

ABSTRACT

For knap 100 år siden blev det påvist i Danmark, at erhvervsbetinget eksponering for fluorholdigt støv kunne medføre sklerose af knoglerne. Siden fandtes tegn på muligt forøget risiko for blærekræft. Ud fra en mistanke om skadevirkning på hjernens udvikling gennemførtes fra 1980'erne retrospektive undersøgelser, hvor skolebørns nedsatte kognitive testresultater blev sat i forbindelse med tidlig eksponering for fluorid i drikkevandet. Dette gav dog ikke anledning til særlig bekymring i første omgang. Det skete først, da prospektive undersøgelser blev gennemført, hvor relevante data løbende var registreret, herunder moderens udskillelse af fluorid i urinen under graviditeten som mulig årsag til senere nedsat intelligens hos barnet. Data fra tre prospektive undersøgelser af godt 1.500 børn er nu blevet lagt sammen til beregning af den eksponering, som vil kunne føre til et fald i intelligenskvotienten på højst 1 point. Resultaterne betyder, at indholdet i drikkevand bør være under 0,5 mg/l, hvilket er lavere end gængse grænseværdier. Det medfører også råd om forsigtighed med anvendelse af grundvand visse steder i landet, bestemte typer flaskevand og te, fluorholdig tandpasta og lignende kilder. Mens fluorid har veldokumenteret gavnlig virkning på tandemaljen, kan forhøjet systemisk eksponering således føre til skadelige effekter.

EMNEORD

Fluoride | exposure | brain damage, development



Korrespondanceansvarlig forfatter:

PHILIPPE GRANDJEAN

pgrand@sdu.dk

Prospektiv epidemiologi: Eksponering for fluorid kan skade hjernens udvikling

PHILIPPE GRANDJEAN, professor i miljømedicin, læge, dr.med., dr.h.c., Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet

Accepteret til publikation den 4. december 2025

[Online før print]

M

an har længe vidst, at fluorid kunne virke giftigt, men indtil for knap 100 år siden byggede denne viden på kasuistikker, de fleste om ulykkestilfælde. Det gjaldt således den omfattende forgiftning i Meusedalen i 1930, som den danske læge, Kaj Roholm, mente måtte skyldes akut udslip af fluorholdig forurening (1). Men der fremkom

også rapporter om erhvervsbetinget eksponering, herunder en rapport fra 1932, som beskrev osteosklerose hos de ansatte på en virksomhed i København, hvor kryolit importeret fra Grønland blev oprenset (2). Det inspirerede Roholm til nærmere at undersøge fluorids giftighed, hvilket skete med støtte fra det daværende arbejdstilsyn. Roholms disputats indeholdt en grundig vurdering af litteraturen på området med i alt 637 referencer (3). Hans afhandling fra 1937 blev hurtigt anset for et hovedværk på feltet (4).

I Roholms omfattende monografi indgik tværsnitsundersøgelser af nuværende ansatte fra virksomheden, men også tidligere ansatte. Importen af kryolit fra Grønland gik i stå under anden verdenskrig. Roholm blev kort efter udnævnt til professor i hygiejne på Københavns Universitet, men døde i 1948, og yderligere opfølgning blev ikke gennemført.

Forskningen i fluorids toksikologi blev først videreført i Danmark mange år senere. Man måtte jo stille sig spørgsmålet, om forandringerne var irreversible? Måske kunne den langsomme remodellering af knoglerne normalisere de osteosklerotiske forandringer. Der var i tidens løb foretaget løbende kontrol af kryolitarbejderne, så Rigshospitalet havde røntgenbilleder af skelettet fra 1957 og 1966. Her fandtes 17 tilfælde af skeletal fluorose blandt de langtidsansatte. Fire af disse patienter

kunne kontaktes i 1982, mindst otte år efter ophør af ansættelsen på fabrikken (5). På de nye røntgenbilleder sås sløring af fortætningen af den trabekulære substans, mens calcifikationen af muskelinsertioner og ligamenter var stort set uændret, ligesom den kortikale substans. Parallelt hermed sås en fortsat forhøjet udskillelse af fluorid i urinen. Med andre ord skete der med tiden en delvis normalisering af knoglevævet (5). Da osteosklerosen formentlig skyldtes binding af fluorid til knoglernes calciumfosfat, må man formode, at der også efter ophør af den erhvervsbetingede eksponering måtte ske en frigivelse af fluorid fra knoglerne, således at den systemiske eksponering fortsatte (6).

Spørgsmålet opstod derfor, om der kunne opstå patologiske påvirkninger i det længere forløb i kraft af det forhøjede indhold af fluorid i blodet. En mistanke drejede sig om kræftsygdomme. Ud fra fabrikkens lister over ansatte kunne der ske en kobling til Cancerregistret, som blev startet i 1943. Her blev der fundet tydeligt forøget forekomst især af blærekræft blandt fabrikkens ansatte, mens hyppigheden af kræft i luftvejene og andetsteds var mindre (7,8). Der var således tale om en erhvervsbetinget kræftirisiko, hvor den kausale eksponering måtte være fluorid, som netop udskilles i urinen. I mellemtiden var oral indtagelse af fluorid blevet introduceret til forventet forebyggelse af caries, og en mulig klassifikation som kræftfremkaldende var derfor uønsket (9).

RETROSPEKTIVE UNDERSØGELSER AF NEUROTOKSICITET

Inspireret af ny viden om bly og andre neurotoksiske stoffer blev undersøgelser sat i gang for at belyse, om forhøjet eksponering for fluorid fra drikkevandet kunne påvirke børns kognitive udvikling. Det drejede sig igen om retrospektive undersøgelser, hvor man undersøgte børn, der var født og opvokset i bestemte områder med kendt indhold af fluorid, hvor man kunne sammenligne højt og lavt indhold.

De første undersøgelser blev gennemført i Kina fra 1980'erne (10), og specielt to undersøgelser blev vidt citeret (11,12). I Kina var fordelingen, at man kunne gå ud fra, at familierne havde haft samme bopæl i lang tid, og at indholdet af fluorid i drikkevandet var uændret. Ved en senere undersøgelse viste det sig, at disse forudsætninger var holdbare (13). Men der manglede dog en sikker dokumentation for, at eksponeringen for fluorid prænatalt eller i de første leveår svarede til, hvad man på det senere tidspunkt kunne måle i drikkevandet. Og man kunne vanskeligt tage i betragtning, om jodmangel eller eksponering for andre giftstoffer kunne have spillet en rolle. Alligevel pegede 27 undersøgelser, der var publiceret inden 2015, i samme retning, og en forhøjet eksponering for fluorid var i gennemsnit forbundet med et 7 point lavere IQ (14). Interessant nok fandt en senere vurdering af rapporter tilgængelige i 2022 omtrent samme tab i IQ, hvilket dog blev halveret, når angiveligt mindre solide undersøgelser blev sorteret fra (15).

Projekterne blev kritiseret, især fordi man ikke kendte til det enkelte barns nøjagtige eksponering før og efter fødslen. Men når en række af disse såkaldte økologiske undersøgelser

klinisk relevans

Fluorid har en gavnlig effekt på tandemaljen. Men især prospektive undersøgelser har tydeligt vist, at forøget udsættelse for fluorid kan skade hjernen under den tidlige udvikling. Dette kan medføre lavere intelligenskvotient hos barnet. Optagelse af fluorid i kroppen må derfor begrænses, hvad enten det sker fra drikkevandet eller ved at sluge tandpasta.

viste stort set ensartede resultater, måtte det jo påkalde sig en vis opmærksomhed.

Forskningen på dette område var dog ikke neutral og kunne føre til kontroverser (16). Tilsætning af fluorid til drikkevandet var allerede forsøgt i 1945, og denne praksis blev efterhånden vidt udbredt som en fast del af forebyggelsen i samfundet. Nogen særlig ændring skete dog ikke, da det viste sig, at den forebyggende effekt af fluorid overvejende skyldtes lokal virkning på emaljen (17), hvilket selvsagt kunne opnås gennem anvendelse af tandpasta med fluorid (som ikke skulle sluges).

PROSPEKTIVE UNDERSØGELSER

Den mulige neurotoksicitet måtte undersøges prospektivt, hvor betydende faktorer registreres fortløbende og derfor bedre kan sikres end ved retrospektive undersøgelser. Projektet begynder med at udvælge en population, hvor de vigtigste betydende faktorer udvælges og registreres. Til måling af eksponeringen for fluorid kan man indsamle urin eller serum, i dette tilfælde bør det være fra de gravide kvinder. Ved at registrere bopæl og vandforsyning kan eksponeringen også beregnes, specielt hvis der lokalt sker forurening eller tilsætning af fluorid til drikkevandet. Visse madvarer kan indeholde fluorid, og tedrikning kan være af betydning og derfor nødvendig til beregning af fluoridindtagelsen. Hvad angår barnets egen udsættelse for fluorid efter fødslen, er det vigtigt at registrere, hvor længe barnet er blevet ammet, og om der er anvendt vand med forhøjet indhold af fluorid til mælkeblanding, hvis barnet har fået flaskemælk (18).

Samtidig kan der registreres vigtige faktorer, såsom moderens tobaksrygning, som måske kan influere på barnets udvikling. Desuden kan faktorer såsom moderens alder, uddannelse, arbejde, etniske tilhørsforhold og andre sociale faktorer overvejes. Disse faktorer kan ofte også indhentes retrospektivt, og ved den statistiske analyse kan man vurdere, om de så skal indgå i den endelige beregning.

Senere i forløbet kan det være vigtigt at registrere bestemte udfald såsom hjernerystelse, ændring af bopæl og den slags. Desuden kan forhøjet udsættelse for bly, utilstrækkeligt indtag af jodid eller andre risici være af relevans. Vigtigt er det, at det endelige udfald ikke er kendt i forvejen, hvad enten det er registreret ved kliniske undersøgelser eller i form af skolekarakterer. Dette betyder, at der er mindre risiko for såkaldt bias, der kan skyldes forskelle i hyppigheden af deltagelse ►

eller i nøjagtigheden af de indsamlede data. Fx har et spansk projekt haft problemer med lav deltagelse, og de overraskende resultater viste dels, at fluorid var gavnligt for barnets kognitive udvikling, men kun i området uden fluorideret drikkevand, dels at udsættelse for kviksølv også var gavnligt (19).

For at kunne drage en samlet konklusion må de mest pålidelige af de prospektive undersøgelser udvælges. Ud over at sikre en pålidelig håndtering af andre betydende faktorer kan det være af betydning, at projekterne er udført i forskellige dele af verden. Vi valgte at basere en samlet vurdering på tre rimelig store prospektive projekter udført i Canada (18), Danmark (20) og Mexico (21). Her skete udsættelse for fluorid til dels gennem fluoridering af drikkevandet, tilsætning af fluorid til bordsalt og ellers kun via det almindelige indhold i kost og drikkevarer. De tre undersøgelser var påbegyndt med detaljeret registrering af oplysninger fra graviditeten og fremover, oprindeligt med andre formål. I alle tre kohorter kunne bevarede maternelle urinprøver fra graviditeten analyseres for fluorid, der som udtryk for prænatal eksponering kunne indgå i den statistiske analyse.

Der fandtes ingen sikker sammenhæng mellem eksponeringen for fluorid i det danske materiale, men dog nogle tydelige tendenser, trods den lave eksponering (20). Det samme gjaldt for de canadiske data fra kommuner uden fluoridering af drikkevandet (22). De højeste eksponeringer forekom i det mexicanske materiale (23), men eksponeringen for fluorid var dog ikke ekstrem. I en statistisk analyse kan man lægge data sammen i en regression, hvor sammenhængen mellem fluorid i urinen fra graviditeten bliver sat i relation til barnets resultat på en standardiseret IQ-test. Da de tre projekter omfattede mere end 1.500 børn, og da eksponeringen samlet set viste en betydelig variation, var der gode muligheder for at opnå statistisk signifikans.

DISKUSSION

Myndighederne anser et fald i forventet IQ på 1 point som værende en uønsket ("kritisk") effekt. Ud fra denne forudsætning har man beregnet grænseværdier for stoffer som bly, som kan skade hjernens udvikling. Vi anvendte derfor den gængse metode til beregning af det indhold af fluorid i moderens urin, som svarede til et gennemsnitligt fald på 1 IQ point ud fra den statistiske sammenhæng mellem dosis og respons. Resultatet var 0,47 mg/l, med en nedre sikkerhedsgrænse på 0,28 mg/l. Sidstnævnte vil man normalt anvende til beregning af en grænseværdi, ofte med en yderligere sikkerhedsmargin på en faktor 10, hvorved man når ned på meget lave koncentrationer, som vil kunne anses for helt sikre. Medmindre særlige kilder gør sig gældende, regner man med, at indholdet af fluorid i urinen omtrent svarer til indholdet i drikkevandet (10). Ovenstående beregninger kan således sammenlignes med en hyppigt anvendt grænseværdi for fluorid i drikkevandet på 1,5 mg/l. De prospektive data for fluorids neurotoksicitet rejser derfor alvorlig tvivl om validiteten af denne grænse (24).

Det bemærkes i denne sammenhæng, at grundvandet i Danmark overvejende har et indhold af fluorid på 0,7 mg/l eller derunder. Men der findes lommer med højere indhold, der aktuelt ikke søges fjernet. Desuden kan en stribe tandpasta sagtens indeholde mere end 1 mg fluorid, som således sagtens kan bidrage til den daglige indtagelse, hvis tandpastaen sluges. Tilsvarende gælder det, at indholdet af fluorid i en kop te kan nå op på et tilsvarende niveau (25), men dette er dog ikke til genstand for overvågning i Danmark. Fødevarestyrelsen har dog indrykket annoncer i Tidsskrift for Jordemødre, hvor det anbefales, at gravide højst drikker to kopper te om dagen, hvilket næppe er tilstrækkeligt for alle typer te. De nye prospektive data for fluorids skadelige virkninger må derfor give anledning til en forbedret forebyggelse af systemisk eksponering. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

PROSPECTIVE EPIDEMIOLOGY: EXPOSURE TO FLUORIDE CAN HARM BRAIN DEVELOPMENT

Almost 100 years ago, Danish research showed that occupational exposure to fluoride-containing dust could cause osteosclerosis. Later studies of the workers found signs of elevated risk of bladder cancer. Due to a suspicion of damage to brain development, retrospective studies were initiated from the 1980s, where school children's lowered cognitive test results were linked to early exposure to fluoride from drinking water. These findings did not result in particular concern at the time. That happened when prospective studies recorded relevant data, including the maternal excretion of fluoride in the urine

during pregnancy as a possible cause of decreased intelligence of the child. Data from three prospective studies of more than 1,500 children have now been merged to allow calculation of the exposure level that can cause a "critical" decrease in intelligence quotient of no more than 1 point. The results show that the drinking water concentration should be less than 0.5 mg/L, which is lower than current exposure limits. This means stricter advice on cautious use of ground water at certain locations in the country, particular types of bottled water and tea, fluoridated toothpaste and similar sources. While fluoride has a well-documented protective effect on dental enamel, elevated systemic exposure can lead to adverse effects.

LITTERATUR

1. Roholm K. The fog diaster in the Meuse valley, 1930: A fluorine intoxication. *J Industr Hyg Toxicol* 1937;19:126-37.
2. Möller PF, Gudjonsson S. Massive fluorosis of bones and ligaments. *Acta Radiol* 1932;13:269-94.
3. Roholm K. Fluorine intoxication. A clinical-hygienic study, with a review of the literature and some experimental investigations. Fluorine intoxication. London: H.K. Lewis, 1937.
4. Trendley DH. Fluorine intoxication. *Am J Publ Health* 1938;28:1008-9.
5. Grandjean P, Thomsen G. Reversibility of skeletal fluorosis. *Br J Ind Med* 1983;40:456-61.
6. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). Toxicological profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine (update). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Agency for Toxic Substances & Disease Registry, 2003.
7. Grandjean P, Juel K, Jensen OM. Mortality and cancer morbidity after heavy occupational fluoride exposure. *Am J Epidemiol* 1985;121:57-64.
8. Grandjean P, Olsen JH. Extended follow-up of cancer incidence in fluoride-exposed workers. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:802-3.
9. Bryson C. The fluoride deception. New York: Seven Stories Press, 2004.
10. NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). Fluoride in drinking water: a scientific review of EPA's standards. Washington, DC: The National Academies Press, 2006.
11. Zhao LB, Liang GH, Zhang DN et al. Effect of a high fluoride water supply on children's intelligence. *Fluoride* 1996;29:190-2.
12. Li XS, Zhi JL, Gao R. Effect of fluoride exposure on intelligence in children. *Fluoride* 1995;28:189-92.
13. Choi AL, Zhang Y, Sun G et al. Association of lifetime exposure to fluoride and cognitive functions in Chinese children: a pilot study. *Neurotoxicol Teratol* 2015;47:96-101.
14. Choi AL, Sun G, Zhang Y et al. Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2012;120:1362-8.
15. Taylor KW, Eftim SE, Sibrizzi CA et al. Fluoride exposure and children's IQ scores: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2025;179:282-92.
16. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS). Environmental health criteria 36: Fluorine and fluorides. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1984.
17. Fejerskov O, Thylstrup A, Larsen MJ. Rational use of fluorides in caries prevention. A concept based on possible cariostatic mechanisms. *Acta Odontol Scand* 1981;39:241-9.
18. Till C, Green R, Flora D et al. Fluoride exposure from infant formula and child IQ in a Canadian birth cohort. *Environ Int* 2020;134:105315.
19. Ibarluzea J, Gallastegi M, Santa-Marina L et al. Prenatal exposure to fluoride and neuropsychological development in early childhood: 1-to 4 years old children. *Environ Res* 2022;207:112181.
20. Grandjean P, Meddis A, Nielsen F et al. Dose dependence of prenatal fluoride exposure associations with cognitive performance at school age in three prospective studies. *Eur J Public Health* 2024;34:143-9.
21. Bashash M, Thomas D, Hu H et al. Prenatal fluoride exposure and cognitive outcomes in children at 4 and 6-12 years of age in Mexico. *Environ Health Perspect* 2017;125:097017.
22. Green R, Lanphear B, Hornung R et al. Association between maternal fluoride exposure during pregnancy and IQ scores in offspring in Canada. *JAMA Pediatr* 2019;173:940-8.
23. Goodman CV, Bashash M, Green R et al. Domain-specific effects of prenatal fluoride exposure on child IQ at 4, 5, and 6-12 years in the ELEMENT cohort. *Environ Res* 2022;211:112993.
24. Till C, Grandjean P, Martinez-Mier EA et al. Health risks and benefits of fluoride exposure during pregnancy and infancy. *Annu Rev Public Health* 2025;46:253-74.
25. Krishnankutty N, Storgaard Jensen T, Kjaer J et al. Public-health risks from tea drinking: Fluoride exposure. *Scand J Public Health* 2022;50:355-61.