

Zusatz von Borsäure oder Borax in Nahrungsergänzungsmitteln

Gesundheitliche Bewertung Nr. 005/2006 des BfR vom 16. November 2005

Nahrungsergänzungsmittel sind Lebensmittel, die einen oder mehrere Nährstoffe wie Vitamine, Mineralstoffe oder Spurenelemente in konzentrierter Form enthalten und als Tabletten, Kapseln oder Dragees angeboten werden. Sie unterliegen den geltenden Bestimmungen des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuchs (LFBG), und der Verordnung (EG) Nr. 178/2002. Danach dürfen Lebensmittel nicht gesundheitsschädlich sein.

In Deutschland ist die Zugabe des Spurenelements Bor als Borsäure oder Borax in Nahrungsergänzungsmitteln bislang nicht zulässig. Dies könnte sich jedoch bald ändern, da die Rechtsvorschriften in den EU-Mitgliedsstaaten angeglichen werden und der Zusatz in anderen europäischen Ländern erlaubt ist. Bor könnte in diesem Fall auch in Deutschland als Bestandteil von Nahrungsergänzungsmitteln in den Handel gebracht werden. Vor diesem Hintergrund hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) das Gesundheitsrisiko bewertet, das von Borsäure oder Borax in Nahrungsergänzungsmitteln ausgehen könnte.

Bor wird vom Menschen konstant mit dem Trinkwasser, Mineralwässern sowie mit der Nahrung aufgenommen. Weitere Quellen, über die Verbraucher mit Bor in Kontakt kommen können, sind Produkte wie Arznei- und kosmetische Mittel, Bedarfsgegenstände in Kontakt mit Lebensmitteln, Spielzeug, Waschmittel, Klebstoffe oder Teppiche, die Borverbindungen wegen ihrer antiseptischen, konservierenden, weichmachenden oder flammenhemmenden Eigenschaften enthalten. Die von der europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) abgeleitete tägliche maximale Aufnahmemenge aus allen Quellen, die bei andauernder Zufuhr nicht zu gesundheitlichen Risiken führt (tolerable Upper Intake Level (UL)), beträgt bei einem Erwachsenen 10 mg.

Das BfR hat abgeschätzt, wie viel Bor Verbraucher bei unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten und aus anderen Quellen aufnehmen. Danach würde die Zufuhr von 1 mg Bor am Tag über Nahrungsergänzungsmittel nicht zu einer Überschreitung des UL führen. Aber bereits bei einer höheren Supplementierung kann ein Gesundheitsrisiko nicht mehr ausgeschlossen werden. Das Institut empfiehlt wegen der Unsicherheit angesichts der ungenügenden Datenlage, auf den Einsatz von Borsäure oder Borax in Nahrungsergänzungsmitteln zu verzichten. Für eine abschließende gesundheitliche Bewertung fehlen vor allem verlässliche Studien über die Gesamtaufnahme der Verbraucher (Exposition) und zur Toxikologie von Bor. Hier besteht Forschungsbedarf.

Den Hinweisen auf mögliche für den Menschen relevante reproduktionstoxische und hormonbeeinflussende Effekte sollte nachgegangen werden. Beim derzeitigen Kenntnisstand sind insbesondere Kinder, Schwangere, Stillende, Frauen in der Postmenopause unter Hormontherapie sowie subfertile Männer als besondere Risikogruppen einer zusätzlichen Borzufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel zu sehen.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat anhand von Firmendossiers und aufgrund weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse geprüft, ob dem Zusatz von Bor in Form von Borsäure oder Borax zu Nahrungsergänzungsmitteln zwingende Gründe des Gesundheitsschut-

zes im Sinne von § 54 LFGB)¹ entgegenstehen. Die Prüfung erfolgt vor dem Hintergrund der RL 2002/46/EG zur Angleichung der Rechtsvorschriften der EU-Mitgliedsstaaten zu Nahrungsergänzungsmitteln sowie dem Antrag einer Firma, die borhaltige Nahrungsergänzungsmittel in Deutschland vertreiben möchte. Bislang ist in Deutschland die Zugabe des Spurenelementes in Nahrungsergänzungsmitteln nicht zulässig.

Das Firmendossier wurde dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) zur Weiterleitung an die Europäische Kommission im Zusammenhang mit § 7 der Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV)² bzw. der Richtlinie 2002/46/EG über Nahrungsergänzungsmittel, Artikel 4 (6 - 8), übermittelt. Vorausgesetzt, die EU-Kommission erhebt nach Stellungnahme zu den Dossiers durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) keinen Einspruch, dürfen unter den gegebenen Umständen Borsäure und Borax als Borquelle bis zum 31. Dezember 2009 in Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzt werden, ohne dass eine entsprechende Nennung von Bor bzw. seinen Verbindungen in Anhang I bzw. II der Richtlinie 2002/46/EG bzw. Anlagen 1 bzw. 2 der NemV (Listen von Mineralstoffverbindungen, die bei der Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden dürfen) erfolgt.

Die antragstellenden Firmen schlagen in den Dossiers die Aufnahme von Borsäure und Borax als Borquelle in Annex II der Richtlinie 2002/46/EG vor und führen aus, dass Borsäure und Borax seit dem 12. Juli 2002 als Bestandteil von Nahrungsergänzungsmitteln in der EU im Handel angeboten werde.

Die Antragsteller teilen mit, dass Borsäure und Borax in Tabletten, Kapseln, Kautabletten, Brausepulvern und flüssigen Formulierungen als Nahrungsergänzungsmittel eingesetzt werde. Die Einsatzdosen betreffend, geben die Antragsteller an, dass die als Borax oder Borsäure in Nahrungsergänzungsmitteln enthaltenen Bormengen von den einzelnen Herstellern bestimmt werden. Normalerweise läge dabei die Tageszufuhr im Bereich von 1 - 3 mg Bor (up to 3 mg/day for unlimited duration as the normal recommended dosage of boron for self selection); es seien aber auch Produkte, die zu Tagesaufnahmen bis zu 9 mg Bor führen, in EU-Mitgliedsstaaten frei verkäuflich (higher daily quantities are prescribed by Nutritional Practitioners to consumers under supervision at levels of up to 9 mg/day). Da die in Nahrungsergänzungsmitteln enthaltenen Bormengen von den einzelnen Herstellern bestimmt werden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Nahrungsergänzungsmittel verkauft werden, die Bor-Tagesdosen oberhalb des von EFSA abgeleiteten Tolerable Upper Intake Levels (UL) von 10 mg Bor/erwachsener Person/Tag enthalten (1).

Diesbezüglich erscheinen Literaturhinweise wichtig, dass bei regelmäßiger Einnahme bestimmter nahrungsergänzender Mineralstoffpräparate sogar mit zusätzlichen Aufnahmen von bis zu 30 mg Bor pro Tag und Person zu rechnen sei (21). Aus zwei Quellen geht hervor, dass Nahrungsergänzungsmittel für Bodybuilder Bor-Gehalte von 1,5 - 10 mg Bor pro Einnahmedosis enthalten (22), so dass bei dreimaliger Einnahme pro Tag mögliche Tagesaufnahmen bis zu 30 mg Bor resultieren (1, 14).

¹ Bis zum 31.08.2005 § 47 a Absatz 1 Nr.2 LMBG. § 54 LFGB regelt, dass Lebensmittel, kosmetische Mittel oder Bedarfsgegenstände grundsätzlich in das Inland verbracht und in Verkehr gebracht werden dürfen, auch wenn sie den in der Bundesrepublik Deutschland geltenden Vorschriften für Lebensmittel, kosmetische Mittel oder Bedarfsgegenständen nicht entsprechen, sofern sie in einem anderen Mitgliedstaat der EG rechtmäßig in den Verkehr gebracht werden. Ausnahmen sind möglich, soweit zwingende Gründe des Gesundheitsschutzes dem entgegenstehen. Bei der Beurteilung der gesundheitlichen Gefahren eines Erzeugnisses sind die Erkenntnisse der internationalen Forschung sowie bei Lebensmitteln die Ernährungsgewohnheiten in der Bundesrepublik Deutschland zu berücksichtigen. Dem Antrag der Firma sind eine genaue Beschreibung des Erzeugnisses sowie die für die Entscheidung erforderlichen verfügbaren Unterlagen beizufügen.

² Der Paragraph enthält Angaben zu der Übergangsregelung bezüglich der Angleichung der EU-weiten Rechtsvorschriften zu Nahrungsergänzungsmitteln.

In diesem Zusammenhang muss, wie auch in den Dossiers angesprochen, auf die noch ausstehende Festsetzung von Höchstmengen für Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln hingewiesen werden (vgl. Richtlinie 2002/46/EG, Erwägungsgründe (13), (14) und (16) sowie Artikel 5).

Die vorgelegten Dossiers wurden auf Grundlage der "Guidance on Submission for Safety Evaluation of Sources of Nutrients or other Ingredients Proposed for Use in the Manufacture of Foods des Scientific Committee on Food" (SCF) (2) gefertigt.

2 Ergebnis

Aufgrund bestehender Kenntnislücken vor allem zur gegenwärtigen Exposition mit Bor aus verschiedensten Quellen und zu seinen Wirkungen und Interaktionen im menschlichen Organismus wird bis zur Verfügbarkeit entsprechender Daten vom Einsatz von Bor in Form von Borsäure oder Borax in Nahrungsergänzungsmitteln abgeraten. Dies gilt insbesondere für Kinder, Schwangere, Stillende bzw. gestillte Kinder und Frauen in der Postmenopause unter Hormonersatztherapie sowie subfertile Männer, bei denen möglicherweise eine erhöhte Empfindlichkeit für borinduzierte Effekte bestehen könnte.

Rein formal würde die Supplementierung mit 1 mg Bor/ Person/Tag noch nicht zu einer Überschreitung des Tolerable Upper Intake Level (UL) von 10 mg/ erwachsener Person/Tag führen. Es wird abgeleitet, dass bei höheren Supplementierungsmengen zwingende Gründe des Gesundheitsschutzes im Sinne von § 47a LMBG bzw. § 54 LFBG gegen den Einsatz von Bor sprechen.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Agens

3.1.1.1 Borsäure

Das eingereichte Dossier bezieht sich auf Borsäure (H_3BO_3 , CAS-Nr. 10043 - 35-3, Molekulargewicht: 61,8) in der Qualität des Europäischen Arzneibuches (3). Um die einer Borsäuredosis entsprechenden Boräquivalente zu errechnen, ist aufgrund der stöchiometrischen Voraussetzungen für Borsäure ein Borgehalt von 17,48% zugrunde zu legen.

Borsäure kommt natürlich in freier Form in heißen Quellen sowie als Mineral (Sassolin) in der Toskana vor (4). Borsäure ist relativ schwach sauer ($pK_s=9,14$), bildet mit zahlreichen hydroxylhaltigen organischen Stoffen (z. B. Kohlenhydraten) sowie Proteinen Komplexe und zeigt bei Raumtemperatur nur geringe Wasserlöslichkeit, die durch Alkalihalogenide stark erhöht wird (5, 7, 8).

3.1.1.2 Borax

Das eingereichte Dossier bezieht sich auf Borax (Dinatriumtetraborat-Decahydrat, $Na_2B_4O_7 \cdot 10 H_2O$, CAS-Nr. 1303-96-4, Molekulargewicht: 381,4) in der Qualität des Europäischen Arzneibuches (3). Um die einer Boraxdosis entsprechenden Boräquivalente zu errechnen, ist aufgrund der stöchiometrischen Voraussetzung bei Borax von einem Borgehalt von 11,34 % auszugehen.

Dinatriumtetraborat-Decahydrat kommt in der Natur als das Mineral Tinkal sowie als Bestandteil der Sole von Salzseen (USA) vor (4, 5). Die dem Borax zugrunde liegende Tetraborosäure ist in freiem Zustand nicht bekannt. Im Kristall liegen die Boratome des Tetraborat-anions ringförmig verknüpft vor. Es wird in Lösung leicht hydrolytisch gespalten (5).

3.1.1.3 Anwendungsbereiche von anorganischen Borverbindungen

Dass anorganische Borverbindungen und insbesondere Borsäure und Borax aufgrund z. B. pH-puffernder, antiseptischer, konservierender, weichmachender oder flammenhemmender Eigenschaften eine sehr breite und vielfältige kommerzielle Nutzung erfahren, ist im vorliegenden Kontext von erheblicher Relevanz, da hieraus z. T. nicht unerhebliche Boraufnahmen bei komplexen Expositionsmöglichkeiten für Verbraucher, private Anwender oder am Arbeitsplatz resultieren können (18, 19) (vgl. 3.1.3).

Im Lebensmittelbereich dürfen gemäß der Zusatzstoff-Zulassungsverordnung (ZZuV) vom 29.01.1998 Anlage 5, Teil C, Liste 2 Borsäure (E 284) und Borax (E 285) nur zur Konservierung von Störrogen (Kaviar) eingesetzt werden, wobei die Gesamthöchstmenge 4g/kg (berechnet als Borsäure) nicht überschreiten darf. Dies entspricht der in der Anlage 1 des Bezugserlasses genannten Allgemeinverfügung gemäß § 47a LMBG vom 9. Mai 1995 (10). In diesem Zusammenhang ist darauf zu verweisen, dass sich das ehemalige Bundesgesundheitsamt bereits 1983 auf der Grundlage einer gesundheitlichen Risikobewertung gegen diese Anwendung aussprach.

In pharmazeutischen Zubereitungen wurde Borsäure früher als Haut- bzw. Schleimhautantiseptikum eingesetzt. Diese Anwendung ist aufgrund geringer Wirksamkeit und vergleichsweise hoher Toxizität, insbesondere im Hinblick auf das Risiko resorptiver Vergiftungen bei Kindern, heute obsolet (4, 5). Mit Stufenplanbescheid des Arzneimittelinstituts des Bundesgesundheitsamtes vom 25.07.1983 wurde für Borsäure, deren Ester und Salze in Humanarzneimitteln die Zulassung mit Wirkung vom 01.01.1984 widerrufen, mit Ausnahme von:

- Heilwässern und daraus gewonnenen Salzen;
- ophthalmologischen Zubereitungen, die Borsäure bzw. deren Salze zu Pufferung und/oder Isotonisierung enthalten;
- homöopathischen Verdünnungen mit Borsäure bzw. deren Estern oder Salzen;
- Arzneimitteln mit Phenylmercuriborat oder Phenylquecksilber(II)-dihydrogenborat.

Dabei gilt die Voraussetzung, dass „bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die zugeführten Borsäuremengen die Richtwerte für Trinkwasser nicht überschreiten dürfen (Grenze 2,5 mg Bor bei 2,5 L Tagedstrinkmenge)“.

Borsäure wird nach Literaturhinweisen auch in Vaginalprodukten und Kontrazeptiva in Konzentrationen von < 1% genutzt (14, 22).

Gemäß der Kosmetik-Verordnung vom 7. Oktober 1997, Anlage 2, Teil A dürfen Tetraborate bis zu 18 % in Badezusätzen und bis zu 8 % in Haarwellmitteln verwendet werden. Darüber hinaus wird die Anwendung von Borsäure, Boraten und Tetraboraten in Pudern, Mitteln zur Mundhygiene und sonstigen Erzeugnissen auf Höchstkonzentrationen von 5 %, 0,1 % bzw. 3 % (berechnet als Borsäure) begrenzt. Hierbei werden Anwendungen bei Kindern unter drei Jahren sowie auf verletzter oder gereizter Haut (bei Gehalten über 1,5 % berechnet als Borsäure) ausgeschlossen. Für den Einsatz in Zahnprothesen-Reinigungsmitteln besteht keine Begrenzung der Konzentration.

Zu beachten ist weiterhin, dass Borsäure (PM/REF-Nr. 13620 und 40320), wasserfreies Natriumtetraborat (PM/REF-Nr. 87040) und Bariumtetraborat (PM/REF-Nr. 36840) zur Herstellung von Bedarfsgegenständen aus Kunststoff im Kontakt mit Lebensmitteln zugelassen sind (Bedarfsgegenständeverordnung vom 23. Dezember 1997, Anlage 3). Hierbei wird ein spezifischer Migrationsgrenzwert (SML (T)) von 6 mg B/kg Lebensmittel als Summengrenzwert für die genannten drei Substanzen angegeben. Dieser Grenzwert wurde aus dem vom SCF festgelegten Gruppen-TDI (Tolerable Daily Intake) von 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag (berechnet als Bor) (11, 42) abgeleitet, unter der Annahme, dass eine Person mit einem Körpergewicht von 60 kg täglich 1 kg Lebensmittel verzehrt, das mit diesen Stoffen belastet ist (12). Messwerte, in welchem Maße der SML(T) ausgeschöpft wird, liegen nicht vor.

Auch in Papieren, Kartons und Pappen für den Lebensmittelkontakt (BfR-Empfehlung XXXVI³) und auch in Spezialpapieren, für die besondere Anforderungen gelten, wie Papier für Kochbeutel und Teebeutel (BfR-Empfehlung XXXVI/1)⁴ oder Backpapier, -kartons und -pappen (BfR-Empfehlung XXXVI/2)⁵ sowie Saugeinlagen (BfR-Empfehlung XXXVI/3)⁶ darf Natriumtetraborat in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten sein (höchstens 0,005 % zu Konservierung, 0,42 % zur Stabilisierung von Wasserglas als Entwässerungsbeschleuniger oder maximal 2 mg/dm² zur Vernetzung von natürlicher Stärke). Zum hieraus resultierenden Übergang auf Lebensmittel liegen dem BfR lediglich einzelne Informationen aus Antragsunterlagen vor. So wurde bei der Verwendung zur Konservierung für die Migration ein Wert von < 0,008 mg Bor/kg Lebensmittel gemessen. Für den Einsatz zur Stabilisierung von Wasserglas liegen keine Messungen sondern nur eine theoretische Worst-Case Abschätzung vor, nach der sich beim vollständigen Übergang Gehalte < 0,033 mg Bor/kg Lebensmittel ergeben würden.

Ferner wird bei der Herstellung von bestimmten Glassorten für den Lebensmittelkontakt, nämlich von Borsilikat-Glas (Pyrex) und Bleikristall, das Anhydrid der Borsäure Dibortrioxid (B₂O₃) als Flussmittel benutzt. Aus Bleikristall migrierten maximal 0,06 mg B/kg in Lebensmittel, aus Borsilikat-Glas konnte bei einer Nachweisgrenze von 0,01 ppm keine Migration nachgewiesen werden (13). Borsäure und Borax werden auch zur Herstellung von Porzellanemaille, Keramikglasuren und Metalllegierungen verwendet (8).

In welchem Umfang Borsäure und Borax darüber hinaus in anderen Bedarfsgegenständen im Sinne von § 2 Abs. 6 LFGB angewendet werden, ist im Einzelnen nicht bekannt. Es ist jedoch auf die vorliegenden Daten zum Einsatz von Borsäure in Spielzeug und die Stellungnahme des BfR-Vorgängerinstituts BgVV vom 01.02.1995 (Nachweis von bis zu 1,3 % Borsäure in „Schleimeiern“⁷) sowie auf die BfR-Stellungnahme vom 27.10.2004 (Nachweis von bis zu 8,5 % Borsäure in Hüpfknete⁸) zu verweisen. Beispielsweise würden gemäß Migrationsuntersuchungen beim bestimmungsgemäßen Gebrauch der Hüpfknete der oben genannte TDI von 0,1 mg B/kg Körpergewicht fast ausgeschöpft. Seitens des BfR bzw. seines Vorgängerinstituts wurde daher empfohlen, die Borsäuregehalte in Spielzeug zu minimieren bzw. auf unbedenkliche Alternativen auszuweichen.

Auf weitere verbraucherrelevante Anwendungsgebiete von Borsäure und Dinatriumtetraboraten als Flammenschutzmittel, Waschmittelzusatz sowie ihren Einsatz in Klebstoffen, diversen

³ http://bfr.zadi.de/SEARCH/BASIS/KSE1/ALL/blob_dt/DDD/360DEUTSCH.pdf

⁴ http://bfr.zadi.de/SEARCH/BASIS/KSE1/ALL/blob_dt/DDD/361DEUTSCH.pdf

⁵ http://bfr.zadi.de/SEARCH/BASIS/KSE1/ALL/blob_dt/DDD/362DEUTSCH.pdf

⁶ http://bfr.zadi.de/SEARCH/BASIS/KSE1/ALL/blob_dt/DDD/363DEUTSCH.pdf

⁷ http://www.bfr.bund.de/cm/216/borsauregehalte_in_slmlys_zu_hoch.pdf

⁸ http://www.bfr.bund.de/cm/216/borsaure_in_huepfknete.pdf

Papierwaren auch in Zigarettenpapier, Kartons, Faserstoffen, wasser- und feuerfesten Textilien, Teppichen, Ledererzeugnissen, künstlichen Schmucksteinen, Dochten und photographischen Materialien kann hier nur hingewiesen werden (1, 4, 6 - 8, 19, 22).

Weiterhin sind zahlreiche technische Anwendungsbereiche von Borsäure und/oder Dinatriumtetraboraten zu nennen, z. B. in der Elektro-, Farb- und Lack-, metallverarbeitenden und chemischen Industrie (18, 19).

Darüber hinaus finden Borsäure und Borax neben Natriumorthoborat und Dinatriumoctaborat in größerem Umfang Anwendung in Bioziden als Fungizid und Insektizid, jedoch nicht im Heimwerkerbereich. Sie werden in Holzschutzmitteln in 0,1 - 10%igen Lösungen zur Imprägnierung von Bauholz und in Schwammsperrmitteln in 10 - 15%igen Lösungen eingesetzt. Aus diesen Anwendungen wird keine nennenswerte Borexposition des Verbrauchers abgeleitet, jedoch ist mit arbeitsplatzbedingten Expositionen zu rechnen. In der Acker- und Grünland- sowie Forstwirtschaft aber auch für den Einsatz im Gartenbau oder bei der Blattdüngung ist weiterhin der Einsatz von Borverbindungen in Düngemitteln mit Spurennährstoffen von Bedeutung, wobei ein Mindestgehalt von 0,01 % Bor vorgeschrieben ist (Düngemittelverordnung, Stand 16.02.2005). Außerdem werden anorganische Borverbindungen, wie z. B. Borax, in Pflanzenstärkungsmitteln eingesetzt (Pflanzenschutzgesetz vom 14.05.1998, § 31).

Schließlich ist zu berücksichtigen, dass Bor auch in Form von Perboraten vor allem als Bleichmittel in Waschpulvern (Einsatzkonzentration: 15 - 31%) und Geschirrspülmitteln für Maschinen (Einsatzkonzentration: 4 - 18%) sowie in Fleckentfernern (Einsatzkonzentration: 50 %) zur Anwendung kommt, wobei bei der Reaktion mit Wasser u. a. Metaborat entsteht (21, 38, 41). Im Jahr 2000 gelangten in Westeuropa 283.849 t Natriumperborat-Tetrahydrat in Detergenzien-haltigen Erzeugnissen an den Verbraucher (38). Weiterhin wird Natriumperborat u.a. in Zahnbleichmitteln und Zahnprothesen-Reinigungsmitteln verwendet (41).

3.1.1.4 Bor: natürliches Vorkommen, Gehalte in Nahrung und Wasser

Das Element Bor (Molekulargewicht: 10,8; III. Hauptgruppe des Periodensystems) ist in der Natur in Form anorganischer Borate in niedrigen Konzentrationen weit verbreitet. Es wird in Gesteinen und Böden (< 10 - 300 mg B/kg), Süßwasser (< 0,01 - 1,5 mg/L) und Meerwasser (0,5 - 9,6 mg B/L) gefunden (6 - 8). Bor akkumuliert in aquatischen und terrestrischen Pflanzen ohne sich jedoch über die Nahrungskette anzureichern. Der Borgehalt in terrestrischen Pflanzen liegt zwischen 2,3 bis 94,7 mg/kg bezogen auf das Trockengewicht. Der Borgehalt in marinen wirbellosen Tieren und Fisch beträgt 0,5 bis 4 mg/kg bezogen auf das Feuchtgewicht (6). Die Borkonzentration in der Luft beläuft sich auf <0,5 bis 80 ng/m³ (6). Bor wird vom Menschen natürlich mit der Nahrung in den verschiedensten Formen aufgenommen, wobei z. B. Nüsse, Trockenobst, Früchte, Gemüse, Wein und Bier besonders borreich, Fleisch, Fisch und Milchprodukte vergleichsweise borarm sind. Bezogen auf die Verzehrsmenge der Nahrungsmittel tragen aber auch borarme Getränke wie Kaffee und Milch neben anderen Getränken, frischem Obst und Kartoffeln als Hauptkomponenten zur Boraufnahme bei (1, 6, 7, 14 - 16). Eine tabellarische Übersicht hierzu findet sich im Internet unter <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/boron.pdf> (14).

Was Borgehalte im Trinkwasser angeht, so beträgt der „Provisional Guideline Value“ nach den aktuellen Guidelines for Drinking-Water Quality der WHO 0,5 mg B/L (9). Die Vorläufigkeit des Wertes bezieht sich auf die Tatsache, dass in Gegenden mit hohen natürlichen Borgehalten Schwierigkeiten bestehen, den Wert mit den technologisch verfügbaren Behandlungsmethoden einzuhalten. Die Borgehalte im Trinkwasser liegen weltweit meist zwischen 0,1 mg und 0,3 mg B/L und hängen von der natürlich bedingten Borkonzentration im Grund-

wasser und der bestimmten Waschmitteln entstammenden Borbelastung des Abwassers ab (9, 21).

Nach der die Richtlinie 98/83/EG umsetzenden Trinkwasserverordnung vom 21.05.2001 Anlage 2, Teil 1, lfd. Nr. 3 muss in Deutschland bei Wasser für den menschlichen Gebrauch für Bor der Grenzwert von 1 mg/L eingehalten werden. Der einschlägigen Literatur ist zu entnehmen, dass im Trinkwasser der öffentlichen Wasserversorgung Deutschlands nur selten mehr als 0,3 mg B/L auftreten (21).

Mineralwässer enthalten dagegen teilweise deutlich mehr Bor als Trinkwasser. Für Mineralwasser in Flaschen wird 0,75 mg B/L als Durchschnittsgehalt und 4,35 mg B/L als höchster bekannter Gehalt angegeben (22). Dieser letztgenannte Wert wurde auch bei der aktuellen Stellungnahme des „Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain“ der EFSA (CONTAM-Panel) (17) berücksichtigt, nach der es sehr unwahrscheinlich sei, dass es bei der allgemeinen Bevölkerung, Kinder älter als 14 Jahre eingeschlossen, durch Nahrung und natürliches Mineralwasser in Flaschen (Konsum von 1938 mL/Tag) zu Boraufnahmen käme, die den UL von 10 mg/Person/Tag bzw. bei den Übertwanzig- bis Siebzehnjährigen 9 mg/Person/Tag überschreiten. Für Kinder von 1 - 14 Jahren wurde jedoch unter Bezug auf ähnliche Flüssigkeitsaufnahme wie bei Erwachsenen (1938 mL/Tag) ein Maximalwert von 1,5 mg Bor/L für Mineralwasser empfohlen.

Die Verordnung über natürliches Mineralwasser, Quellwasser und Tafelwasser vom 01.08.1984 in der Fassung vom 24.05.2004 sieht in der Anlage 4, lfd. Nr. 5 für Borat 30 mg/L als Höchstgehalt in natürlichem Mineralwasser vor, wobei für Bor die in Anlage 5 festzuschreibenden Vorgaben bezüglich der Analyseverfahren noch offen sind. Bezieht man die Höchstmengen von 30 mg/L auf das Boratanion BO_3^{3-} (Molekulargewicht: 58,8) entspricht dies einem Höchstgehalt von 5,5 mg Bor/L. In einer älteren Untersuchung aus Deutschland (24) wiesen 25 Mineralwässer, die aus dem Handel bezogen worden waren, Borgehalte zwischen <0,02 und 3,23 mg B/L, im Mittel bei ca. 0,5 mg B/L auf.

3.1.1.5 Physiologische Bedeutung von Bor

Die Frage der physiologischen Bedeutung von Bor und damit zusammenhängende Themen können hier nur kurz am Rande unter Hinweis auf die entsprechende Literatur und Stellungnahmen (1, 14 - 16, 23, 27) berührt werden. In den eingereichten Dossiers finden sich hierzu keine Angaben. Während Bor für Pflanzen ein essentielles Element ist (6 - 8), konnte eine analoge Bedeutung für den Menschen nicht nachgewiesen werden. Bor wird gemäß der aktuellen Verlautbarung der deutschsprachigen Gesellschaften für Ernährung und Ernährungsforschung (27) der Gruppe der Ultraspurenelemente zugeordnet. Für diese Elemente wurden im Tierexperiment unter extremen Bedingungen Mangelerscheinungen gefunden, ohne dass jedoch ihre speziellen Funktionen bekannt sind. Ihre Aufnahme mit der Nahrung deckt nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand offenbar den Bedarf von Tier und Mensch, da einschlägige Mangelerscheinungen bisher nicht aufgetreten sind. Der Datenlage entsprechend, wurden auch in den USA vom Food and Nutrition Board des Institute of Medicine weder ein „Estimated Average Requirement“ (EAR), „Recommended Dietary Allowance“ noch „Adequate Intake“ für Bor definiert (15).

Es gibt Anzeichen dafür, dass die Funktion von Bor beim Menschen u. a. mit dem Metabolismus von Vitamin D und Östrogen und dem Metabolismus und der Nutzbarmachung von Calcium, Kupfer, Magnesium, Glucose und Triglyceriden zusammenhängen könnte (14, 15, 23). Die den Interaktionen von Bor mit Nährstoffen zugrunde liegenden Mechanismen sind ungewiss und nicht ausreichend erforscht (15, 23). Die aus Untersuchungen an höheren

Tieren bekannten Effekte erlauben keine ausreichend klaren Schlüsse auf die physiologischen Funktionen von Bor (15). Über embryonale Defekte im Zusammenhang mit Bormangel wurde auf der Grundlage von Experimenten mit Zebrafischen, Fröschen und Forellen berichtet. Diese Befunde lassen zwar vermuten, dass Bor bei Reproduktion und Entwicklung eine Rolle spielt, in Versuchen an Nagern konnten aber borbedingte Entwicklungsdefekte nicht einheitlich bestätigt werden (15).

Zur Erhebung des Borstatus in Knochen, Plasma, Blut und Urin werden induktiv gekoppelte Plasma-Atom-(oder Massen-)Emissionsspektrometrie genutzt (14, 23). Die normale Borkonzentration im Blut scheint zwischen 0,1 und 0,2 µg/ml zu liegen (14).

Was mögliche pharmazeutische Nutzungen angeht, wird über Behauptungen berichtet, dass Bor einige Symptome von Osteoarthritis und rheumathoider Arthritis lindert (14, 23).

3.1.2 Gefährdungspotenzial

Da Borsäure eine schwache Säure ist, liegt in wässrigen Lösungen von Borsäure oder Borax bei physiologischem pH hauptsächlich die undissoziierte Borsäure vor. Daher wird Borsäure und Borax eine annähernd gleiche Toxizität, bezogen auf Boräquivalente, beigemessen. Dies trifft auf Natriumperborat nicht zu (6 - 8).

Zur Toxikologie und Toxikokinetik von Borsäure und Boraten liegen neben den bereits erwähnten Berichten des BfR bzw. seiner Vorgängerinstitute bereits zahlreiche Zusammenfassungen internationaler Gremien (1, 6 - 8, 14, 15, 22, 23), die zum Teil auch den Firmendossiers beigefügt wurden (1, 15, 23), vor. Im Folgenden wird daher hierauf und insbesondere auf den Bericht des „Panels on Dietetic Products, Nutrition and Allergies“ (NDA-Panel) (1) der EFSA Bezug genommen und zur Toxikologie und Toxikokinetik bis auf die für die Risikobewertung unmittelbar relevanten Daten nur ein Überblick gegeben.

3.1.2.1 Toxikokinetik

Aus etlichen Studien, auch am Menschen, ist bekannt, dass Borsäure und Borax aus dem Gastrointestinaltrakt und nach Inhalation resorbiert werden. Für die Resorption von Bor nach oralen Boratgaben bei Menschen und Ratten werden Werte von ungefähr 95 % genannt (6). Eine Humanstudie, in der die Nahrung mit 10 mg Bor/Tag supplementiert wurde, ergab eine Wiederfindung von 84 % des applizierten Bors im Urin (1, 8).

Es liegen in vitro-Daten (28) und in vivo-Befunde (8, 14, 22) vor, dass die dermale Resorption von Bor, z. B. als Borsäure oder Borax in verschiedenen Zubereitungen verabreicht, durch intakte Haut vernachlässigbar ist, jedoch durch stärker geschädigte Haut und Schleimhäute toxikologisch relevant sein kann (4, 5, 29). Dies geht aus Tierversuchen (Kaninchen, Ratten) und Humanstudien (Neugeborene, Säuglinge, Erwachsene) hervor.

Nach den vorliegenden Befunden aus Tierversuchen verteilt sich nach Borsäure- oder Boratgaben die undissoziierte Borsäure gleichmäßig vom Blutkompartiment aus in den verschiedenen Weichgeweben, mit der Ausnahme niedrigerer Gehalte im Fettgewebe und einer Akkumulation der Borsäure in den Knochen. Zum Beispiel wurde bei Ratten nach siebentägiger oraler Verabreichung von Borsäure (entsprechend 93 - 96 mg B/kg KG*/Tag mit 47,4 µg B/g Knochengewebe ein zwei bis dreifach höherer Wert als die Borkonzentration im Plasma gemessen, die in etwa auch den Borgehalten in den anderen Organen entsprach (8, 22).

Daten zur Borverteilung im menschlichen Organismus sind begrenzt. Nach Arbeitsplatzexposition wurden keine Hinweise auf eine Borakkumulation im Blut gefunden. Aus älteren Arbeiten ist bekannt, dass Bor auch im menschlichen Skelett akkumuliert (6, 8, 22).

Borverbindungen passieren die menschliche Placenta (1, 23) und gehen in die Muttermilch über, wobei hierzu nur wenige Daten vorliegen (6).

Was die Biotransformation anbetrifft, wird aufgrund bekannter Daten und aus thermodynamischen Überlegungen davon ausgegangen, dass anorganische Borverbindungen im Säugtierorganismus als Borsäure vorliegen, die nicht metabolisiert wird (6, 8). Wie unter 3.1.1.1. bereits angedeutet, kann Borsäure mit Hydroxyl-, Amino- und/oder Thiolgruppen verschiedenster Biomoleküle Komplexe bilden. Diese Komplexbildung ist konzentrationsabhängig und reversibel (8, 22).

Zur Elimination und Exkretion von Borsäure und Borat liegen Studien an Ratten und Nagern vor, die zeigen, dass der Hauptteil oral aufgenommenen Bors in relativ kurzer Zeit mit dem Urin ausgeschieden wird (8, 22). Beispielsweise wurden von 750 mg Borsäure, entsprechend 131 mg Bor, die Probanden oral applizierten wurden, 60 - 75 % innerhalb der ersten 24 Stunden und 93 % innerhalb der ersten 96 Stunden nach der Einnahme mit dem Urin ausgeschieden (8).

Im Hinblick auf die Risikobewertung sind Befunde von Interesse, nach denen die renale Borclearance bei Ratten höher als beim Menschen ist (1, 8, 15) und trächtige Ratten und schwangere Frauen eine leicht gesteigerte Borclearance hatten im Vergleich zu nichtträchtigen Ratten und nichtschwangeren Frauen (8).

Relevant sind auch Untersuchungsbefunde an Ratten, die verdeutlichen, dass die Elimination von Bor aus dem Knochen einen anderen zeitlichen Verlauf als aus Serum und Weichgewebe nimmt. Beispielsweise nahmen die Borkonzentrationen im Knochen bei einem Versuch, in dem Ratten neun Wochen lang ungefähr 1,4 - 6,8 mg B/kg KG/Tag verabreicht wurden, in der Nachbeobachtungsphase nur sehr allmählich ab und waren noch 32 Wochen nach der Behandlung im Vergleich zu den Kontrollen erhöht. Das IPCS (International Programme on Chemical Safety) sieht bezüglich längerer Nachbeobachtungsphasen und der Faktoren, die die Akkumulations- und Mobilisationsraten von Bor im Knochen beeinflussen, Forschungsbedarf (6). Aufgrund dieser Befunde legt die EPA (Environmental Protection Agency) bei ihrer Risikobewertung von Borverbindungen ein Zwei-Kompartiment-Steady-State-Modell zugrunde (8).

3.1.2.2 Toxikologie

3.1.2.2.1 Humandaten

Zur letalen Dosis von Borsäure und Borax beim Menschen gibt es keine einheitlichen Angaben (7). In der pharmazeutischen Literatur wird für Borsäure als letale Dosis nach oraler Vergiftung für Säuglinge 0,8 bis 3,0 g, für Kleinkinder 5-6 g, für Erwachsene 12 bis 30 g genannt (4, 5). Als Symptome von Intoxikationen werden u.a. gastrointestinale Störungen, granuläre Degeneration tubulärer Zellen, Herzkreislaufkollaps, exfoliative Dermatitis, Alopezie, Menstruationsstörungen und Effekte auf das Zentralnervensystem, wie Epilepsie, Ödeme und Blutandrang im Gehirn, Anorexie, Debilität und Konfusion genannt (1, 29). Aus Fallberichten, bei denen nach vier bis zehnwöchiger Gabe toxische Effekte auftraten, errechnet sich eine durchschnittliche tägliche orale Dosis von 0,143-0,429 g Borsäure/kg KG/Tag, äquivalent zu 25-76 mg Bor/kg KG/Tag (1).

In einigen Untersuchungen wurden die endokrinen Effekte einer Borsupplementierung überprüft. In einer Studie an 18 Männern führte die Supplementierung mit 10 mg Bor/Tag über vier Wochen zu einem signifikanten Anstieg der Plasma-Östradiol-Konzentration und tendenziell erhöhten Testosteronwerten. Die klinische Bedeutung dieser Befunde, deren Reproduzierbarkeit an größeren Probandenzahlen für notwendig erachtet wird, erscheint ungewiss (14, 23).

In weiteren Studien an Frauen in der Peri- oder Postmenopause wurden bezüglich der Beeinflussung der Östradiolplasmawerte widersprüchliche Ergebnisse erhalten. Während bei Supplementierung mit 2,5 mg Bor/Tag für 60 Tage in der Perimenopause die Östradiolplasmawerte anstiegen (23, 39), blieben die Steroidhormonwerte im Plasma in einer zweiten Studie unter Verabreichung von 3 mg Bor/Tag für drei Wochen an Frauen in der Postmenopause bei gleichzeitiger und vorheriger Gabe einer borarmen Diät unbeeinflusst (1, 14, 40).

In Kenntnis der aktuellen Neubewertung der Hormonersatztherapie hinsichtlich der Verursachung eines erhöhten Brustkrebsrisikos (im Internet unter http://www.bfarm.de/de/vigilanz/am_sicher_asi/index.php?more=asi024.php) erscheinen Befunde von Nielsen et al. (37), die in der Stellungnahme des NDA-Panels der EFSA (1) nicht berücksichtigt wurden, wichtig: Bei Frauen in der Postmenopause, die mit Östrogen therapiert wurden, führte die Supplementierung der Nahrung mit 3 mg Bor/Tag zu einer deutlichen zusätzlichen Erhöhung des 17 β -Östradiolserumspiegels. Im Einzelnen nahmen vier Männer und neun Frauen in der Postmenopause, von denen fünf eine Östrogentherapie erhielten, und eine Frau vor der Menopause für 63 Tage eine Nahrung mit einem Borgehalt von 0,25 mg zu sich. Anschließend erhielten sie 49 Tage lang die gleiche Nahrung, die zusätzlich mit 3 mg Bor/Tag als Natriumborat supplementiert war. Nur bei den Frauen, die sich einer Hormontherapie unterzogen, erhöhten sich die 17 β -Östradiol-Serumgehalte von 99 ± 15 pg/mL vor der Borsupplementierung auf 157 ± 27 pg/mL ($p=0,02$) nach der Supplementierung und die Kupferkonzentration im Plasma von 146 ± 9 μ g/dL auf 159 ± 11 μ g/dL ($p=0,04$). Die Autoren mutmaßen, dass die erhöhten 17 β -Östradiolwerte durch eine verstärkte Resorption von 17 β -Östradiol oder Verminderung von Abbau oder Exkretion durch Bor bedingt sein könnten. Dass Östrogeneinnahmen zur Zunahme der Kupferplasmakonzentration führen, ist bekannt. Aus der Studie geht weiterhin hervor, dass die Einnahme von Östrogenen die Serumkonzentrationen des immunreaktiven Ceruloplasmins und von Triglyceriden erhöht und diese Verbindungen durch die Borsupplementierung bei allen Probanden im Serum eine Konzentrationssteigerung erfuhren. Daraus schließen die Autoren, dass Bor einige Östrogeneffekte nicht nur verstärkt sondern auch imitiert. Die Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse an größeren Patientengruppen steht aus.

Aus den vorliegenden Befunden wird Forschungsbedarf zur Wirkung von Bor auf das endokrine System abgeleitet (23).

Aufgrund der positiven Befunde zahlreicher Tierversuche zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxikologie sind eine Studie an Beschäftigten im Boraxabbau in den USA sowie eine ökologische Studie an türkischen Bevölkerungsgruppen mit unterschiedlicher Boraufnahme durch das Trinkwasser (bis zu 29 mg B/L) bedeutsam. Sie gaben keine Hinweise auf Fertilitätsbeeinträchtigungen durch Borexpositionen. Beide Studien zeigten jedoch einen geringen, wenn auch nicht signifikanten Überschuss an weiblichen Geburten (1, 6, 14, 23). Die Aussagekraft dieser Studien muss als sehr eingeschränkt betrachtet werden, da zum Teil statistische Analysen fehlen und empfindlichere Parameter der Reproduktionstoxizität, wie z. B. das Geburtsgewicht oder die Spermienqualität nicht überprüft wurden (1, 6, 23). Von IPCS

(6) und Moore (22) wird das Fehlen aussagekräftiger Humanstudien zur Reproduktionstoxikologie bemängelt sowie Forschungsbedarf artikuliert. Beispielsweise fehlen Untersuchungen über Zeiträume, die bis zum Erreichen einer Schwangerschaft verstrichen, zu Konzeptionsverzögerungen, über Spontanaborte, zur Hodenfunktion und Spermienanalysen (6). Eine mögliche Beeinträchtigung der Spermienqualität (vgl. 3.1.2.2.2) könnte für subfertile Männer relevant sein (23).

3.1.2.2.2 Tierexperimentelle Daten

Auf die Studien mit anorganischen Borverbindungen zur akuten, subakuten, subchronischen und chronischen Toxizität sowie zur Mutagenität kann hier unter Hinweis auf die vorhandenen oben genannten Stellungnahmen (wie 1, 6-8) nicht eingegangen werden. Die Bewertungen ergaben, dass keine Anzeichen für kanzerogene oder genotoxische Wirkungen von Borsäure oder Boraten vorliegen, die Datenlage jedoch keine diesbezügliche Einstufung für den Menschen erlaubt.

Entscheidend für die Bewertung des Gefährdungspotenzials anorganischer Borverbindungen sind ihre entwicklungs- und reproduktionstoxischen Effekte, die im Folgenden dosisbezogen zusammengefasst werden. Nähere Angaben zu den einzelnen Studien finden sich in der Literatur (1, 6-8, 14, 15, 22, 23).

Die wichtigste entwicklungs- und reproduktionstoxikologische Untersuchung ist die Fütterungsstudie an Ratten von Price et al. (30), in der unter anderem bei der Nachkommenschaft mit Borsäure behandelte Tiere ein erhöhtes Auftreten von Rippenverkürzung und vermindertem Fetalgewicht festgestellt wurde mit einem LOAEL (Lowest-observed-adverse-effect level) von 13,3 mg B/kg KG/Tag und einem NOAEL (No-observed-adverse-effect level) von 9,6 mg/kg KG/Tag.

Rippenmissbildungen und vermindertes Körpergewicht wurden auch in den Würfen der Mäuse einer Fütterungsstudie mit Borsäure gefunden (31), wobei sich ein LOAEL von 79 mg B/kg KG/Tag und ein NOAEL von 43 mg B/kg KG/Tag ergab.

In einer Studie an Kaninchen, die Borsäurelösung per Schlundsonde erhielten, wurde vermindertes Fetalgewicht, erhöhtes Auftreten kardiovaskulärer Missbildungen bei den Nachkommen sowie maternale Toxizität mit einem LOAEL von 43,7 mg B/kg KG/Tag und einem NOAEL von 21,9 mg B/kg KG/Tag beschrieben (32).

Von einer reproduktionstoxikologischen Studie an Hunden, denen Borsäure oder Borax mit dem Futter über 90 Tage verabreicht wurde, und in der bei der Dosis von 44 mg B/kg KG/Tag schwere Hodenatrophie festgestellt wurde, wird der NOAEL von 4,4 mg B/kg KG/Tag abgeleitet (33, 14, 23). Der Studie wird wegen geringer Tierzahlen nur eingeschränkte Aussagekraft beigemessen (23).

Aus einer Multigenerations-Fütterungsstudie an Ratten von denselben Autoren wird 58,8 mg B/kg KG/Tag als „Effektlevel“ für unerwünschte Wirkungen auf die weibliche und männliche Reproduktion abgeleitet (Sterilität, Fehlen von Spermatozoen, testikuläre Atrophie, verminderte Ovulation) und 17,5 mg B/kg KG/Tag als NOAEL genannt (33).

Über verminderte Spermienfreisetzung wird auch ab einer Dosis von 26 mg B/kg KG/Tag und über testikuläre Atrophien ab 52 mg B/kg KG/Tag aus einer Rattenfütterungsstudie mit Borsäure berichtet (34).

In einer Multigenerationsstudie an Mäusen, in der Borsäure mit dem Futter verabreicht wurde (Dosierungen in mg B/kg KG/Tag: für Weibchen 31,8; 147,9; 290,2; für Männchen 19,2; 104,5; 220,2), war die Fertilität beider Geschlechter in der höchsten Dosisgruppe reduziert und der Fertilitätsindex in der mittleren Dosierung gesenkt. Aus „cross-mating-Experimenten“ ging hervor, dass Borsäure hauptsächlich das männliche Reproduktionssystem beeinträchtigt. Aus der Studie konnte für männliche Tiere kein NOAEL abgeleitet werden, denn bei 19,2 mg B/kg KG/Tag konnte noch eine verminderte Spermienmortalität in der F₀-Generation und erniedrigte Spermienkonzentration in der F₁-Generation festgestellt werden. 31,8 mg B/kg KG/Tag werden als NOAEL für weibliche Tiere angesehen (14, 22, 35, 36).

Weiterhin wurden auch in Tierversuchen endokrine Effekte von Bor nachgewiesen. So zeigten sich bei der Zufuhr von 2 mg Bor/Tier (?)/Tag mit dem Trinkwasser bei Ratten erhöhte testikuläre und Plasma-Testosteronwerte sowie erhöhte Plasmawerte des luteinisierenden Hormons. Bei Gaben von 25 mg Bor/Tier(?) /Tag resultierten erhöhte Plasmawerte für das follikelstimulierende Hormon (14).

In Anbetracht anderer Befunde, nach denen Boraufnahmen zum Anstieg von Testosteron und Vitamin D bei Abnahme von HDL-Cholesterin im Plasma führten, wird vermutet, dass Bor durch Brückenbildung Hydroxilierungsreaktionen an Steroidringen beeinflussen könnte (14).

3.1.2.2.3 Einstufung im Rahmen der Chemikalienbewertung

Nach unserer Kenntnis stimmte das Technical Committee on Classification and Labelling of Dangerous Substances (TC C&L) der EU-Kommission in seiner Sitzung am 08.09.05 einem Vorschlag zu, Borsäure und Natriumborate mit der 30. ATP (Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt) hinsichtlich ihrer entwicklungsstoxischen und fertilitätstoxischen Eigenschaften in Kategorie 2 einzustufen.

3.1.2.2.4 Tolerable Upper Intake Level

Etlche nationale und internationale Gremien haben sich mit der Ableitung tolerierbarer Aufnahmemengen oder ähnlicher Größen für Bor aus Borsäure und Boraten unter verschiedenen Aspekten befasst (1, 6-8, 15, 23). Hierbei wurde nahezu einheitlich festgestellt, dass die vorliegenden Humandaten diesem Zweck nicht genügen, daher auf tierexperimentelle Daten insbesondere zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxikologie zurückgegriffen werden muss, und hier der in der Studie von Price et al. (30) ermittelte NOAEL von 9,6 mg B/kg KG/Tag bezüglich der Verminderung des Fetalgewichts der geeignetste Wert ist. Der niedrigere aus der Untersuchung an Hunden abgeleitete NOAEL von 4,4 mg B/kg KG/Tag (33) wird wegen zu geringer Tierzahlen in der Studie und des relativ großen Abstandes des Faktors 10 zur Effektdosis nicht herangezogen (23). Unter Zugrundelegung verschiedener Unsicherheits- oder Anpassungsfaktoren leiteten IPCS z. B. einen TI (tolerable intake) von 0,4 mg B/kg KG/Tag (6), ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) für einen 60 kg wiegenden Menschen für den entwicklungsstoxikologischen Aspekt einen TDI (Tolerable Daily Intake) von 19,2 mg B/Tag (7) und EPA eine RfD (the human dose that is likely to be without an appreciable risk of deleterious non cancer effects during a lifetime) von 0,2 mg B/kg KG/Tag ab. In der Stellungnahme von EPA findet sich ein ausführlicher Vergleich der verschiedenen Ableitungsmodelle (8). Vom SCF wurde 1996 für die Bewertung von Bor in Mineralwasser ausgehend von dem NOAEL von 9,6 mg B/kg KG/Tag und dem üblichen Unsicherheitsfaktor von 100 ein TDI von 0,1 mg/kg KG/Tag errechnet, dessen 10

%ige Ausschöpfung durch Mineralwasser zugrunde gelegt wurde (11). Für die hier durchzuführende Risikobewertung wird auf den vom NDA Panel der EFSA 2004 vorgeschlagenen Tolerable Upper Intake Level (UL, the maximum level of total chronic daily intake of a nutrient from all sources judged to be unlikely to pose a risk of adverse health effects to humans) Bezug genommen (1), der auch der aktuellen Stellungnahme zum Borgehalt in Mineralwässern zugrunde liegt (17). Ausgehend von dem NOAEL von 9,6 mg B/kg KG/Tag wurde bei der Ableitung dieses UL ein Unsicherheitsfaktor von 60 (der übliche Faktor 10 für die Variabilität zwischen Tier und Mensch; für die interindividuelle Variabilität 6 anstelle von 10, borspezifischen Daten der glomerulären Filtrationsrate Rechnung tragend (23)) zugrunde gelegt, so dass sich ein UL von 0,16 mg/kg KG/Tag entsprechend 10 mg/Person/Tag für Erwachsene ergibt, der auch für Schwangere und Stillende gilt. Aus dem UL für Erwachsene wurden vom NDA Panel unter Berücksichtigung der Oberflächenverhältnisse für Kinder im Alter von 1-3, 4-6, 7-10, 11-14 und 15-17 Jahren UL-Werte in (mg/Person/Tag) von 3, 4, 5, 7 und 9 abgeleitet.

Der vom Food and Nutrition Board der USA (15) empfohlene UL von 20 mg/erwachsener Person/Tag wurde für ein Körpergewicht von 61 kg vom NOAEL von 9,6 mg B/kg KG/Tag mit dem Unsicherheitsfaktor 30 abgeleitet (10 für Interspeziesvariabilität, 3 für Intraspeziesvariabilität, die erwartete Ähnlichkeit der Kinetik bei verschiedenen Menschen berücksichtigend). Die Wahl des Faktors 3 anstelle von 6 wird wissenschaftlich nicht begründet, so dass aus Sicht des BfR dem vom NDA-Panel abgeleiteten UL, der in der Größenordnung der RFD der EPA liegt, der Vorzug zu geben ist.

3.1.3 Exposition des Menschen mit Bor

Aus der äußerst vielfältigen Anwendung von anorganischen Borverbindungen (vgl. 3.1.1.3) gepaart mit den großen Konzentrationsunterschieden, mit denen Bor in den einzelnen Nahrungsquellen auftritt (vgl. 3.1.1.4), resultiert eine sehr komplexe, vom Individualverhalten und von der Zugehörigkeit zu bestimmten Bevölkerungsgruppen (z. B. Kinder, Beschäftigte mit Arbeitsplatzexposition) abhängige Expositionssituation. In den von verschiedenen Gremien vorliegenden Abschätzungen der täglichen Boraufnahme wird auf die begrenzte Datenbasis hingewiesen und die Betrachtung meist auf bestimmte Aufnahmebereiche reduziert (z. B. 1, 7). Als Hauptquellen der Borexposition werden der Verzehr von Nahrungsmitteln, der Konsum von Trink- oder Mineralwasser und die mögliche berufliche Exposition am Arbeitsplatz bei der Gewinnung und bei den beschriebenen vielfältigen industriellen Nutzungen von Borverbindungen (vgl. 3.1.1.3) genannt (22). Die Anwendungen von Arzneimitteln, kosmetischen Mitteln, Bedarfsgegenständen und bestimmten anderen Erzeugnissen wie Insektiziden werden als weitere mögliche signifikante Expositionsursachen angesehen (8).

3.1.3.1 Expositionsquellen

Für die Aufnahme mit Nahrungsmitteln (ohne Einbeziehung von Nahrungsergänzungsmitteln), finden sich in Anhängigkeit von der betrachteten Population und Ernährungsweise unterschiedliche Angaben. In den eingereichten Dossiers wird auf die Angaben der Expert Group on Vitamins on Minerals (23) Bezug genommen und von Analysen der britischen „Total Diet Study“ (1994) ausgegangen, nach der sich für die Boraufnahme britischer Erwachsener aus Lebensmitteln ein Mittelwert von 1,5 mg/Tag und ein oberer Wert (97,5 Perzentile) von 2,6 mg/Tag ergibt (1, 14, 23). Bei älteren britischen Untersuchungen aus dem Jahre 1972/73 hatte ein höherer Mittelwert mit großer Variabilität resultiert: $2,82 \pm 1,55$ mg B/Tag (14, 16, 22). Nach neueren Angaben beträgt der Medianwert der täglichen Boraufnahme bei der amerikanischen Bevölkerung für Schulkinder 0,75 - 0,96 mg, für Erwachsene 0,87 - 1,35 mg, für Schwangere 1,05 mg und für Stillende 1,27 mg (15). Die vergleichende

Gegenüberstellung der gewichteten 5. Perzentilen, Mediane, Mittelwerte und 95. Perzentilen für die US-Bevölkerung bei normaler Ernährung (Männer: 0,43; 1,02; 1,17; 2,42 mg B/Tag; Frauen: 0,33; 0,83; 0,96; 1,94 mg B/Tag) und bei vegetarischer Ernährung (Männer: 0,46; 1,30; 1,47; 2,74 mg B/Tag; Frauen: 0,33; 1,00; 1,29; 4,18 mg B/Tag) lässt erkennen, dass Vegetarier als potentielle „High Intake Group“ zu betrachten sind (1, 14, 21, 23). Moore führt aus, dass eine Ernährung reich an Gemüse, Obst und anderen Lebensmitteln mit hoher Borkonzentration zu Boraufnahmen von 10 mg / Tag führen kann (22).

In den Firmendossiers werden für die Boraufnahme mit dem Trinkwasser 0,2 - 0,6 mg/Tag veranschlagt (1, 2, 3), womit auf die Abschätzung des IPCS Bezug genommen wird (6). E-CETOC geht davon aus, dass durch Trinkwasser im Allgemeinen weniger als 1 mg B/Tag aufgenommen wird (7).

Eine Ausschöpfung des derzeit in der EU bestehenden Grenzwertes von 1 mg Bor/L (vgl. 3.1.1.4 und 14), die bei dem für den Erwachsenen üblicherweise angenommenen Wasserkonsum von 2 L/Tag eine Exposition mit 2 mg B/Tag bedeuten würde (22), wird somit nicht erwartet.

Für die Boraufnahme aus Mineralwasser wird in der Literatur hypothetisch angenommen, dass ein Viertel des täglichen Wasserkonsums beim Erwachsenen, der mit 2 L angesetzt wird, durch Mineralwasser ersetzt wird. Geht man von dem Mineralwasser mit dem höchsten Borgehalt von 4,35 mg B/L aus, würde hieraus eine Boraufnahme von 2,18 mg B/Tag resultieren (22).

Angesichts der Kenntnis, dass der tägliche Konsum an Mineralwasser in Flaschen durch Erwachsene (Angabe des Mittelwertes, der 95. Perzentile und der 99. Perzentile) z. B. in Frankreich 408 mL, 1109 mL bzw. 1672 mL und in Italien 487 mL, 1000 mL bzw. 1938 mL beträgt (17), ist plausibel, dass auch Personen die u. U. sogar markentreu über lange Zeiträume abgepacktes Mineralwasser mit weit überdurchschnittlichen Borgehalten konsumieren, als potentielle „High Intake Group“ anzusehen sind (21).

Wie hoch die zusätzlich erfolgende Humanexposition mit Bor durch andere Quellen ist, ist nur ungenügend dokumentiert und dürfte bedingt durch Unterschiede im Verhalten und in den Lebenssituationen des Einzelfalls stärkeren Schwankungen unterworfen sein. In den Firmendossiers wird von einer Exposition durch kosmetische Erzeugnisse und Bedarfsgegenstände von bis zu 0,47 mg B/Tag ausgegangen (23,1). Wie dieser Wert angesichts des vielseitigen Einsatzes in Kosmetika und Bedarfsgegenständen hergeleitet wurde, bleibt offen. Er erscheint jedoch sehr niedrig angesichts des Sachverhalts, dass allein der spezifische Migrationsgrenzwert für Bedarfsgegenstände aus Kunststoff mit Lebensmittelkontakt 6 mg/kg Lebensmittel beträgt und nur durch das Verschlucken von 1 g eines kosmetischen Mundhygienemittels mit 0,1 % Borsäure eine Aufnahme von 0,17 mg Bor erfolgen würde. Als weiteres Beispiel aus dem Bedarfsgegenstandsbereich ist die möglicherweise hohe Belastung von Spielzeug mit Bor anzuführen. Wie in der BfR-Stellungnahme vom 27.10.2004 näher erläutert, wurde z. B. bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Hüpfknete unter Zugrundelegen des gemessenen Migrationswert in Schweißsimulanz davon ausgegangen, dass es unter Annahme von einer dermalen Resorptionsrate von 10 % bei einem 20 kg schweren Kind zur Aufnahme von 1,75 mg Bor kommen kann. Demzufolge sind auch Kinder den potenziell höheren Bormengen exponierten Gruppen zuzurechnen.

Zur Borexposition durch Arzneimittel, wie z. B. den oft regelmäßig und längerfristig angewendeten Ophthalmika, finden sich weder in den Dossiers noch in der Literatur Daten. Somit kann hier lediglich angemerkt werden, dass gemäß den Ausführungen in Kapitel 3.1.1.3 bei

pharmazeutischen Erzeugnissen die tägliche Maximalexposition 2,5 mg Bor/Tag nicht überschreiten darf und dies so auch als zusätzliche Borquelle zu einer höheren Borexposition führen kann.

Boraufnahmen des Verbrauchers durch mögliche dermale, inhalative oder orale Exposition beim bestimmungsgemäßen Gebrauch von perborathaltigen Haushaltsprodukten (Waschpulver und Maschinen-Geschirrspülmittel) liegen nach Angaben in einem HERA (Human and Environmental Risk Assessment on ingredients of European household cleaning products) - Bericht (38) bezogen auf kg KG/Tag deutlich unter einem Mikrogramm oder werden als vernachlässigbar beschrieben. In den Firmendossiers finden sich hierzu und zu anderen Perboratanwendungen keine Expositionsdaten.

Am Arbeitsplatz kann eine Exposition mit borhaltigen Verbindungen bei deren Abbau sowie bei Herstellungs- und Weiterverarbeitungsprozessen wohl hauptsächlich durch Inhalation erfolgen. Nach Angaben von Moore et al. (22) variierte die Borexposition am Arbeitsplatz bei Frauen (angenommenes Körpergewicht: 60 kg) in den USA über 3 Größenordnungen von < 0,065 mg bis 130 mg B/Tag mit einem Mittelwert von 6,5 mg B/Tag. Eine andere Quelle nennt infolge von Arbeitsplatzexpositionen Borgesamtaufnahmen von 5 - 24 mg/Person/Tag, Boraufnahmen mit der Nahrung einbezogen (7). Nach Schätzungen in den USA aus dem Jahr 1993 besteht für 420.000 Arbeiter eine mögliche Arbeitsplatzexposition mit Boraten (22). Dass auch in Europa zahlreiche Arbeitsplätze von Borexpositionen betroffen sind, lässt sich aus den Vergleichen der Produktionszahlen (die auch als ein Hinweis auf mögliche Verbraucherexpositionen gewertet werden können) ableiten. Beispielsweise wurden im Jahr 1989 in den USA 750.000 t Natriumborate und 195.000 t Borsäure, in Westeuropa 30.000 t Natriumborate und 56.000 t Borsäure (Berechnung jeweils als Dibortrioxid B_2O_3) zur Herstellung der wichtigsten Borverbindungen eingesetzt (7). In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass sich auch die „Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft derzeit mit der Aufstellung von MAK-Werten für Bor und seine anorganischen Verbindungen befasst (25). Aufgrund der vorliegenden Kenntnisse werden Personen, die borhaltigen Verbindungen am Arbeitsplatz exponiert sind, als Gruppe mit potenziell hohen Boraufnahmen angesehen.

Die Boraufnahmen aus der Umwelt betragen nach Angaben des IPCS aus Böden 0,5 µg/Tag und aus der Luft 0,44 µg/Tag und sind vernachlässigbar.

3.1.3.2 Gesamtexposition

Eine befriedigende Abschätzung der Gesamtboraufnahme ist angesichts der lückenhaften Datenlage nicht möglich. Prinzipiell muss daher bei den folgenden Rechnungen davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche Gesamtboraufnahme aufgrund bisher nicht erfasseter Borverfügbarkeit aus verschiedensten Erzeugnissen höher liegen könnte, als hier angenommen. Die zusätzliche tägliche Boraufnahme aus Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) wird gemäß den Angaben in den Dossiers mit a) 1 - 3 mg, b) 9 mg bzw. in der Literatur mit c) 30 mg veranschlagt.

Szenario 1: Gemäß den Angaben in den Dossiers werden die Boraufnahmen für Verbraucher mit normaler Kost ohne Zugehörigkeit zu einer „High Intake Group“ (1, 14, 23) in Tabelle 1 zusammengestellt. Es ergäben sich pro Person somit tägliche Gesamtboraufnahmen ohne NEM bis zu 3,67 mg und mit NEM bis zu a) 4, 67 - 6,67 mg, b) 12,67 mg und c) 33,67 mg.

Tabelle 1: Boraufnahmen gemäß Szenario 1

Tägliche Boraufnahme			
Aus Nahrungsmitteln (97,5. Perzentile)	2,6 mg		
Aus 2 L Trinkwasser	0,6 mg		
Aus kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen	0,47 mg		
Gesamtaufnahme ohne NEM	3,67 mg		
Aus Einnahme von NEM	a) 1- 3 mg	b) 9 mg	c) 30 mg
Gesamtboraufnahme mit NEM	a) 4,67 - 6,67 mg	b) 12, 67 mg	c) 33, 67 mg

Szenario 2: Es wird beispielhaft angenommen, dass anstelle der Normalkost eine Nahrung mit vorwiegend pflanzlichen oder anderen borreichen Komponenten (z. B. enthalten 100 g Nüsse: 1,4 mg Bor; 500 g Obst: 1,7 mg Bor, 500 g grünes Gemüse: 1 mg Bor, 10 g Kaviar: 7 mg Bor) konsumiert wird und sich im Vergleich zum Szenario 1 die Boraufnahme daher um 2 mg erhöht. Pro Person können somit dauerhaft tägliche Gesamtboraufnahmen ohne NEM von 5,67 mg und mit NEM von a) 6,67 – 8,67 mg, b) 14,67 mg und c) 35,67 mg resultieren.

Szenario 3: Tritt zu der in Szenario 1 vorliegenden Aufnahme von Normalkost der teilweise oder vollständige Ersatz von Trinkwasser durch borreiches Mineralwasser (2 L enthalten maximal 8,7 mg Bor, vgl. 3.1.1.4 und 3.1.3), könnte hier als Beispiel eine mögliche zusätzliche Boraufnahme von 4 mg veranschlagt werden. Es ergäben sich pro Person somit tägliche Gesamtboraufnahmen ohne NEM bis zu 7,67 mg und mit NEM bis zu a) 8,67 – 10,67 mg, b) 16,67 mg und c) 37,67 mg.

Erweitert man das Szenario 1 um die Anwendung eines Medikamentes, das eine borhaltige Verbindung enthält, wie z. B. Augentropfen, ergäbe sich im **Szenario 4** eine mögliche Erhöhung der täglichen Boraufnahme um maximal 2,5 mg Bor pro Person (vgl. 3.1.1.3). Pro Person resultierten somit tägliche Gesamtboraufnahmen ohne NEM bis zu 6,17 mg und mit NEM bis zu a) 7,17 – 9,17 mg, b) 15,17 mg und c) 36,17 mg.

Im **Szenario 5** wird beispielhaft angenommen, dass zusätzlich zu der Exposition in Szenario 1 aufgrund der beruflichen Tätigkeit eine weitere Boraufnahme von 5 mg/Tag/Person (vgl. 3.1.3.1) erfolgt. Daraus errechnete sich pro Person eine tägliche Gesamtboraufnahme ohne NEM von 8,67 mg und mit NEM von a) 9,67 – 11,67 mg, b) 17,67 mg und c) 38,67 mg.

Lediglich an einem Beispiel soll im **Szenario 6** veranschaulicht werden, welche Exposition sich aus der Zugehörigkeit eines Verbrauchers zu zwei „High-Intake-Gruppen“ ergeben könnte. Nicht unrealistisch erscheint die Kombination aus Szenario 2 und 3 (Aufnahme borreicher Lebensmittel und eines bestimmten borreichen Mineralwassers). Es würden pro Person tägliche Gesamtboraufnahmen ohne NEM von 9,67 mg und mit NEM von a) 10,67 – 12,67 mg, b) 18,67 mg und c) 39,67 mg resultieren.

Die vorgestellten Szenarien für Erwachsene sind exemplarisch zu verstehen und können nur als grobe Richtschnur für die Einschätzung der tatsächlichen Boraufnahmen gelten, die Mischformen des Genannten sein dürften. Es ist zudem zu berücksichtigen, dass die errechneten Expositionswerte in der Realität übertroffen werden könnten. Dies nicht nur weil, wie erwähnt, einerseits mögliche Borexpositionsquellen wegen fehlender Daten hier mengenmäßig nicht erfasst werden konnten und andererseits nicht von der Ausschöpfung bestehender Grenzwerte (z. B. bei Trinkwasser und Bedarfsgegenständen aus Kunststoff im Kontakt mit Lebensmitteln) oder bekannter Maximalkonzentrationen (z. B. bei Mineralwasser) ausgegan-

gen wurde, sondern auch, weil in Einzelfällen, anders als hier veranschlagt, eine Zugehörigkeit zu mehr als einer oder zwei „High-Intake-Gruppen“ vorliegen könnte. Eine Worst-Case-Kalkulation, die dies insgesamt berücksichtigte, würde die im Szenario 6 berechneten Werte theoretisch jeweils noch um mindestens 10 mg Bor/Tag/Person überschreiten, erscheint allerdings für die hier durchzuführende Betrachtung weniger realistisch.

Schließlich wäre eine gesonderte Expositionsabschätzung für Kinder notwendig, die aber wegen unzureichender Daten kaum möglich ist. Bezüglich der Boraufnahme mit der Nahrung muss auf den für amerikanische Schulkinder (keine Altersangaben) genannten Wert von 0,75 – 0,96 mg Bor/Tag/Person zurückgegriffen werden (15). Für die Boraufnahme mit Trinkwasser werden unter Berücksichtigung der für Schulkinder empfohlenen hohen Flüssigkeitsaufnahme von mindestens 2 L (26) wie in dem 1. Szenario 0,6 mg B/Tag/Person veranschlagt. Auch bezüglich der Borexposition für kosmetische Mittel und Bedarfsgegenstände wird von dem in Tabelle 1 für Erwachsene genannten Wert von 0,47 mg Bor ausgegangen. Somit errechnet sich als Grundexposition für Schulkinder (**Szenario 1_{SK}**), ohne dass eine Altersspezifizierung möglich ist, pro Person als tägliche Gesamtboraufnahme ohne NEM 2,03 mg und mit NEM a) 3,03 – 5,03 mg bzw. b) 11,03 mg (da die Verabreichung von 30 mg Bor/Tag mit NEM an Kinder völlig abwegig erscheint, wird auf die Berechnung von c) hier verzichtet). Auch für Schulkinder müssen mögliche additive Expositionsquellen in Betracht gezogen werden. Zusätzlich zum Szenario 1_{SK} könnten pro Person z. B. täglich aufgenommen werden: als **Szenario 2_{SK}** 2 mg Bor aus Nüssen und pflanzlichen Lebensmitteln, als **Szenario 3_{SK}** 4 mg aus borreichem Mineralwasser (zur empfohlenen Begrenzung des Borgehalts in Mineralwässern für Kinder von 1 - 14 Jahren vgl. 3.1.1.4) oder als **Szenario 4_{SK}** 1,75 mg aus Kunststoffspielzeug wie Hüpfknete, wobei keine Daten über mögliche weitere Expositionen z. B. aus Schul- und Bastelbedarf (Kleb-, Papier-, Malmaterialien) vorliegen. Als **Szenario 5_{SK}** wird eine Kombination von Szenario 2_{SK} und Szenario 3_{SK} betrachtet (sowohl Aufnahme von borreicher Nahrung als auch von borreichem Mineralwasser). Die resultierenden Expositionswerte sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Aus den oben erläuterten Gründen könnten die hier angegebenen Schätzwerte zumindest in Einzelfällen unter der tatsächlichen Borexposition liegen.

Tabelle 2: Verschiedene Szenarien der Boraufnahme bei Kindern

	Tägliche Gesamtboraufnahme (mg/Tag/Person)		
	Ohne NEM	Zusätzliche Boraufnahme aus NEM	
		a) 1 - 3 mg B/Tag	b) 9 mg B/Tag
Szenario 1 _{SK}	2,03	3,03 - 5,03	11,03
Szenario 2 _{SK} (borreiche pflanzl. Kost)	4,03	5,03 - 7,03	13,03
Szenario 3 _{SK} (borreiches Mineralwasser)	6,03	7,03 - 9,03	15,03
Szenario 4 _{SK} (Boraufnahme aus Spielzeug)	3,78	4,78 - 6,78	12,78
Szenario 5 _{SK} (borreiche pflanzliche Kost und borreiches Mineralwasser)	8,03	9,03 - 11,03	17,03

Bezüglich der Expositionssituation für Schwangere und Stillende muss auf die für Erwachsene berechneten Szenarien zurückgegriffen werden.

3.1.4 Diskussion und Beurteilung

3.1.4.1 Allgemeine Betrachtung

Die für den Zusatz von Borax und Borsäure zu Nahrungsergänzungsmitteln durchzuführende gesundheitliche Bewertung ist mit erheblichen Kenntnisdefiziten belastet, die die fundamentalen Eckdaten von Risikobetrachtungen betreffen. So lässt sich nicht nur die aus diversen Quellen herrührende Grundexposition bloß vage abschätzen, sondern sind auch toxikologische Humandaten rar. Zusätzlich scheinen - bei bestehender Unklarheit über Wirkungen und Wirkmechanismen beim Menschen - Interaktionen mit körpereigenen und zugeführten Wirkstoffen (z. B. Steroidhormonen) toxikologisch relevant. Die große Dosisspanne, mit der derzeit offensichtlich borhaltige NEM auf dem europäischen Markt angeboten werden, verdeutlicht die ungeklärte Frage, welcher tägliche Bedarf überhaupt besteht, und erschwert die Risikobetrachtung zusätzlich. Grundsätzlich muss dem Tolerieren möglicher bisher nicht erkenn- oder einschätzbarer Gesundheitsrisiken einer Bor-supplementierung gegenübergestellt werden, dass Schäden durch eine Borunterversorgung bisher nicht bekannt wurden. Dies erscheint auch vor dem Hintergrund bedeutsam, dass z. B. in Deutschland bisher keine Bor-supplementierung zulässig war.

Bor ist essentiell für Pflanzen und somit in pflanzlichen Lebensmitteln enthalten. Mit der Futter- und Trinkwasseraufnahme gelangt es auch in tierische Organismen und entsprechende Lebensmittel. Außerdem nimmt der Mensch mit den üblichen Getränken (Trink-, Mineralwasser, Milch, Säfte, Kaffee, Wein, Bier) nennenswerte Bormengen auf. Das Risiko einer Borunterversorgung, die eine entsprechende Nahrungsergänzung notwendig machen würde, ist abgesehen von der offenen Frage der Essentialität kaum zu erkennen. In diesem Zusammenhang ist auf die paradoxe Situation hinzuweisen, dass die Boraufnahmen aus zahlreichen anderen Quellen außerhalb des Lebensmittelbereichs (die eine zusätzliche „Zufuhr“ bedeuten) aus toxikologischen Gründen z. B. durch Grenzwerte so reduziert werden, dass sie unterhalb oder in der gleichen Größenordnung der Mengen liegen, die jetzt zur Supplementierung zugesetzt werden sollen.

3.1.4.2 Bewertung der Expositionsdaten

Bezüglich der Expositionsdaten besteht zunächst das Defizit, dass keine ausreichenden Daten über Boraufnahmen verschiedener Bevölkerungsgruppen in Abhängigkeit von der Ernährungsweise vorliegen. Insbesondere werden altersbezogene Angaben bei Kindern vermisst. Weiterhin mangelt es an konkreten Daten, in welchem Umfang der Verbraucher Bor aus anderen Quellen aufnimmt. Hierbei erscheint der Kontakt mit intakter Haut, die als Resorptionsbarriere betrachtet wird, weniger bedeutsam als der Einsatz von Bor in Erzeugnissen, die eine Resorption durch geschädigte Haut oder Schleimhaut sowie auf inhalativem oder oralem Wege ermöglichen. Im Vordergrund der Risikobetrachtung für Verbraucher stehen somit zunächst Einsatzbereiche, die zu oralen Expositionen führen können. Diesbezüglich fehlen insbesondere Informationen zur Migration von Borsäure oder Boraten aus Bedarfsgegenständen aus Kunststoff im Kontakt mit Lebensmitteln (vgl. 3.1.1.3 und 3.1.3.1). Zu etlichen weiteren im Kapitel 3.1.1.3 genannten verbraucherrelevanten Anwendungen, vor allem in Bedarfsgegenständen, liegen ebenfalls keine ausreichenden Informationen über Einsatzkonzentrationen und Freisetzung der Borverbindung unter Gebrauchsbedingungen vor, so dass auch hier resultierende Expositionen nicht realistisch abgeschätzt werden können. Aufgrund dieser Kenntnislücken können die folgenden Risikobewertungen (3.1.4.3) unter Vergleich von Expositionsdosis und UL nur als grobe Näherung verstanden werden. Es wird darauf aufmerksam gemacht, dass sich die im Kapitel 3.1.3.1 vorgestellten Expositionsszenarien an realistischen Voraussetzungen orientieren, die zwar auch eine vergleichs-

weise erhöhte Borzufuhr aus multiplen Quellen berücksichtigen, jedoch keine Worst-Case-Situation bedeuten.

3.1.4.3 Dosisbezogene Risikobeurteilung

Erwachsene

Aus den in Kapitel 3.1.3.2 vorgestellten Expositionsscenarien 1 bis 6 für Erwachsene wird deutlich, dass mit Nahrungsergänzungsmitteln, die eine Tagesdosis von 9 oder 30 mg Bor zuführen, der UL von 10 mg B/Person/Tag (1) (vgl. 3.1.2.2.4) bereits beim Zugrundelegen einer Normalkost dauerhaft überschritten wird und dies in höherem Maße, wenn zusätzliche Boraufnahmen aus borreicher Nahrung, Mineralwasser oder anderen Quellen zu veranschlagen sind. Allein auf dieser Basis ist davon auszugehen, dass dem Verkehr von Nahrungsergänzungsmitteln mit Bor-Tagesdosen in den genannten Größenordnungen zwingende Gründe des Gesundheitsschutzes im Sinne von § 47a LMBG bzw. § 54 LFGB entgegenstehen. Risiken werden, wie aus den tierexperimentellen Daten abzuleiten ist (vgl. 3.1.2.2.2), vor allem bezüglich der Entwicklungstoxizität (reduziertes Gewicht des Fetus, Missbildungen) und Fertilität gesehen. Schwangere sowie subfertile Männer sind somit als mögliche besonders empfindliche Gruppen zu betrachten. Beispielsweise beträgt der Margin of Safety (MOS) für das Szenario 6 (zusätzlich zur Grundexposition liegt der Konsum von borreichen Nahrungsmitteln und von borreichem Mineralwasser vor) bei Aufnahme von 9 mg Bor/Tag aus einem Nahrungsergänzungsmittel bei einem 60 kg schweren Menschen für reproduktionstoxische Effekte 56,2 unter Bezug auf den NOAEL von 17,5 mg B/kg KG/Tag (33) und für entwicklungstoxische Effekte nur 30,9 unter Bezug auf den NOAEL von 9,6 mg B/kg KG/Tag (30). Diese Abstände gewähren vor dem Hintergrund der bestehenden Kenntnislücken für den Einsatz in Nahrungsergänzungsmitteln keine ausreichende gesundheitliche Sicherheit.

Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit Bor-Tagesdosen von 3 mg würden gemäß den Szenarien 3 (zusätzlicher Konsum von borreichem Mineralwasser), 5 (zusätzliche Arbeitsplatzexposition) und 6 (siehe oben) zu einer dauerhaften Überschreitung des UL von 10 mg/Person/Tag um bis zu 27 % führen. Folglich muss auch bei der Supplementierung mit 3 mg/Tag, also einer Dosis, die die normalerweise mit der Nahrung zugeführte Bormenge übertrifft, bei einem nicht zu vernachlässigenden Teil der Bevölkerung mit zu geringen Sicherheitsabständen zu den NOAEL-Werten im Tierversuch gerechnet werden, wobei wiederum Schwangere bzw. ungeborene Kinder und subfertile Männer als besonders empfindliche Risikogruppe hervorzuheben sind.

Lediglich bei den Nahrungsergänzungsmitteln, die nur 1 mg Bor als Tagesdosis enthalten, resultieren – sieht man von einer geringfügigen Überschreitung des UL für Szenario 6 ab – in allen vorgestellten Szenarien Gesamtboraufnahmemengen unterhalb des UL von 10 mg Bor/Person/Tag.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass auch die Supplementierung mit Bormengen, die im Bereich der möglichen Boraufnahme mit der Nahrung liegen, mit bisher nicht einschätzbaren Risiken behaftet sein könnten. Wichtig und durch weitere Forschung untersuchungsbedürftig erscheinen hier die Befunde von Nielsen et al. (37), der nach Supplementierung mit 3 mg Bor/Tag bei Frauen in der Postmenopause, die mit Östrogen therapiert wurden, deutlich erhöhte 17 β -Östradiolwerte im Serum fand (vgl. 3.1.2.2.1). Wegen geringer Probandenzahl und Einschränkungen in der Versuchsführung ist die Interpretation der Befunde schwierig. Anzuführen ist in diesem Zusammenhang, dass aufgrund der Ergebnisse der WHI (Women's Health Initiative) Studie ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen infolge einer Hormonersatztherapie (HRT) mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen angenommen wird und dass daher vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die

Empfehlung ausgesprochen wurde, die Östrogendosen der HRT weitestgehend zu senken (im Internet unter http://www.bfarm.de/de/vigilanz/am_sicher_asi/index.php?more=asi024.php). Aus diesem Sachverhalt ergibt sich die Frage, ob der Borzusatz zu Nahrungsergänzungsmitteln bei dem genannten Patientenkollektiv, das in Deutschland fünf Millionen Frauen umfasst, durch Erhöhung der Östrogenspiegel das Risiko an Mammakarzinom zu erkranken, steigern könnte.

Denkbar wären auch Interaktionen von Bor mit Östrogen-haltigen oralen Kontrazeptiva. Hierzu wie auch zu der Frage einer Beeinflussung des Menstruationszyklus durch Boraufnahmen liegen keine Untersuchungen vor.

Forschungsbedarf besteht weiterhin bezüglich der Überprüfung empfindlicher reproduktionstoxikologischer Parameter beim Menschen, vor allem im Hinblick auf die männliche Fertilität in Abhängigkeit von Boraufnahmen. Beispielsweise wurde nicht untersucht, ob unter Boreinwirkung Schwangerschaften verspätet eintreten, Konzeptionsverzögerungen erfolgen, die Fehlgeburtsrate steigt oder die Hodenfunktion beeinträchtigt ist. Weiterhin fehlen Spermienanalysen. So könnten geringfügige Einschränkungen der Spermienqualität, für subfertile Männer, einer Risikogruppe, die zum Patientengut reproduktionsmedizinischer Beratungszentren („Kinderwunschsprechstunden“) zählt, signifikant sein. Des Weiteren ergibt sich aus Befunden, nach denen eine Borsupplementierung bei Männern zu erhöhten Östradiol-Plasmawerten führte, Klärungsbedarf.

Die Faktoren, die die Borakkumulations- und Bormobilisationsraten im Knochen beeinflussen, sind ungenügend untersucht.

Bezüglich des Stillens liegen keine Daten vor, die vom Borstatus der Mutter auf den Borgehalt der Muttermilch schließen lassen.

In Anbetracht der unsicheren Datenlage insbesondere zur Gesamtexposition wird aus Vorsorgegründen in Stillzeit und Schwangerschaft von einer Borsupplementierung abgeraten.

Kinder

Für Kinder liegen keine altersspezifischen Angaben zur Boraufnahme mit der Nahrung vor, so dass die Gesamtexposition im Kapitel 3.1.3.2 nur für Schulkinder grob geschätzt werden kann. Unter diesen Voraussetzungen ist ein genauer einzelner Vergleich mit den altersspezifischen zugeordneten UL-Werten (vgl. 3.1.2.2.4) nicht möglich. Die in den Szenarien 1_{SK} bis 5_{SK} errechneten Gesamtexpositionen zeigen aber, dass durch Nahrungsergänzungsmittel mit einer Tagesdosis von 9 mg in jedem Fall für alle Altersstufen die UL-Werte überschritten werden und vermutlich auch in vielen Fällen durch Nahrungsergänzungsmittel mit Tagesdosen von 1-3 mg Bor. Dies trifft insbesondere zu, wenn zusätzliche Zufuhren durch borreiche Kost (Szenario 2_{SK}) oder borreiches Mineralwasser (Szenario 3_{SK}) erfolgen. Da keine ausreichenden Expositionsdaten verfügbar sind und mögliche unerwünschte Effekte durch die Borakkumulation im Knochen auf das Skelettwachstum nicht ausgeschlossen werden können, wird von einer Borsupplementierung bei Kindern auch mit niedrigen Dosen abgeraten.

3.1.4.4 Zusammenfassung und Handlungsrahmen

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der gegenwärtige Kenntnisstand keine Risikoabschätzung in der Qualität erlaubt, wie sie für Stoffe zur Supplementierung in Form von Nahrungsergänzungsmitteln notwendig ist.

Neben Expositionsdaten fehlen insbesondere Untersuchungen von Boreffekten auf empfindliche Fertilitätsparameter beim Mann und auf das endokrine System. Klärungsbedürftig erscheinen diesbezüglich vor allem Hinweise auf eine mögliche Erhöhung von Östradiol-Serumspiegeln bei postmenopausalen Frauen unter Hormonersatztherapie durch Borgaben von 3 mg/Tag sowie zu erhöhten Östradiol-Plasmaspiegeln bei Männern nach Supplementierung mit 10 mg Bor/Tag. Insgesamt lässt sich angesichts ungenügender Kenntnisse für den Menschen über physiologische Funktionen, Wirkmechanismen, toxikologische Wirkungen und Interaktionen von Bor mit verschiedenen körpereigenen und –fremden Stoffen (z. B. Steroiden) nicht einschätzen, welche möglichen unerwünschten Effekte sich im Falle einer Borsupplementation ergeben. Daher wird bis zur Verfügbarkeit ausreichender Daten, von einem Einsatz von Bor in Nahrungsergänzungsmitteln abgeraten. Dies gilt vor allem für Verbrauchergruppen, die eine besondere Empfindlichkeit für mögliche borinduzierte unerwünschte Wirkungen zeigen könnten, nämlich Kinder, Schwangere, Stillende bzw. gestillte Kinder sowie Frauen in der Postmenopause unter Hormonersatztherapie und subfertile Männer.

Abschätzungen der Gesamtexposition unter Zufuhr von Bor mit Nahrungsergänzungsmitteln in Mengen von 1, 3, 9 oder 30 mg/Person/Tag zeigten formal, dass nur mit der Dosis von 1 mg/Person/Tag der Tolerable Upper Intake Level (UL) auch für die „High-Intake“-Gruppen nicht überschritten wird. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass der Mineralstoffzufuhr von Bor

- a) in Mengen ab 3 mg für Bevölkerungsgruppen mit vergleichsweise hoher Boraufnahme aus verschiedenen Quellen und
- b) in Mengen ab 9 mg für alle Bevölkerungsgruppen

aus Nahrungsergänzungsmitteln zwingende Gründe des Gesundheitsschutzes im Sinne von § 54 LFGB (früher § 47a LMBG) entgegenstehen.

Weiterhin ist im Allgemeinen zu empfehlen, dass bei der Risikobetrachtung und Grenzwertableitung für anorganische Borverbindungen in einzelnen Anwendungsbereichen der komplexen Expositionssituation Rechnung getragen wird. So wird die weitgehende Ausschöpfung tolerierbarer Aufnahmemengen durch nur einen von vielen Expositionsbereichen für problematisch gehalten. In dieser Hinsicht wird die Prüfung für notwendig erachtet, in wieweit der vergleichsweise hoch erscheinende spezifische Migrationsgrenzwert (SML (T)) von 6 mg B/kg Lebensmittel für Bedarfsgegenstände aus Kunststoff im Kontakt mit Lebensmitteln (vgl. 3.1.1.3) gesenkt werden kann. Das BfR wird anregen, dass sich das zuständige EFSA-Gremium mit dieser Fragestellung befasst.

Schließlich wird anhand der vorliegenden Risikobetrachtung beispielhaft deutlich, dass in bestimmten Fällen bei der vorgesehenen Höchstmengenableitung für Mineralstoffe über die nach Artikel 5 b) der Richtlinie 2002/46/EG über Nahrungsergänzungsmittel vom 10.06.2002 vorgesehene Expositionsbetrachtung, die nur die Berücksichtigung der Mineralstoffzufuhr aus anderen Ernährungsquellen vorsieht, hinaus gegangen werden muss und der Gesamtheit der Expositionsquellen Rechnung zu tragen ist.

4 Referenzen

1. EFSA, 2004.

Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of boron (Sodium Borate and Boric Acid), (Request No EFSA-Q-2003-018); The EFSA Journal Vol. 80:1-22.

2. Scientific Committee on Food; 2001.
Guidance on submissions for safety evaluation of sources of nutrients or of other ingredients proposed for use in the manufacture of foods; SCF/CS/ADD/NUT/21Final 12 July.
3. Europäisches Arzneibuch; 2002.
Borax, Boric acid, 4th ed.
4. Hager ROM; 2003.
Natriumtetraborat Decahydrat; Springer Verlag, Heidelberg.
5. Kommentar zum DAB 10; Grundlfg. 1991.
Borsäure; B 48 (2.Lfg. 1993), Natriumtetraborat; N 48 (4. Lfg. 1994).
6. WHO; 1998.
Boron; Environmental Health Criteria 204, IPCS.
7. ECETOC; 1995.
Reproductive and general toxicology of some inorganic borates and risks assessment for human beings; Technical Report No. 63.
8. U.S. Environmental Protection Agency; 2004.
Toxicological review of boron and compounds; EPA 635/04/052.
9. WHO; 2004.
Guidelines for drinking-water quality; Vol. 1: 3rd ed.
10. Bundesministerium für Gesundheit; 1995.
Bundesanzeiger vom 23. Mai.
11. Reports of the Scientific Committee for Food; 1998.
Opinion on arsenic, barium, fluoride, boron and manganese in natural mineral waters; Expressed on 13 December 1996, 43rd series.
12. European Commission; 2005.
Synoptic Document; SANCO D3/AS D(2005) .
13. Food Standards Agency; 2002.
Investigation of the significant factors in elemental migration from glass in contact with food; Project A03029.
14. Expert Group on Vitamins and Minerals; August 2002.
Revised review of boron; EVM/99/23/P.REVISED AUG2002.
15. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine; 2001.
Dietary Reference Intakes; National Academy Press.
16. WHO; 1996.
Trace elements in human nutrition and health.
17. Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain; 2005.

- Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request of the commission related to concentration limits for boron and fluoride in natural mineral waters; The EFSA Journal, Vol. 237:1-8.
18. European Commission, European Chemicals Bureau; 2000.
Iuclid Dataset: boric acid.
 19. European Commission, European Chemicals Bureau; 2000.
Iuclid Dataset: disodium tetraborate.
 20. Aurand K, Lange-Asschenfeldt H, Hässelbarth U, Steuer W; 1991.
Die Trinkwasserverordnung, 3. Auflage, Erich Schmidt Verlag.
 21. Grohmann A, Hässelbarth U, Schwerdtfeger W; 2003.
Die Trinkwasserverordnung, 4. Auflage; Erich Schmidt Verlag.
 22. Moore JA, Expert Scientific Committee; 1997.
An assessment of boric acid and borax using the iehr evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents; Reproductive Toxicology, Vol. 11, No. 1: 123-160.
 23. Expert Group on Vitamins and Minerals; 2003.
Safe upper levels for vitamins and minerals; Food Standards Agency.
 24. Graffmann G, Kuzel P, Nösler H, Nonnenmacher G; 1974.
Spurenbestimmung von Bor in Oberflächengewässern und Trinkwässern; Chemiker-Zeitung, 98. Jahrgang, Nr. 10: 499-504.
 25. Deutsche Forschungsgemeinschaft; 2005.
MAK- und BAT-Werte-Liste; Wiley-VCH Verlag.
 26. Ärzte Zeitung; 02.09.2005.
Bessere Noten durch Trinken im Unterricht?
 27. Deutsche Gesellschaft für Ernährung; 2000.
Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr; 1. Auflage, Umschau/Braus Verlag.
 28. Dusemund B; 1987.
Freisetzung und In-vitro-Hautpermeation von Borsäure aus einer Salbe; Arzneim.-Forsch./Drug Res., Vol. 37 (II).10:1197 - 1201.
 29. Martindale; 2005.
The complete drug reference; Thirty-fourth edition, Parmaceutical Press.
 30. Price CJ, Strong PL, Marr MC, Myers CB, Murray FJ; 1996.
Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation; Fundam. Appl. Toxicol., Vol. 32: 179 - 193.
 31. Heindel JJ, Price CJ, Field EA, Marr MC, Meyers CB, Morrissey RE, Schwetz BA; 1992.
Developmental toxicity of boric acid in mice and rats; Fundam. Appl. Toxicol., Vol.18: 266 - 277.

32. Price CJ, Marr MC, Myeos CB, Seely JC, Heindel JJ, Schwetz BA; 1996.
The developmental toxicity of boric acid in rabbits; *Fundam. Appl. Toxicol.*, Vol. 34: 176 - 187.
33. Weir RJ, Fisher RS; 1972.
Toxicologic studies on borax and boric acid; *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, Vol. 23: 351 - 364.
34. Ku WW, Chapin RE, Wine RN, Gladen BC; 1993.
Testicular toxicity of boric acid (BA): Relationship of dose to lesion development and recovery in the F344 rat; *Reprod. Toxicol.*, Vol.7: 305 - 319.
35. Fail PA, George JD, Grizzle TB, Heindel JJ, Chapin RE; 1990.
Final report on the reproductive toxicity of boric acid (CAS No. 10043-35-3) in CD-1 Swiss mice; Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP Report No. 90 – 105).
36. Fail PA, George JD, Seely JC, Grizzle TB, Heindel JJ; 1991.
Reproductive toxicity of boric acid in Swiss (CD-1) mice: Assessment using the continuous breeding protocol; *Fundam. Appl. Toxicol.*, Vol. E 17: 225 - 239.
37. Nielsen FH, Gallagher SK, Johnson LK, Nielsen EJ; 1992.
Boran enhances and mimics some effects of estrogen therapy in postmenopausal women; *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, Vol. 5: 237 - 246.
38. Human & Environmental Risk Assessment on ingredients of European household cleaning products – HERA; August 2002.
Perboric acid, sodium salt, mono and tetrahydrate, CAS NO.: 11138-47-9, (10332-33-9, 10486-00-7).
39. Nielsen FH, Penland JG; 1999.
Boron supplementation of peri-menopausal women affects boron metabolism and indices associated with macromineral metabolism, hormonal status and immune function; *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, Vol. 12: 251-261.
40. Beattie JH, Peace HS; 1993.
The influence of a low-boron diet and boron supplementation on bone, major mineral and sex steroid metabolism in postmenopausal women; *British Journal of Nutrition*, Vol. 69: 871-884.
41. CSTEE; 2004.
Opinion on the results of the risk assessment of sodium perborate Human Health part C7/GF/csteeop/NaPerborate/hh/ 280504 D(04)
42. Scientific Committee on Food; 2001.
Opinion on the 13th additional list of monomers and additives for food contact materials CS/PM/GEN/M85 Final, 31 May 2001