische toepasbaarheid van verschillende fluorideverbindingen getest. Vanzelfsprekend werden concentraties, pH en soort van fluorideverbindingen overgenomen uit laboratoriumonderzoek. Het laboratoriumonderzoek was echter vaak geen nabootsing van de in vivo situatie. De hoeveelheid door het glazuurpoeder opgenomen fluoride verschilt bijvoorbeeld duidelijk van de hoeveelheid fluoride, die door een intact glazuuroppervlak wordt opgenomen, aangezien het oppervlak bij het poeder vele malen groter is en bovendien niet door pellicel wordt bedekt. Er vond geen standaardisatie van klinisch onderzoek plaats, zodat vergelijking van de resultaten van de onderzoeken onderling niet mogelijk was. De verschillen in resultaten konden bijvoorbeeld voortkomen uit

Tabel II. Effect van lokale applicaties met 2% NaF.

Aantal applicaties in 3 weken	Cariësreductie (na 2 jaar)
2	9,3%
4	20,1%
6	21,3%

de verschillen in onderzoeksmethode: met spiegel en sonde of met röntgenfoto's. Ook was veelal niet vastgesteld welke criteria werden gehanteerd voor het scoren van cariës en verschilde de opzet van de onderzoeken nogal, bijvoorbeeld in concentratie van het fluoride, de applicatiefrequentie, de leeftijd van de patiënt enz.

De grote verschillen in de resultaten bij gebruik van SnF₂ zijn waarschijnlijk niet alleen te wijten aan deze punten maar ook aan de korte levensduur van SnF₂-oplossingen die al na een paar dagen minder effectief blijken te zijn.³⁹

In de klinische situatie werd alleen de frequentie van 2% NaF-applicaties proefondervindelijk uitgewerkt, wat resulteerde in de zogenaamde Knutson-techniek. De voor lokale applicatiemiddelen te gebruiken fluorideconcentratie werd op 1,23% vastgelegd, nadat deze concentratie door Brudevold was gebruikt. Waarschijnlijk gebeurde dit om pragmatische redenen: omdat deze concentratie effectief bleek te zijn. Pas naar aanleiding van een toxiciteitsonderzoek in 1981 werd in Nederland de concentratie naar 0,4% fluoride verlaagd. Alhoewel het vastleggen van deze nieuwe fluorideconcentratie aanvankelijk pragmatisch berekend was, eerder op grond van veiligheid dan effectiviteit, bleek uit een kortgeleden verricht onderzoek, dat de lokale applicatie met een 0,4% fluoride-oplossing vlak boven of op de grens is voor effectieve bescherming tegen erop volgende zuuraantasting.⁴⁰ Op dit moment vindt er een onderzoek plaats om de effectiviteit van deze lagere concentratie in vivo na te gaan. Het schijnt, dat we nu, 40 jaar na het eerste gebruik van fluoridemiddelen voor lokale applicaties, voor het eerst onderzoeken welke concentratie fluoride de grootst mogelijke bescherming biedt tegen cariës, de

Tabel I. Effect van lokale fluoride-applicaties.

Oplossing	F-%	M fosf.	pH	Nieuwe DMFS in 12 mnd. p. patiënt	
				Beh. groep	Contr. groep
APF	1,23	0,1	2,8	0,62	2,15
APF	0,9	0,15	3,6	1,1*)	
NaF	1,0		neutraal	1,5*)	

*) Berekend uit de gegevens van Pameijer et al.³¹

Tabel III. Effect van lokale applicaties met 2% NaF na plaqueverwijdering.

Aantal applicaties	NaF	Cariësreductie (na 1 jaar)
2	2%	21,7%
4	2%	40,7%
6	2%	41,0%

remineralisatie bevordert en toxicologisch veilig is.

Summary:

Title: Topical application of fluorides in caries prevention. The history of the scientific basis of topical fluoride concentrations.

Keywords: Fluoride concentration – Gel application – Toxicity

After toxicological experiments had demonstrated that large quantities of gel may be swallowed after topical applications, the fluoride concentrations in gels used in Holland was reduced from 1,23% to 0,4% fluoride. This pragmatic decision raised the whole question of the scientific basis of the original 1,23% fluoride. The path to the decision to use this concentration has been traced in this article. The conclusion is that there was no clear scientific basis for its introduction.

Literatuur:

1. McKay FS, Black GV. An investigation of mottled teeth. Dent Cosmos 1916; 58: 477-84.
2. Dean HT, Arnold FA, Elvove E. Domestic water and dental caries V. Additional studies of the relation of fluoride domestic waters to dental caries experience in 4,425 white children, aged 12 to 14 years of 13 cities in 4 states. Public Health Rep 1942; 57:1155-79.
3. Kwant GW, Houwink B, Bakker Dirks O, Bauer L. Fluoridetoevoeging aan drinkwater III. Ned Tijdschr Tandheelkd 1969; 76:281.
4. Van der Lek B. De strijd tegen de fluoridering, principe of paniekzaaierig? Ned Tandartsenbl 1976; 31/22: 1023-31.
5. Baxter PM. Toothpaste ingestion during toothbrushing by schoolchildren. Br Dent J 1980; 148:125-8.
6. Ericsson Y, Forsman B. Fluoride retained from mouthrinses and dentifrices in preschool children. Caries Res 1969; 3:290-9.
7. Ekstrand J, Koch G, Lindgren LE, Petersson LG. Pharmacokinetics of fluoride gels in children and adults. Caries Res 1981; 15: 213-20.
8. Le Compte EJ, Whitford GM. Pharmacokinetics of fluoride from APF gel and fluoride tablets in children. J Dent Res 1982; 61:469-72.
9. Van Dijke RA. Fluoride from anaesthetics and its consequences. In: 'Continuing evaluation of the use of fluoride'. A.A.A.S. Selected Symp. Boulder: Westview press, 1979: 11 chapter 10.
10. Adviescollege voor preventie van tand- en mondziekten. Ned Tandartsenbl 1981; 36:637.
11. Dean HT, Jay P, Arnold FA, McClure FJ, Elvove E. Domestic water and dental caries, including certain epidemiological aspects of oral *L. acidophilus*. Public Health Rep 1939; 54:862-88.
12. Armstrong WD, Brekhuis PJ. Chemical composition of enamel and dentin. II. Fluorine content. J Dent Res 1938; 17:27-30.
13. Miller BF. Inhibition of experimental dental caries in the rat by fluoride and iodoacetic acid. Proc Soc Exp Biol Med 1938; 39:389-93.
14. Volker JF, Hodge HC, Wilson HJ, Van Voornis SN. The adsorption of fluorides by enamel, dentin, bone and hydroxyapatite as shown by the radioactive isotope. J Biol Chem 1940; 134:543-8.
15. Cheyne VD. Human dental caries and topically applied fluoride: a preliminary report. J Am Dent Assoc 1942; 29:804-7.
16. Bibby BG. The effect of sodium fluoride applications on dental caries. J Dent Res 1943; 22:33.
17. Bibby BG. Effectiveness of various fluoride preparations in reducing tooth solubility. J Dent Res 1944; 23:202-3.
18. Buonocore MG, Bibby BG. The effects of various ions on enamel solubility. J Dent Res 1945; 24:103-8.
19. Muhler JC, Boyd TM, Van Huysen G. Effect of fluorides and other compounds on the solubility of enamel, dentin and tricalcium phosphate in dilute acids. J Dent Res 1950; 29:182-96.
20. Howell CL, Muhler JC. Effect of topically applied stannous chlorofluoride on the dental caries experience in children. II. Results two years after initial treatment. J Am Dent Assoc 1957; 55:493-5.
21. Gish CH, Howell CL, Muhler JC. A new approach to the topical application of fluorides for the reduction of dental caries in children. A preliminary report. J Dent Res 1957; 36:784-6.
22. Purdell-Lewis DJ. Stannous fluoride, its effect on artificially demineralized enamel. Academisch proefschrift, rijksuniversiteit te Utrecht, 1977.
23. Scott DB. Electron-microscopic evidence of fluoride-enamel reaction. J Dent Res 1960; 39:1117.
24. König KG, Marthaler TM, Mühlemann HR. Anticaries effect of inorganic fluorides and some organic fluorides in albino rats. Helv Odont Acta 1957; 1:33-7.
25. Mühlemann HR, Schmid H, König KG. Enamel solubility reduction studies with inorganic and organic fluorides. Helv Odont Acta 1957; 1:23-33.
26. Wainwright WW. Time studies of the penetration of extracted human teeth by radioactive nicotinamide, urea, thiourea and acetamide. J Dent Res 1954; 33:767-79.
27. Mühlemann HR. Die Kariespropylaktische Wirkung der Aminfluoride. Quintessenz 1967; 18 Referat 3192, Hefte 5-8.
28. Brudevold F, Naujoks R. Caries-preventive fluoride treatment of the individual. Caries Res 1978; 12: 52-64.
29. Brudevold F, Savory A, Gardner DE, Spinelli M, Spiers R. A study of acidulated fluoride solutions - I. In vitro effects on enamel. Arch Oral Biol 1963; 8:167-77.
30. Wellock WD, Brudevold F. A study of acidulated fluoride solutions. II. Arch Oral Biol 1963; 8:179-82.
31. Pameijer JHN, Brudevold F, Hunt EE. A study of acidulated fluoride solutions III. Arch Oral Biol 1963; 8:183-5.
32. Bibby BG, Zander HA, McKellegeet M, Labrensky B. Preliminary report on the effect on dental caries of the use of sodium fluoride in a prophylactic cleaning mixture and in a mouthwash. J Dent Res 1946; 25:207-11.
33. Ripa LW. Professionally (operator) applied topical fluoride therapy: a critique. Int Dent J 1981; 31:105-20.
34. Ripa LW, Leske GS, Sposato A, Varma A. Effect of Prior Toothcleaning on Bi Annual Professional Acidulated Phosphate Fluoride Topical Fluoride Gel-Tray Treatments. Results after Three Years. Caries Res 1984; 18:457-64.
35. Knutson JW, Armstrong WD, Fieldman FM. The effect of topically applied sodium fluoride on dental caries experience. IV. Report of findings with two, four and six applications. Public Health Rep 1947; 62:425-30.
36. Knutson JW, Armstrong WD. The effect of topically applied sodium fluoride on dental caries experience. Public Health Rep 1943; 58:1701-15.
37. Galagan DJ, Knutson JW. The effect of topically applied sodium fluoride on dental caries experience. V. Report of findings with two, four and six applications of sodium fluoride and lead fluoride. Public Health Rep 1947; 62:1477-83.
38. Knutson JW. Sodium fluoride solutions: Technique for application to the teeth. J Am Dent Assoc 1948; 36:37-9.
39. Muhler JC, Nebergall WM, Day MG. Preparations of stannous fluoride compared with sodium fluoride for the prevention of dental caries in the rat. J Am Dent Assoc 1953; 46:290-5.
40. Sluiter JA, Purdell-Lewis DJ. Lower fluoride concentrations for topical application; an in vitro study on human dental enamel. Caries Res 1984; 18:56-62.

September 1984.

Ant. Deusinglaan 1,
9713 AV Groningen.