

Cariës en fluoride

Samenvatting. Het cariësreducerende effect van fluoride is reeds lange tijd bekend. Het exacte werkingsmechanisme is echter nog steeds het onderwerp van vele onderzoeken. Het is duidelijk dat fluoride een preëruptief effect kan hebben. Meer waarde wordt gehecht aan het constant aanwezig zijn van vrij fluoride in tandplaque en glazuuroppervlak. Om dit te bereiken lijkt het dagelijks toepassen van fluoride het meest geschikt. Het niet regelmatig toepassen van fluoride heeft waarschijnlijk alleen een cariësremmend effect als een fluoridereservoir achterblijft in de mond. Deze reservoirs worden vooral gevormd in carieus glazuur. Het Nederlandse fluoridebasisadvies sluit goed aan bij de huidige opvattingen over de werkingsmechanismen van fluoride. Voor de preventie van wortelcariës is naast het gebruik van fluoride het gebruik van chloorhexidinevernis te overwegen.

VAN LOVEREN C. Cariës en fluoride. Ned Tijdschr Tandheelkd 1992; 98: 220-4.

C. van Loveren, tandarts

Uit de vakgroep Cariologie en Endodontologie van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA).

Trefwoorden: Cariologie-Preventieve tandheelkunde-Fluoride

Datum van acceptatie: 18 april 1992.

Adres: Dr. C. van Loveren, ACTA, Louwesweg 1, 1066 EA Amsterdam.

1 Inleiding

'Bovenstaande titel zal misschien enige wrevél bij de lezer opwekken. Er zijn immers, vooral na de Tweede Wereldoorlog zoveel publikaties over dit onderwerp verschenen - ook in dit tijdschrift - dat hij geneigd zal zijn zich af te vragen of het nog wel zin heeft er nu weer op terug te komen.' Met deze twee zinnen begon een redactioneel artikel getiteld 'Over de etiologie van tandcariës' in het mei-nummer van dit tijdschrift in 1978. Ik kan mij voorstellen dat anno 1992 de lezer eenzelfde gevoel bekruipt bij een titel 'Cariës en fluoride'. Er is immers al zoveel bekend en geschreven over dit onderwerp, ook recent nog in dit tijdschrift bij de introductie van het fluoridebasisadvies.^{1,2} Maar juist omdat er zoveel gepubliceerd wordt, is het noodzakelijk dat de tandarts regelmatig zijn kennis over fluoride kan toetsen aan recente wetenschap-

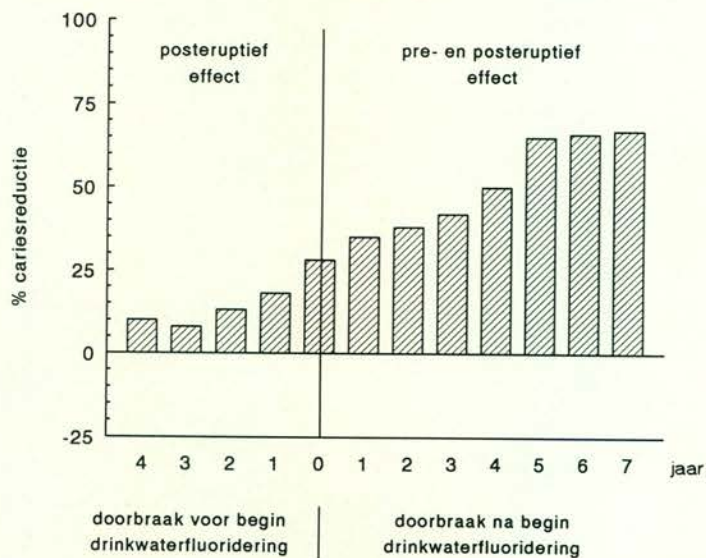
pelijke ontwikkelingen. Dit moge een reden zijn om de huidige opvattingen over de verschillende werkingsmechanismen van fluoride en enkele consequenties voor de praktijk te bespreken.

2 Preëruptief effect

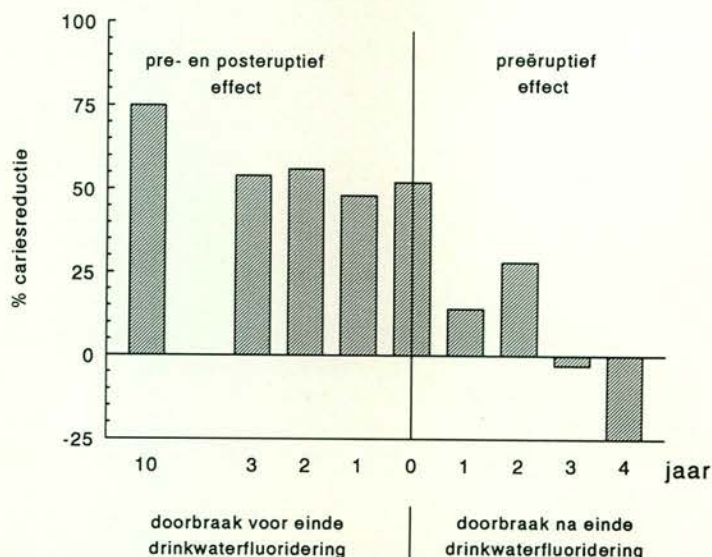
Aanvankelijk veronderstelde men dat het effect van fluoride geheel preëruptief was. Fluoride dat ingebouwd wordt in het kristalrooster van hydroxylapatiet, verlaagt de oplosbaarheid van glazuur. Daarnaast ontstaan onder invloed van fluoride grotere glazuurkristallieten, die minder onregelmatigheden vertonen en minder oplosbaar zijn. Er werd echter geen relatie gevonden tussen de fluorideconcentratie in het glazuur en de mate van cariësgevoeligheid of de mate van zuurresistentie *in vitro*. Zelfs het glazuur van haaietanden (bijna 100%

fluorapatiet) ontcalcite aanzienlijk wanneer het, geplaatst in een partiële prothese, vier weken door proefpersonen werd gedragen.³ Personen die verhuisden vanuit een gebied met fluoride in het drinkwater naar een gebied zonder, kregen vervolgens evenveel nieuwe cariëslesies als de overige bewoners in dat fluoridevrije gebied. Dit betekent dat er geen blijvende resistentie tegen cariës was opgebouwd. Door dit soort waarnemingen ging men steeds minder waarde hechten aan het preëruptieve effect.

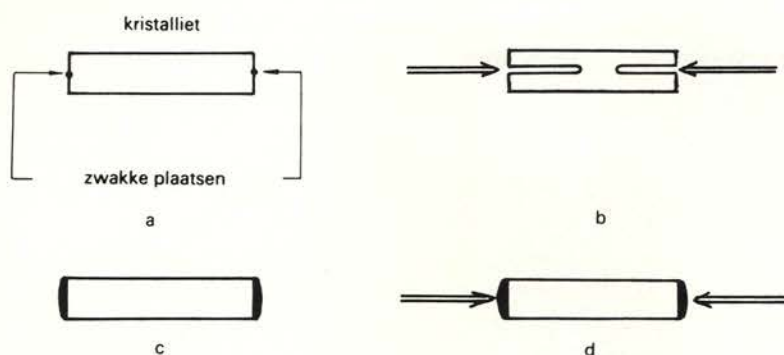
Van Eck heeft de cariësgegevens van het grote Tiel-Culemborg-onderzoek naar het effect van drinkwaterfluoridering opnieuw geanalyseerd.⁴ Hij deed dit op een wijze waardoor het mogelijk was onderscheid te maken tussen het posteruptieve, het preëruptieve en het totale post- en preëruptieve effect van het fluoridegebruik (afb. 1 en 2). Uit deze analyse bleek duidelijk dat er een



Afb. 1. Percentage cariësreductie in de approximale vlakken bij 15-jarigen in Tiel vergeleken met leeftijdgenoten in Culemborg. Links van de verticale streep de gegevens voor de elementen die alleen posteruptief aan fluoride werden blootgesteld. Rechts van de verticale streep de gegevens voor de elementen die zowel pre- als posteruptief fluoride ontvingen. De reductiepercentages tonen duidelijk aan dat er een preëruptief effect was. (Naar: Van Eck AAMJ.⁴)



Afb. 2. Percentage cariësreductie in approximale vlakken van de eerste molaren van 15-jarigen in Tiel vergeleken met leeftijdgenoten in Culemborg. Links van de verticale streep de gegevens voor de eerste molaren die zowel pre- als posteruptief aan fluoride werden blootgesteld. Rechts van de verticale streep de gegevens voor de elementen die alleen preëruptief fluoride ontvingen. (Naar: Van Eck AAMJ.⁴)



Afb. 3. Specifieke adsorptie van fluoride. (a). Glazuurkristalliet waarin de twee zwakste plekken zijn aangegeven. (b). Een kristalliet na een zuuraanval waarbij geen fluoride aanwezig is. (c). Een kristalliet waarbij specifieke adsorptie van fluoride is opgetreden. (d). Een kristalliet met specifiek geadsorbeerd fluoride is ongevoelig geworden voor de zuuraanval. (Met toestemming overgenomen uit: Arends J. Werking van fluoride. In: Het Tandheelkundig Jaar 1981. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1981.)

preëruptief effect was. Dit werd ook vastgesteld bij het opnieuw analyseren van de gegevens van een ander onderzoek naar het effect van drinkwaterfluoridering.⁵ Bij een onderzoek naar de toename van de prevalentie van wortelcariës bleek deze bij 65-plussers die woonden in een gebied met fluoride in het drinkwater, minder te zijn naarmate men langer – 30 jaar of meer – in het gebied had gewoond.⁶ Dit laatste toont weliswaar niet direct een preëruptief effect aan, maar laat wel zien dat het fluoride-effect meer kan zijn dan een louter plaatselijk effect op het moment van gebruik. Een preëruptief effect lijkt echter geheel of gedeeltelijk verloren te gaan als het fluoridegebruik niet gecontinueerd wordt (afb. 2).

3 Fluoride en bacteriën

Met *in vitro* onderzoek is aangetoond dat fluoride de zuurvorming van sommige mondbacteriën, waaronder de mutans streptococci, kan remmen. Dit gebeurt niet alleen door het remmen van enzymen die betrokken zijn bij de glycolyse, zoals het enzym enolase, maar ook door het opnemen van suikers te remmen (dit proces is afhankelijk van de glycolyse) en door de interne pH-regulatie van de bacteriën te verstoren. Deze effecten treden vooral op bij een lage pH. Het is aangetoond dat 8 tot 12 uur na het spoelen met een fluorideoplossing of na een lokale applicatie de pH in tandplaque enkele tienden van eenheden minder daalt ten gevolge van het spoelen met een suikeroplossing dan wanneer geen fluoride werd gebruikt.

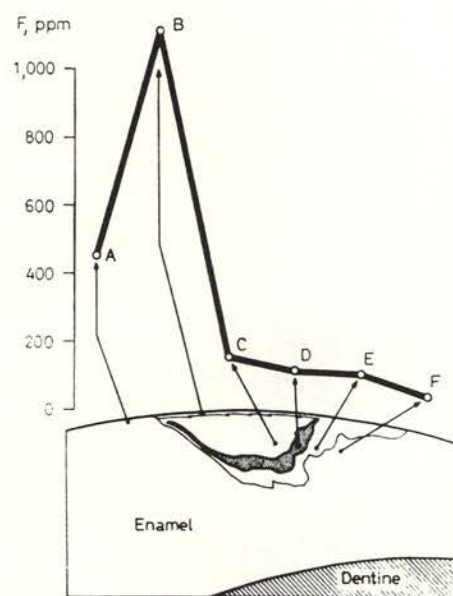
Er is geopperd dat door frequente blootstelling aan fluoride de mutans streptococci in tandplaque er minder gevoelig voor worden, waardoor het antibacteriële effect van fluoride tot nul gereduceerd wordt. Daartegenover staat de suggestie dat wanneer mutans streptococci groeien in de aanwezigheid van fluoride, zij minder goe-

de zuurvormers worden dan wanneer ze groeien in de afwezigheid ervan. Er is echter te weinig onderzoek op deze gebieden verricht om een definitieve uitspraak over de klinische betekenis van beide suggesties te doen.

4 Fluoride en glazuur

Het idee dat de preëruptieve inbouw van fluoride in hydroxylapatiet een belangrijke bijdrage leverde aan de cariësreductie, leidde ertoe dat men ook voor een post-eruptief effect inbouw van fluoride – vorming van gefluorideerd hydroxylapatiet – nastreefde. Gefluorideerd hydroxylapatiet ontstaat wanneer men glazuur blootstelt aan lage concentraties fluoride. Dit proces wordt bevorderd door een lage pH en een verhoging van de aangebrachte fluorideconcentratie. Bij hoge fluorideconcentraties (> 0,05%) ontstaat ook CaF_2 , dat door zijn relatief goede oplosbaarheid als niet belangrijk werd beschouwd voor de cariësremming. APF (met fosforzuur aangezuurd NaF) is op de markt gekomen omdat bij applicatie ervan de vorming van CaF_2 werd voorkomen.⁷ De huidige opvattingen over het belang van gefluorideerd hydroxylapatiet en CaF_2 zijn echter anders, zoals hieronder zal blijken.

Recente onderzoeken laten zien dat kleine hoeveelheden fluoride demineralisatie van glazuur sterk doen afnemen wanneer de demineraliserende omgeving oververzadigd raakt ten opzichte van fluorapatiet of andere fluoridecalciumzouten.⁸ In een onderverzadigde calciumfosfaatoplossing kan 0,025 ppm (25 microgram per liter) fluoride demineralisatie al remmen en 1 ppm (1 mg per liter) de demineralisatie volledig blokkeren.⁹ Deze experimenten voorspellen dat in tandplaque lage concentraties fluoride (enkele ppm's) in belangrijke mate demineralisatie kunnen remmen. Fluoride in lage concentraties kan demine-



Afb. 4. Fluoride in een witte-vleklaesie. Tengevolge van remineralisatie in de oppervlaktelaag bevat deze laag (B) veel fluoride. (Met toestemming overgenomen uit: Weatherell JA *et al.*¹⁸)

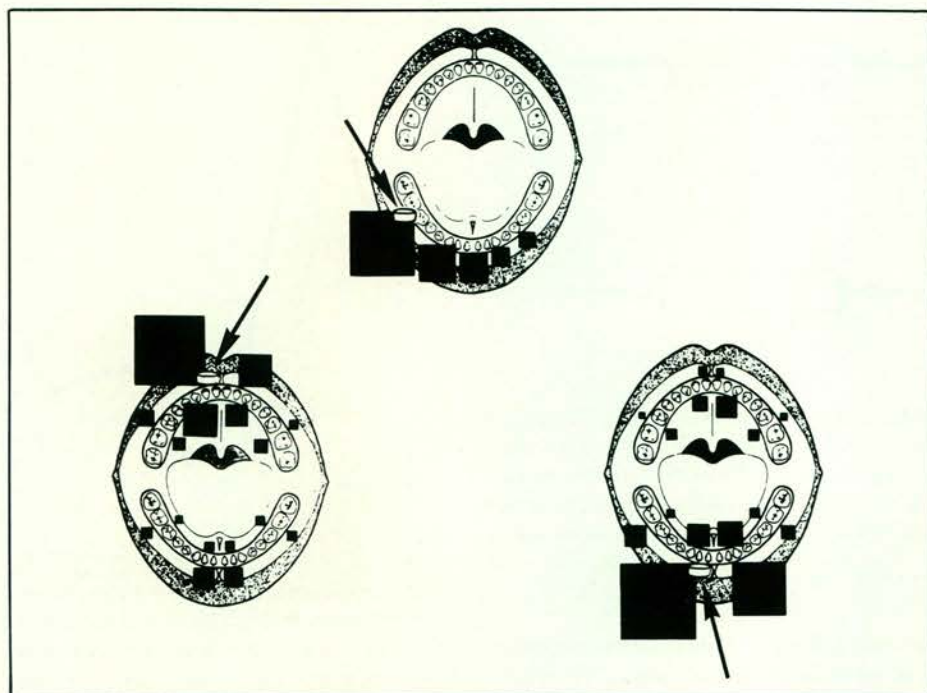
ralisatie ook remmen doordat het specifiek adsorbeert aan zwakke plekken in de kristallieten (afb. 3). De adsorptie verandert niet de oplosbaarheid van het mineraal, maar vertraagt de oplosbaarheid. De benodigde hoeveelheid fluoride is gering vanwege het relatief kleine oppervlak van de kristallieten dat beschermd hoeft te worden.

Tijdens de perioden dat de pH in de tandplaque hoog is, bevordert fluoride de (re-)mineralisatie van glazuur omdat de omgeving dan oververzadigd is ten opzichte van fluorapatiet, waardoor gefluorideerd hydroxylapatiet kan ontstaan.

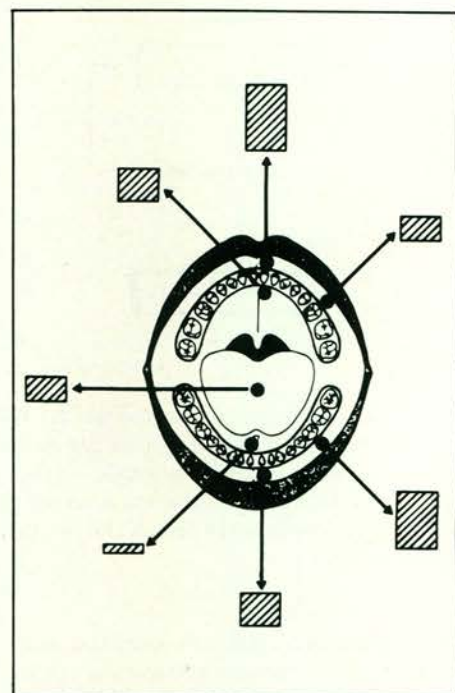
Zolang bovengenoemde processen zich op subklinisch niveau afspelen, kan men ze beschouwen als een onderdeel van de post-eruptieve maturatie.

Genoemde bevindingen vormen belangrijke argumenten voor de opvatting dat vooral de aanwezigheid van vrij fluoride in de tandplaque en het glazuuroppervlak belangrijk is voor de cariësremmende werking. Gefluorideerd hydroxylapatiet is dan niet zozeer de beschermer van het glazuur, dan wel een produkt dat tijdens de bescherming ontstaat.

Bij een witte-vleklaesie vindt de door fluoride gestimuleerde bescherming en remineralisatie vooral plaats in de oppervlaktelaag van de laesie waardoor cariës tot stilstand kan komen. Men spreekt dan wel van geconsolideerde of 'arrested' cariës. Door de dichte, fluoriderijke oppervlaktelaag is het binnenste van de laesie niet meer of veel moeilijker bereikbaar voor demineraliserende zuren en voor bouwstenen voor remineralisatie (afb. 4). Het oppervlak is zuurresistenter dan het oorspronkelijke glazuur. Geconsolideerde cariës is klinisch waar te nemen als een glimmende witte of



Afb. 5. Fluorideconcentraties in de mond na het plaatsen van een tabletje op één bepaalde plaats (zie pijlen). De blokjes geven de totale hoeveelheid fluoride op die plaats aan gedurende twee uur na plaatsing van het tablet. (Met toestemming overgenomen uit: Weatherell JA *et al.*¹⁷)



Afb. 6. Fluorideconcentraties (gearceerde blokjes) in de mond enkele seconden na het spoelen met een fluoride-oplossing. (Met toestemming overgenomen uit: Weatherell JA *et al.*¹⁷)

bruine vlek (cariëslitteken). Het ontstaan ervan onder invloed van fluoride is duidelijk aangetoond. In Tiel (1 ppm fluoride in het drinkwater) vertoonden meer vlakken cariëslittekens dan in Culemborg (0,3 ppm fluoride in het drinkwater).¹⁰

De rol van het oplosbare CaF_2 kwam in een ander daglicht te staan toen bleek dat het fluoride beschikbaar kan komen voor de vorming van gefluorideerd hydroxylapatiet.¹¹ CaF_2 wordt nu dan ook beschouwd als een reservoir van vrije fluoride-ionen die het cariësproces kunnen beïnvloeden zoals boven beschreven. Het oplossen van CaF_2 wordt vermoedelijk geremd door eraan geadsorbeerde stoffen zoals fosfaat en eiwitten.^{12, 13} Bij een pH-daling worden deze stoffen gedesorbeerd waarna CaF_2 kan oplossen. De vrijgekomen fluoride-ionen zullen het glazuur beschermen tegen demineralisatie en de er op volgende remineralisatie bevorderen. CaF_2 slaat vooral neer in ontkalkt en poreus glazuur. Deze fluoride-reservoirs worden dus gevormd op plaatsen met een verhoogd cariësriscico. Vorming van CaF_2 is aangetoond na het spoelen met fluorideoplossingen, na lokale applicatie van fluoride en na het gebruik van fluoride-tandpasta's.¹⁴⁻⁶

5 Consequenties voor het gebruik

De keuze van fluoridepreparaten moet mede gebaseerd zijn op de volgende uitgangspunten:

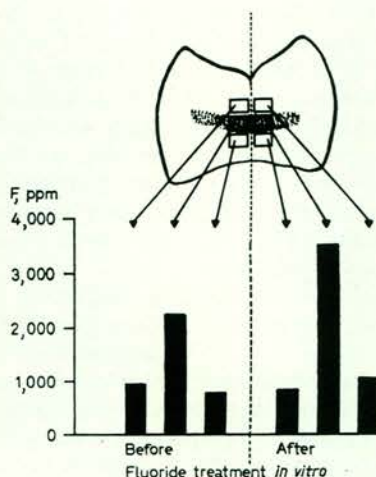
1. Fluoride heeft een preëruptief effect;
2. Fluoride beschermt bijzonder effectief

als het continu aanwezig is in de tandplaque en het glazuuroppervlak en

3. Fluoride bevordert de consolidatie van witte-vlekcariës.

De in het Nederlandse fluorideadvies gepropageerde fluoridetoepassingen (tab. I) waarborgen dat fluoride op deze drie wijzen bescherming geeft.

Het is niet aan te geven welk werkingsmechanisme van fluoride het meest effectief is, omdat deze vraag niet kan wor-



Afb. 7. Fluorideconcentraties in gezond glazuur en in een witte-vleklaesie voor en na een fluorideapplicatie. Na de applicatie blijkt alleen de witte-vleklaesie fluoride te hebben opgenomen. (Met toestemming overgenomen uit: Weatherell JA *et al.*¹⁸)

den vertaald in een experiment. Maar de meeste waarde wordt, in de huidige opvattingen, toegekend aan de lokale beïnvloeding van het de- en remineralisatieproces.

6 Fluoride in de mond

Fluoride verspreidt zich evenals andere stoffen slecht door de mond (afb. 5 en 6).¹⁷ Dit houdt in dat de wijze van toepassing voor de verspreiding moet zorgen. Fluoridetabletten zouden links en rechts gekauwd moeten worden of indien men ze laat smelten in de mond, op wisselende plaatsen neergelegd moeten worden. Bij het spoelen met fluorideoplossingen is een instructie op zijn plaats om de spoelvloeistof goed tussen de tanden en kiezen door te persen. Het tandenpoetsen lijkt, mits voldoende zorgvuldig uitgevoerd, voor een optimale verspreiding te zorgen. Het lijkt vooralsnog niet waarschijnlijk dat fluoride, afgegeven door 'slow-release'-preparaten of door vulmaterialen zoals de glasionomeercementen, zich voldoende verspreidt om meer dan alleen een plaatselijk effect te sorteren. Maar zo'n plaatselijk effect kan van klinisch belang zijn.

7 Lokale applicatie

Binnen de fluoridetoepassingen neemt de lokale applicatie een bijzondere plaats in. Aanvankelijk werd deze gezien als algemeen preventieve maatregel, die zelfs ge-

Tabel 1. Fluoridebasisadvies.

0 en 1 jaar:
– 1 fluoridetabje per dag;
– eerst poetsen zonder tandpasta, later met fluoridepeutertandpasta.
2, 3 en 4 jaar:
– 2 fluoridetabjes verspreid over de dag;
– minimaal 2× per dag poetsen met fluoridepeutertandpasta.
5-12 jaar:
– minimaal 2× per dag poetsen met fluoridetandpasta;
– in een groot aantal gevallen verdient het aanbeveling om het gebruik van fluoridetabjes te continueren (2× daags 1 tablet). Overleg met uw tandarts, mondhygiënist of jeugdarts, daar het overige preventief gedrag voldoende kan zijn.
12 jaar en ouder:
– minimaal 2× per dag poetsen met fluoridetandpasta;
– overleg met tandarts, mondhygiënist of jeugdarts welke preventie maatregelen nodig zijn.

schikt was voor collectieve preventie. Momenteel wordt gepropageerd de lokale fluorideapplicatie alleen nog op indicatie toe te passen. Een belangrijk argument hiervoor is dat fluoride na een lokale applicatie vooral achterblijft in aangetast glazuur en niet of nauwelijks in gezond glazuur (afb. 7).¹⁸ Voorts bleek dat na het staken van halfjaarlijkse fluoride-applicaties na verloop van tijd ongeveer evenveel nieuwe cariës ontstond als wanneer er niet geapplied was.¹⁹ Dit betekent dat door het lokaal appliceren geen blijvende weerstand tegen cariës werd opgebouwd.

De beschermende werking van de lokale applicatie wordt toegeschreven aan de vorming van CaF₂-reservoirs in poreus en ont-kalkt glazuur. Dit houdt in dat de doelmatigheid van de applicatie toeneemt naarmate er meer van dit glazuur is. Het houdt ook in dat dit glazuur bereikt moeten worden tijdens de applicatie. Het is aangetoond dat dit met fluoridegel niet altijd mogelijk is. McCall et al (1985) toonden aan dat met sommige gel-in-letelsystemen ruim 30% van de ingangen van proximale ruimten en ruim 40% van alle vlakken niet werden bereikt.²⁰ Met slechts twee van de zeven geteste systemen werd 100% van de vlakken bereikt. Met twee systemen, die ook in Nederland verkrijgbaar zijn (Discovery® van Kerr, en Centray® van Oral B), werden respectievelijk 82% en 87% van de vlakken bereikt. Het zou vervelend zijn als bij een lokale applicatie net de vlakken die men wilde appliceren omdat het glazuur er ont-kalkt is, niet bereikt zouden worden.

Bottenberg heeft de penetratie van fluoridegelen in fissuren bestudeerd.²¹ Slechts twee (Elmex gelée 0,4% fluoride® en Fluocaril Bi-fluoré®, dat niet in Nederland verkrijgbaar is) van de vijf geteste gelen penetreerden in smalle fissuren. Mogelijk staan deze fissuren ook model voor de proximale ruimten.

Problemen met het bereiken van het gla-

zuur doen zich niet of minder voor wanneer een vloeistofapplicatie wordt toegepast met een kleine applicatietip zoals de gebogen pincet met een wattenbolletje of omwikkeld met een weinig watten.

8 Wortelcariës

De preventie van wortelcariës begint feitelijk bij het voorkómen van gingivarecessie.

Wortelcariës kan immers pas ontstaan als er geëxponeerde worteloppervlakken zijn. Indien men te laat is voor deze vorm van preventie, zijn de mogelijkheden voor preventie in principe gelijk aan die voor glazuurcariës. Er is echter een belangrijk verschil waarmee men rekening moet houden: het dentine is beter oplosbaar dan glazuur. Terwijl glazuur pas ont-kalkt bij een pH-waarde van 5,5, ont-kalken cement en ongematureerd dentine al bij een pH van 6,7.²² Dit suggereert dat men een verregaande restrictie van de cariësaanval moet bewerkstelligen wil daar een preventief effect van uitgaan.

Het beter oplosbaar zijn van dentine wordt onder meer veroorzaakt door een grotere porositeit en een groter specifiek kristaloppervlak. Hierdoor is meer fluoride nodig voor bescherming. Na een applicatie neemt dentine weliswaar veel fluoride op, maar het is niet bekend of dit voldoende is. Er is weinig klinisch onderzoek verricht naar het effect op dentinecariës van de fluoridetoepassingen die in Nederland worden gebruikt. Leske *et al* lieten zien dat dagelijks spoelen met een 0,05% NaF-oplossing ongeveer 16% minder wortelcariës geeft.²³ Andere experimenten toonden 67% minder wortelcariës bij personen die poetsen met een NaF-tandpasta vergeleken met personen die poetsen met een placebopasta.²⁴ In een 36 maanden durend

Summary

CARIES AND FLUORIDE

Key words: Preventive dentistry – Dental caries – Fluoride

The cariostatic effect of fluoride is well documented, but the exact mechanisms of action are still subject of many studies. Re-evaluations of the clinical data of water fluoridation studies have confirmed that fluoride can have a pre-eruptive effect. But in general, the post-eruptive effects of low concentrations of fluoride on the de- and remineralisation processes are regarded to be of greater importance. Infrequent applications of concentrated fluoride solutions may only be effective in demineralised enamel. The Dutch national recommendations for the use of fluorides correspond well with the present views on the mechanisms of action of fluoride.

Literatuur

- ¹KALSBECK H, TERMORSHUIZEN AM, BACKER DIRKS O. Aangepast advies over het gebruik van fluoride. Ned Tijdschr Tandheelkd 1990; 97: 138-41.
- ²TEN CATE JM. Nieuwe inzichten over fluoride. Ned Tijdschr Tandheelkd 1989; 96: 7-9.
- ³ØGAARD B, RÖLLA G, RUBEN J, DIJKMAN AG, ARENDS J. Microradiographic study of demineralization of shark enamel in a human caries model. Scand J Dent Res 1988; 96: 209-11.
- ⁴VAN ECK AAMJ. Pre- and posteruptive effect of fluoridated drinking water on dental caries experience. A study in 15-year-old children. Utrecht: rijksuniversiteit, 1987. Academisch proefschrift.
- ⁵PICTON DCA. The age for initiation of fluoride supplements: evidence from the Kilmarnock study. Comm Dent Health 1991; 8: 75-9.
- ⁶HUNT RJ, ELDREDGE JB, BECK JD: Effect of Residence in a fluoridated community on the incidence of coronal and root caries in an older adult population. J Public Health Dentistry 1989; 49: 138-41.
- ⁷BRUDEVOLD F, SAVORY A, GARDNER DE, SPINELLI M, SPEIRS R. A study of acidulated fluoride solutions - I. *In vitro* effects on enamel. Arch Oral Biol 1963; 8: 167-77.
- ⁸TEN CATE JM, DUIJSTERS PPE. The influence of fluoride in solution on tooth demineralization. I. Chemical data. Caries Res 1983; 17: 193-9.
- ⁹MARGOLIS HC, MORENO EC, MURPHY BJ. Effect of low levels of fluoride in solution on enamel demineralization *in vitro*. J Dent Res 1986; 65: 23-9.
- ¹⁰GROENEVELD A, BACKER DIRKS O. Fluoridation of drinking water, past, present and future. In: Ekstrand J, Fejerskov O, Silverstone eds. Fluoride in Dentistry. Copenhagen: Munksgaard, 1988.

onderzoek kon geen additioneel effect worden aangetoond van halfjaarlijkse applicaties met APF-gel en van het dagelijks spoelen met 0,05% NaF bij het gebruik van fluoridetandpasta en gefluorideerd drinkwater.²⁵ Keltjens *et al* toonden een effect aan van driemaandelijks appliceren van fluoridelak en Billings *et al* voorkwamen progressie van 70% van de wortelcariës door dagelijkse, vijf minuten durende applicaties van een 1% NaF-gel.²⁶⁻²⁷ Indien de wortels reeds een oppervlaktedefect vertoonden was deze fluoridebehandeling alleen succesvol na excavatie, het toegankelijk maken voor reiniging en het polijsten van de laesie. In ander onderzoek bleek het tweemaal daags minutieus reinigen met een fluoridetandpasta, ondersteund met in totaal tweemaal een lokale applicatie van een 1% NaF-oplossing, voldoende om wortelcariës te stoppen en te remineraliseren.²⁸

Recent zijn bemoedigende resultaten gepubliceerd over het gebruik van chloorhexidinevernis voor de preventie van wortelcariës.²⁶ Dit onderwerp wordt elders in dit tijdschrift uitgebreid besproken.

- ¹¹DIJKMAN AG. Topical fluoride applications on human enamel. A combined *in vivo- in vitro* study. Groningen: rijksuniversiteit, 1982. Academisch proefschrift.
- ¹²KANAYA Y, SPOONER P, FOX JL, HIGUCHI WI, MUHAMMED NA. Mechanistic studies on the bioavailability of calcium fluoride for remineralization of dental enamel. *Int J Pharmacol* 1983; 16: 171-9.
- ¹³RÖLLA G, ÖGAARD B. Studies on the solubility of calcium fluoride in human saliva. In: Leach SA ed. Factors relating to demineralization and remineralization of the teeth. Oxford: IRL Press Ltd., 1986: 45-50.
- ¹⁴ÖGAARD B, RÖLLA G, HELGELAND K. Fluoride retention in sound and demineralized enamel *in vivo* after treatment with a fluoride varnish (Duraphat). *Scand J Dent Res* 1984; 92: 190-7.
- ¹⁵ÖGAARD B, RÖLLA G, HELGELAND K. Uptake and retention of alkali-soluble and alkali-insoluble fluoride in sound enamel *in vivo* after mouthrinses with 0,05% or 0,2% NaF. *Caries Res* 1983; 17: 520-4.
- ¹⁶REINTSEMA H. The effect of fluoridated toothpastes on plaque covered enamel *in vivo*. Groningen: rijksuniversiteit, 1988. Academisch proefschrift.
- ¹⁷WEATHERELL JA, ROBINSON C, NATTRESS BR. Site-specific variations in the concentrations of substances in the mouth. *Br Dent J* 1989; 167: 289-92.
- ¹⁸WEATHERELL JA, DEUTSCH D, ROBINSON C, HALLSWORTH AS. Assimilation of fluoride by enamel throughout the life of the tooth. *Caries Res* 1977; 11 (suppl. 1): 85-115.
- ¹⁹HOUWINK B, BACKER DIRKS O, KWANT GW. A nine-year study of topical application with stannous fluoride in identical twins and the caries experience five years after ending the application. *Caries Res* 1974; 8: 27-39.
- ²⁰McCALL DR, WATKINS TR, STEPHEN KW, MACFARLANE GJ. Distribution of APF gel on tooth surfaces. *Br Dent J* 1985; 159: 82-4.
- ²¹BOTTENBERG P. A study of formulations for oral fluoride application. Brussel: Vrije Universiteit, 1991. Academisch proefschrift.
- ²²HOPPENBROUWERS PMM, DRIESSENS FCM, BORGGREVEN JMPM. The demineralization of human dental roots in the presence of fluoride. *J Dent Res* 1987; 66: 1370-4.
- ²³LESKE G, RIPA L, FORTE F, VARMA A. Clinical trial of the effect of daily mouthrinsing on root caries. *J Dent Res* 1988; 67: 171.
- ²⁴JENSEN ME, KOHOUT FJ. The effect of a fluoridated dentifrice on root and coronal caries in an older population. *J Am Dent Assoc* 1988; 117: 829-32.
- ²⁵RETIEF DH, WALLACE MC, BRADLEY EL. Incidence of root caries in an urban geriatric population on a 36-month preventive program. *Caries Res* 1990; 24: 423.
- ²⁶KELTJENS HMAM. Microbiology and preventive treatment of root surface caries. Nijmegen: Katholieke Universiteit, 1987. Academisch proefschrift.
- ²⁷BILLINGS RJ, BROWN LR, KASTER AG. Contemporary treatment strategies for root surface dental caries. *Gerodontology* 1985; 1: 20-7.
- ²⁸NYVAD B, FEJERSKOV O. Active root surface caries converted into inactive caries as a response to oral hygiene. *Scand J Dent Res* 1986; 94: 281-4.