

Ausgabe: Januar 2006**zuletzt geändert und ergänzt: März 2007**

Stand: November 2006

Borsäure und Natriumborate

AGW-Vorschlag:	0,5 mg Bor/m ³
Borsäure	2,6 mg /m ³
Natriumtetraborat, wasserfrei	2,1 mg /m ³
Natriumtetraborat-Pentahydrat	3 mg /m ³
Natriumtetraborat-Dekahydrat	4 mg /m ³
Hinweis auf Reproduktionstoxizität: Y,	bei Einhaltung des AGW und des Kurzzeitwerts keine Reproduktionstoxizität (E, F) zu erwarten
Kurzzeitwert	Überschreitungskategorie I, Überschreitungsfaktor 2

Stoffcharakterisierung

a) Borsäure

Synonyme:	Orthoborsäure, Trihydroxybor
Summenformel:	B(OH) ₃
Molekulargewicht:	61,83 g/Mol
CAS-Nr.:	10043-35-3
Schmelzpunkt:	169 ± 1 °C
Siedepunkt:	300 °C
Dampfdruck:	vernachlässigbar gering, flüchtig mit Wasserdampf
Löslichkeit:	Wasser (0 °C) 19,5 g/l (20 °C) 39,9 g/l (30 °C) 63,5 g/l (100 °C) 276 g/l
Säurestärke (pKa):	9,15
Umrechnung:	Dosis an Borsäure x 0,175 = Dosis an Bor

b) Boroxid

Synonyme:	Dibortrioxid, Bortrioxid, Boranhydrid
Summenformel:	B_2O_3
Molekulargewicht:	69,62 g/Mol
CAS-Nr.:	1303-86-2
Schmelzpunkt:	450 °C
Siedepunkt:	k.A. °C
Dampfdruck:	k.A.
Löslichkeit:	k.A., in Wasser rasche Hydrolyse zu Borsäure
Umrechnung:	Dosis an Boroxid x 0,31 = Dosis an Bor

c) Natriumtetraborate

Synonyme:	Natriumtetraborat-Dekahydrat:	Borax, Natriumborat
	Natriumtetraborat-Pentahydrat:	Natriumsalz Borsäurepentaborat
	wasserfreies Natriumtetraborat:	Natriumsalz Borsäure Borax, dehydriert

Summenformel:	$Na_2B_4O_7 \cdot 10 H_2O$ (Natriumtetraborat-Dekahydrat) $Na_2B_4O_7 \cdot 5 H_2O$ (Natriumtetraborat-Pentahydrat) ^{1, 2} $Na_2B_4O_7$ (wasserfreies Natriumtetraborat)
Molekulargewicht:	381,37 g/mol (Natriumtetraborat-Dekahydrat) 291,40 g/mol (Natriumtetraborat-Pentahydrat) 201,27 g/mol (wasserfreies Natriumtetraborat)
CAS-Nr.:	1303-96-4 (Natriumtetraborat-Dekahydrat) 12179-04-3 (Natriumtetraborat-Pentahydrat) 1330-43-4 (wasserfreies Natriumtetraborat)
Schmelzpunkt:	$169 \pm 1^\circ C$

1 Die exakte Zusammensetzung der Verbindung ist $Na_2B_4O_7 \cdot 4,67 H_2O$ (Smith und Ascherl, 1999).

2 Der Wassergehalt von Natriumboraten, die der Luft ausgesetzt sind, verändert sich in Abhängigkeit von dem Wasserdampfgehalt und der Temperatur der Umgebungsluft. Borax gibt leicht Kristallwasser ab, während wasserfreies Na-tetraborat an der Luft leicht Wasser aufnimmt. Letzteres gilt auch für Borsäureanhydrid B_2O_3 , das rasch in Borsäure übergeht. Hingegen ist Na-tetraborat-Pentahydrat gegenüber Dehydratation in trockener Luft sowie gegenüber Hydratation in feuchter Luft bei Raumtemperatur weitgehend stabil. (Smith und Ascherl, 1999).

Siedepunkt:	300 °C
Dampfdruck:	vernachlässigbar gering, flüchtig mit Wasserdampf
Löslichkeit:	Wasser (20 °C) 47,1 g/l (Na-tetraborat-Dekahydrat) (25 °C) 59,2 g/l (Na-tetraborat-Dekahydrat)
Umrechnung:	Dosis Borax x 0,113 = Dosis Bor Dosis Na-tetraborat-Pentahydrat x 0,15 = Dosis Bor Dosis wasserfreies Na-tetraborat x 0,215 = Dosis Bor

Allgemeiner Wirkcharakter

Borsäure und Natriumtetraborate sind bei Raumtemperatur fest. Exposition besteht vor allem gegenüber staubförmig und als Aerosol auftretender Substanz. Für die toxikologische Bewertung sind zum einen lokale Reizerscheinungen in Atemtrakt und Augen, die in Studien am Arbeitsplatz beobachtet wurden, zu bewerten, zum anderen reproduktionstoxische Wirkungen, die in Tierversuchen festgestellt wurden.

Borsäure und ihre Derivate wirken fruchtschädigend und können die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen. Aufgrund der jüngsten Einschätzung der Befunde zu fortpflanzungs- und fruchtschädigenden Effekten von Borsäure durch den zuständigen Expertenausschuss der EU ist davon auszugehen, dass Borsäure und Borate in naher Zukunft gemäß der EU-Direktive 67/548/EEC als CMR-Stoff gekennzeichnet werden müssen (Reproduktionstoxisch_{E,F}, Kategorie 2).

Nach dem Stand der ARW-Methodik ist derzeit eine AGW-Ableitung für fortpflanzungsschädigende (d.h. fruchtschädigende und/oder Fruchtbarkeitsschädigende) Stoffe nicht vorgesehen.

Aufgrund der toxikologischen Daten kann jedoch für die fruchtschädigenden und Fruchtbarkeitsschädigenden Effekte von Borsäure und Boraten von einer Wirkungsschwelle ausgegangen werden. Es erscheint daher vertretbar, die Exposition dann zu tolerieren, wenn diese Wirkschwelle sicher eingehalten bzw. unterschritten wird.

Toxikokinetik

Erfahrungen am Menschen

Beschäftigte der Boraxverarbeitung (mit Exposition gegenüber Stäuben von wasserfreiem Na-tetraborat sowie Penta- und Dekahydrat) wiesen im Blut und Urin nach Schichtende höhere Borgehalte als bei Schichtbeginn auf (Culver et al., 1994). Die Untersuchung zeigt, dass Borsäureverbindungen bei inhalativer Exposition resorbiert werden. Es ist aber unklar, welcher Anteil dabei über den Atemtrakt selbst aufgenommen wurde.

Die Autoren diskutieren, dass wegen der Größe der Staubpartikel (mittlere Partikelgröße zwischen 16,8 und 20,7 μm) möglicherweise ein erheblicher Anteil im oberen Atemtrakt deponiert und schließlich oral aufgenommen wurde.

Die Aufnahme von Borsäure durch die intakte Haut ist gering. In Untersuchungen mit wässrigen Lösungen von Borsäure (5 %), Borax (5 %) und Natriumoctaborat-Tetrahydrat (10 %) wurden weniger als 0,5 % der dermal aufgetragenen Menge perkutan resorbiert (Wester et al., 1998). Während eine durch Natriumdodecylsulfat (SDS) hervorgerufene leichte Hautreizung in dieser Untersuchung keinen Einfluss auf die dermale Resorption hatte, kann die Resorption, insbesondere aus wässrigen Lösungen, bei stärker geschädigter Haut (Psoriasis, Ekzeme, Urtikaria) deutlich erhöht sein (US EPA, 2004b).

Über den Magen-Darm-Trakt werden Borsäure und lösliche Borate rasch und nahezu vollständig aufgenommen. Nach Verschlucken von wässrigen Lösungen erfolgt die Aufnahme von Borsäure in den Körper schneller als nach Zufuhr in Form von Wasser-Öl-Emulsionen. Aus der Ausscheidung von Bor im Urin ergibt sich, dass nach oraler Aufnahme borathaltige Getränke oder Borsäure über 90 % absorbiert wurden (US EPA, 2004b).

Die natürliche, d.h. auf die Aufnahme von Bor mit der Nahrung und dem Trinkwasser zurückgehende Borkonzentration im Körper liegt bei $<1 \mu\text{g/ml}$ im Blutplasma, $<3 \mu\text{g/ml}$ im Urin und $<8 \mu\text{g/ml}$ in Geweben (Greim, 1996). Es liegen Hinweise darauf vor, dass Borverbindungen bei höheren tierischen Organismen einschließlich dem Menschen eine physiologische Bedeutung als essentielles Spurenelement haben (PoM et al., 2001; US EPA, 2004b).

Bor-Sauerstoffbindungen sind sehr stabil und werden im menschlichen oder tierischen Organismus nicht gespalten, Borsäure bzw. Borat werden daher metabolisch unverändert ausgeschieden. Die Ausscheidung von Borsäure erfolgt zum weit überwiegenden Teil (über 90 %) über die Nieren. In experimentellen Studien wurden etwa 50 % der oral verabreichten Dosis binnen 12 Stunden und 67 % binnen 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Bei bestehender Nierenschädigung kann die Elimination verzögert sein, so dass sich Borsäure dann im Körper, insbesondere Gehirn, Nieren und Leber, anreichern kann (Greim, 1996; US EPA, 2004b).

In einer Untersuchung an sieben männlichen Freiwilligen wurde die renale Clearance von Bor nach intravenöser Verabreichung von Borsäure (570-620 mg Borsäure) und bei normaler oraler Zufuhr von Bor mit der Nahrung bestimmt. Der Gehalt von Bor in Blut und Urin wurde über einen Zeitraum von 12 Stunden verfolgt. Die renale Clearance nach Verabreichung von Borsäure betrug im Mittel $60,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; bei alleiniger Borzufuhr mit der Nahrung ergaben sich mittlere Werte von $39,4\text{-}42,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (US EPA, 2004b).

In einer weiteren Untersuchung wurde die renale Clearance von Bor (natürliche Zufuhr mit der Nahrung) bei 16 schwangeren (2. Trimenon) und 15 nicht schwangeren Freiwilligen untersucht. Die Clearance wurde aus Borgehalt im Blut und der Borausscheidung im Urin in den ersten 2 Stunden nach Beginn der Untersuchung bestimmt. Die renale Clearance bei Schwangeren war mit $68,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($1,3 \text{ ml/min/kg}$) höher als bei Nichtschwangeren ($54,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $0,8 \text{ ml/min/kg}$) (Pahl et al., 2001). Eine Betrachtung der

Einzelwerte in der Gruppe der Schwangeren zeigte deutliche Unterschiede in der Clearance zwischen den einzelnen Personen (Bereich 0,25-2,03 ml/min/kg) (US EPA, 2004b).

Tierexperimentelle Befunde

Nach inhalativer Exposition gegenüber Boroxid (durchschnittlich 77 mg/m³) war der Borgehalt im Urin exponierter Ratten signifikant höher als bei Kontrolltieren. Auch diese Befunde belegen, dass die inhalative Exposition zu einer erhöhten Boraufnahme und -ausscheidung führt, schließen aber nicht aus, dass ein Teil des Bors nach mukoziliärer Clearance aus dem Atem- in den Gastrointestinaltrakt gelangte und dort aufgenommen wurde.

Durch die intakte Haut wird Borsäure praktisch nicht aufgenommen. Nach Vorschädigung der Haut wird Borsäure hingegen rasch in erheblichem Ausmaß dermal resorbiert (US EPA, 2004b).

Nach oraler Zufuhr werden Borsäure bzw. Borate aus dem Magen-Darm-Trakt rasch und praktisch vollständig aufgenommen. Mit zunehmender Boraufnahme nimmt der Borgehalt im Blut zu. Daten zum Borgehalt im Blut bei Ratten und Menschen in Abhängigkeit von der oral zugeführten Dosis sind in Abbildung 1 zusammengestellt. Dabei ist zu beachten, dass die Daten wegen unterschiedlicher methodischer Randbedingungen in den ausgewerteten Studien (z. B. Unterschiede hinsichtlich Expositionsdauer, analytischen Bestimmungen, Abschätzung der oralen Zufuhr) nur eingeschränkt für einen Interspeziesvergleich herangezogen werden können. Sie weisen jedoch auf eine ähnliche Kinetik bei Ratten und Menschen hin, wobei der Borgehalt im Blut bei Menschen bei gleicher Zufuhr etwa doppelt so hoch wie bei Ratten zu sein scheint.

Im Körper liegen Borsäure und Borate weitgehend in Form undissoziierter Borsäure vor, die mit Biomolekülen wie z.B. Zuckern oder Aminosäuren reversibel Komplexe bilden kann. Borsäure weist eine homogene Verteilung mit vergleichbaren Konzentrationen in allen Organen auf, mit Ausnahme des Fettgewebes, in dem niedrigere Gehalte (20 % des Gehalts im Plasma) gefunden wurden, und der Knochen, in denen nach längerer experimenteller Verabreichung höherer Dosen etwa 2-3fach höhere Gehalte als in anderen Organen und Geweben gefunden wurden (US EPA, 2004b). Borverbindungen sind plazentagängig (Anon., 2004b). In Untersuchungen an Nutztieren (Kühen) wurde festgestellt, dass Borsäure in die Muttermilch übergeht (Anon., 2001).

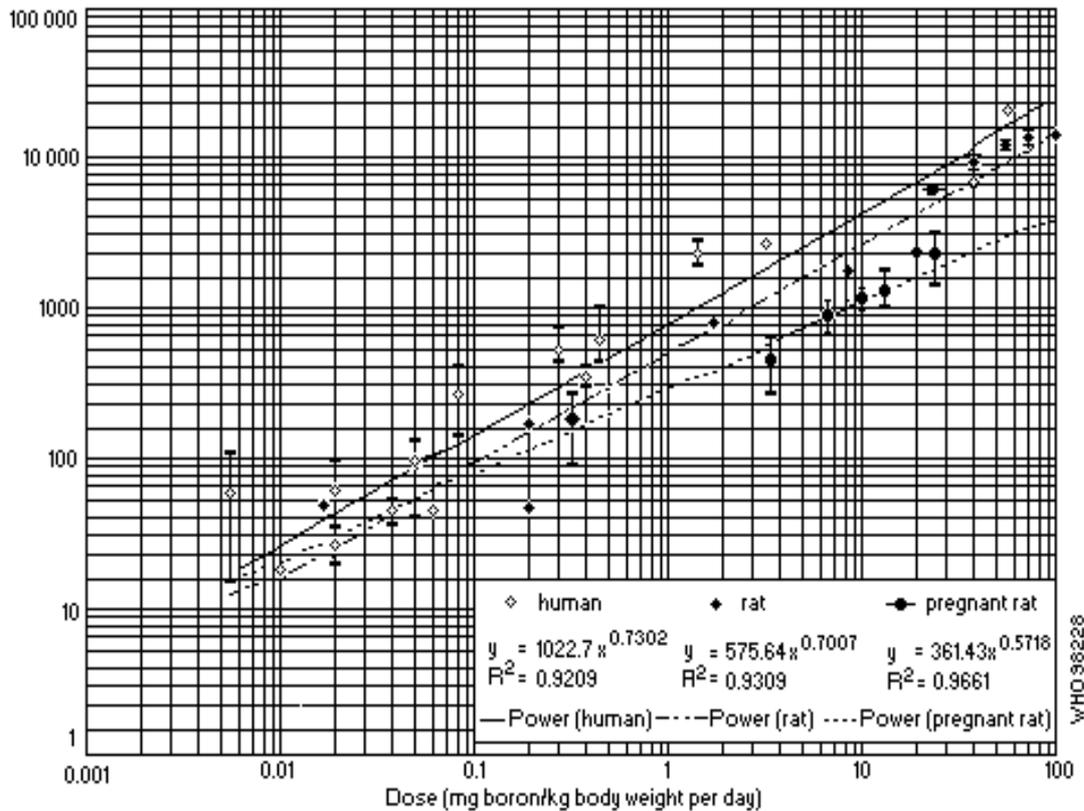


Abbildung 1: Borgehalt im Blut (ng/ml) von Mensch und Ratte in Abhängigkeit von der oral zugeführten Körperdosis (Grafik aus WHO, 1998).

Die Halbwertszeit für die Elimination von Borsäure aus dem Blut liegt bei Ratten im Bereich von drei bis vier Stunden. Wie beim Menschen wird Borsäure nahezu ausschließlich renal eliminiert. Bezogen auf das Körpergewicht ist die renale Clearance von Borsäure mit 3,6 ml/min/kg bei Ratten um etwa das Drei- bis Vierfache höher als beim Menschen (US EPA, 2004b; Usuda et al., 1998). Dabei konnten zwischen der Clearance bei trächtigen Ratten (3,3 ml/min/kg) und nicht trächtigen Ratten (3,1 ml/min/kg) keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Vaziri et al., 2001).

Erfahrungen am Menschen

Akute Toxizität

Inhalativ

In einer Studie an 12 gesunden männlichen Freiwilligen wurden Reizungen und damit zusammenhängende Reaktionen infolge einer Exposition gegenüber staubförmigem **Natriumtetraborat-Pentahydrat** untersucht (Cain et al., 2004). Die Probanden wurden bei leichter körperlicher Belastung (60 W) 20 min gegenüber analytisch überprüften Konzentrationen von 5, 10, 20, 30 oder 40 mg/m³ (0,75; 1,5; 3; 4,5; 6 mg Bor/m³; MMAD 7,11 µm) exponiert. Erfasst wurden nasaler Atemwiderstand, nasale Sekretion, Minutenvolumen, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung des Blutes, mukoziliärer Transportzeit sowie das Ausmaß der

empfundene Reizung im Vergleich zum gewählten Standard (stechende Reizwirkung verschiedener Konzentrationen von Kohlenstoffdioxid). Die Probanden gaben eine von der Einwirkungszeit abhängende Reizung an, vor allem in der Nase, aber auch im Rachen, jedoch nur wenig in den Augen. Die Zunahme der Reizung mit der Zeit wird von den Autoren auf die Anreicherung des Staubs in den oberen Atemwegen zurückgeführt. Die Einschätzungen der Reizwirkung auf Nase und Augen lagen bei 10 mg/m^3 , auf den Rachen ab 5 mg/m^3 über dem Niveau der Kontrollen. Von den gemessenen Parametern war die Höhe der nasalen Sekretion mit der empfundenen Reizung assoziiert. Bei $10 \text{ mg Na-Borat-Pentahydrat/m}^3$ ($1,5 \text{ mg B/m}^3$) war die Sekretion signifikant erhöht, nicht aber bei 5 mg/m^3 ($0,75 \text{ mg B/m}^3$). Bezogen auf die Massenkonzentration war die Reizwirkung des basischen Natriumborats geringer als die des in derselben Untersuchung gemessenen stark basischen Calciumoxids, aber größer als die des neutral reagierenden Calciumsulfats.

In einer weiteren, noch unveröffentlichten Studie (Cain et al., 2005) verglichen die Autoren die chemesthetische Wirkung von Borsäure bei $2,5;5$ und 10 mg/m^3 mit derjenigen von Calciumoxid ($2,5 \text{ mg/m}^3$) und von Na-Borat-Pentahydrat (10 mg/m^3), indem 12 gesunde freiwillige Probanden gegenüber den Verbindungen exponiert wurden. Wiederum wurde das Ausmaß der Reizung nach einmaliger Exposition (47 Minuten, leichte Aktivität) mit derjenigen von Kohlenstoffdioxid verglichen und die empfundene Reizung auf Augen, Nase und Rachen erfasst. Die Autoren berichten bei Borsäure (10 mg/m^3) eine ähnlich deutliche empfundene Reizwirkung wie bei $10 \text{ mg Na-Borat-Pentahydrat/m}^3$ (nur geringfügig und nicht signifikant leichtere Effektstärke) und beschreiben eine flache Dosis/Wirkungskurve, d.h., die niedrigeren Konzentrationen ($2,5$ und 5 mg/m^3) führten zu nur wenig reduzierter Wirkung, wobei insgesamt die Wirkung als leicht beschrieben wird.

In Studien am Arbeitsplatz mit mehrjähriger beruflicher Exposition gegenüber Borsäure oder Boraten beobachtete akute Wirkungen werden unten (Erfahrungen am Menschen, wiederholte Exposition) berichtet.

oral

Borsäure ist nach einmaliger oraler Verabreichung in höheren Dosen wenig giftig. Nach oraler Aufnahme können als Symptome Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall, wobei Stuhl und Mageninhalt blaugrün verfärbt sein können, auftreten. Nach Aufnahme über die Haut kann es zu fleckenartigen Hautrötungen, ähnlich denen bei allergischen Reaktionen oder Scharlach, kommen, die zunächst am Kopf, Hals und Gesäß und besonders ausgeprägt auf den Handinnenflächen und den Fußsohlen auftreten. Durch Wirkung auf das Zentralnervensystem können Wirkungen wie Verwirrungszustände, Kopfschmerzen und Krämpfe bis zu Koma und Tod hervorgerufen werden. Durch Schädigung der Nieren kommt es zu einer Verringerung und ggf. zum völligen Versiegen der Urinproduktion (Greim, 1996). Die niedrigste berichtete tödliche Dosis für den Menschen nach oraler Aufnahme beträgt $640 \text{ mg Borsäure/kg Körpergewicht}$; nach Aufnahme von $5-20 \text{ g Borsäure}$ wurden tödliche Vergiftungen bei Erwachsenen berichtet (WHO, 1998).

dermal

Borsäure ist eine äußerst schwache Säure; sie bewirkt nur mäßige Reizungen von Haut und Schleimhäuten; an der Augenbindehaut wurden Reizungserscheinungen beobachtet.

Wiederholte Exposition (subakute und subchronische Toxizität)

Inhalativ

Es liegen Untersuchungen zu Wirkungen von borsäure- und natriumborathaltigen Stäuben bei mehrjähriger Exposition am Arbeitsplatz vor. Im Vordergrund stehen dabei akute oder kurzfristige reizende Wirkungen auf Augen und Atemwege.

In einer älteren Untersuchung klagten die Beschäftigten in einem Betrieb, in dem **Borax** gewonnen wurde, über Nasenreizung und –bluten, Kurzatmigkeit, Husten und Dermatitis. Angaben zur Konzentration an Borax in Luft liegen nicht vor, doch war die Staubkonzentration so hoch, dass sie die normale Sicht beeinträchtigte. Eine daraufhin durchgeführte Querschnittstudie erbrachte Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Atemwegsproblemen und der Exposition gegenüber wasserfreiem Natriumborata Staub in einer Gruppe von 82 Arbeitern, die mindestens ein Jahr in der Calciniierung und Schmelze beschäftigt waren, im Vergleich zu 547 niemals dort Beschäftigten (US EPA, 2004a).

Weitere Untersuchungen wurden von Garabrant (1984; 1985) durchgeführt. Garabrant et al. (1985) führten eine Querschnittstudie in einer Gruppe von 629 Arbeitern durch, die mindestens 5 Jahre in dem Betrieb gearbeitet hatten und zum Zeitpunkt der Untersuchung in hoch mit **Borax** belasteten Bereichen tätig waren. Über die gegenwärtige Exposition lagen nur wenige Daten vor, und Angaben zu Symptomen stützen sich auch auf Angaben der Betroffenen zu früheren Ereignissen. Die Konzentration an atembarem Staub ($\leq 5 \mu\text{m}$) wurde in „personal samplings“ gravimetrisch bestimmt und als Borax angegeben³. Berichtete Symptome wurden mit vier Konzentrationsklassen von Borax in Luft (1,1; 4,0; 8,4 und 14,6 mg/m³) für rasch auftretende Wirkungen und mit drei Klassen (0,9; 4,5; 14,6 mg/m³) für verzögert auftretende Wirkungen in Beziehung gesetzt. Signifikante Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen wurden (mit abnehmender Häufigkeit der Symptome) beobachtet für: Trockenheit von Mund, Nase und Rachen; Augenreizung; trockenen Husten; Nasenbluten; Halsschmerzen; Husten mit Auswurf; Kurzatmigkeit und Engegefühl in der Brust. Die Häufigkeit dieser Symptome in der höchst exponierten Gruppe lag zwischen 33 % und 5 %. Das einzige Symptom, das von über 5 % der Arbeiter berichtet wurde, die Konzentrationen von 4,0 mg/m³ ausgesetzt waren, bestand in Augenreizung. Bei 1,1 mg/m³ trat kein Symptom bei mehr als 5 % der Arbeiter auf. Röntgenuntersuchungen des Brustkorbs und Untersuchungen der Lungenfunktion ließen keine Veränderungen erkennen. Die Autoren schlossen, dass Boraxstäube in Konzentrationen von $\geq 4,5 \text{ mg/m}^3$ Atemwegsreizungen und chronische Bronchitis (jedoch ohne Beeinträchtigung der Lungenfunktion) verursachen (US EPA, 2004a; WHO, 1998). Die Konzentration von 1,1 mg/m³ entspricht unter Berücksichtigung der

³ Borax (Na-tetraborat-Dekahydrat) geht unter experimentellen Bedingungen bei Raumtemperatur und 40 % Luftfeuchtigkeit rasch (in weniger als 4 Stunden) unter Wasserabgabe in Borate mit einem Wassergehalt entsprechend der Zusammensetzung Na-tetraborat-Pentahydrat über (Smith und Ascherl, 1999).

Dehydratation von Borax zu wasserärmeren Na-tetraboraten einem NOAEL von 0,17 mg Bor/m³ aus dieser Studie von Garabrant et al..

Die Studie wurde in ihrer quantitativen Aussage kritisiert, da mit der gewählten Sammelmethode eine Unterschätzung der Exposition mit Boraxstäuben verbunden gewesen sei. Außerdem sei die Wirkung möglicherweise (auch) durch andere Stäube bedingt gewesen. Die Reizwirkung der Stäube der Mojave Wüste (Standort der Anlage, in der die Untersuchungen stattgefunden habe) sei nicht erfasst worden und der entsprechende Staubanteil betrage 30 bis 60% der bei der Probenahme von Garabrant et al. erfassten Partikel. Diese Partikel wurden als Boraxstäube gewertet, obwohl die gravimetrisch erfassten Staubbiederschläge durch Garabrant et al. nicht differenziert ausgewertet wurden (persönliche Stellungnahme von Dr. Culver, University of California, an UAI, November 2006).

Eine Teilgruppe von Arbeitern mit Exposition gegenüber **Borsäure** und **Boroxid** wurde von Garabrant et al. (1984) untersucht. Die über einen Zeitraum von drei Jahren erhobenen Messungen ergaben eine mittlere Konzentration an atembarem Bor -/Boroxidstaub von 4,1 mg/m³ (Bereich 1,2-8,5 mg/m³, Partikel ≤ 5 µm Durchmesser)⁴. Diese Gruppe von 113 Arbeitern, die mindestens eine Tätigkeit mit Borsäure- oder Boroxidexposition ausgeübt hatten, wurde mit einer Gruppe von 214 Arbeitern verglichen, die niemals einer solchen Exposition ausgesetzt waren, jedoch zumindest einmal eine Tätigkeit ausgeübt hatten, bei der sie einer niedrigen bis minimalen Boraxbelastung ausgesetzt waren. Bei den gegenüber Borsäure-/Boroxid Exponierten traten signifikant häufiger Augenreizung (12,4 % vs. 2,8 %), Trockenheit von Mund, Nase und Rachen (10,6/1,9 %), Halsschmerzen (5,3/0,5 %) und Husten mit Auswurf (4,4/0 %) auf. Hinsichtlich der Häufigkeit von trockenem Husten, Kurzatmigkeit, Engegefühl Brustschmerzen und Nasenbluten bestanden keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Eine gleichzeitige Exposition gegenüber Borax kann nicht ausgeschlossen werden. Es wurden nur 8 Proben gezogen. Mögliche höhere Expositionen sind nicht ausgeschlossen. Die Aussage, dass bei der Kontrollgruppe keinerlei Husten („productive cough“) berichtet wurde, obwohl 43% Raucher darin enthalten waren, könnte auf einen Berichts-bias weisen.

In einer weiteren Studie wurden akute Reizungen sowie chronische Veränderungen der Lungenfunktion bei Arbeitern aus Boraxminen und -verarbeitungsbetrieben untersucht (Hu et al., 1992; Wegman et al., 1994). Akute Wirkungen wurden bei 79 gegenüber **Natriumboraten** (wasserfrei, Pentahydrat, Dekahydrat) exponierten Beschäftigten und 29 nicht regelhaft exponierten untersucht. Die mit Personenmonitoren (MINIRAM) erfassten, gravimetrisch ermittelten Staubbelastungen der Exponierten lagen zwischen im 6-h-Tagesmittel bei 5,72 mg/m³ Gesamtstaub (0,44 mg/m³ Bor), wobei 79 % über 1 mg/m³ und die meisten zwischen 1 und 10 mg/m³ ausgesetzt waren.

4 Da Boroxid an feuchter Luft rasch Wasser unter Bildung von Borsäure (und langsamer z.T. noch stärker wasserhaltiger Hydrate) aufnimmt (Smith und Ascherl, 1999), gehen wir vereinfachend davon aus, dass in der Atemluft im Wesentlichen Borsäure vorliegt. Mit dieser Annahme entspricht die angegebene Konzentration von 4,1 mg/m³ einer Konzentration von 0,7 mg Bor/m³.

An insgesamt 68 % der Personentage überschritt die Kurzzeitbelastung über 15 Minuten 10 mg/m³. Im Vergleich zur Kontrollgruppe traten bei den Exponierten Reizungen von Nase (RR 8,8), Augen (RR 5,2) und Rachen (RR 2,9) sowie außer Atem sein (RR 7,1) und Husten (RR 1,7) häufiger auf. Bei einer Auswertung nach Höhe der Tagesmittelwerte (< 1; 1-4; 5-9; 10-14; > 15 mg/m³) zeigten sich für alle genannten Symptome außer Augenreizung signifikante Konzentrations-Wirkungs-Trends. Wurde jeder Tag in 15-Minuten-Intervalle aufgeteilt, so nahm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Reizungen vom niedrigsten Dezil (< 0,084 mg/m³) zum höchsten Dezil (> 10 mg/m³) um das Zehnfache (von 0,01 auf 0,11) zu. Personen, die mehrere Symptome angaben, waren deutlich höher (11,2 mg/m³) exponiert als solche, die nur ein Symptom angaben (3,7 mg/m³). 91 % der Beschwerden wurden von den Betroffenen auf einer 10stufigen Skala mit maximal „3“ („moderate“) eingestuft. Die Wahrscheinlichkeit von Nasenreizungen nach der Bewertung von Wegman et al. (1994) ist in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit einer Reizwirkung auf Basis des 6-Stunden Mittelwerts (mg/m³) in der Studie von Wegman et al., 1994

Symptom	Staubkonzentration (Natriumborate in mg/m ³)					Korrelationskoeffizient
	<1	1-4	5-9	10-14	15	
Nasenreizung, Anzahl der Ereignisse (Personenstunden f. exponierte Personen)	5(877)	10(765)	21(266)	24(120)	18(158)	
Wahrscheinlichkeit	0,01	0,01	0,08	0,2	0,11	0,859

In einer Regressionsanalyse wurde die Risikoerhöhung für Reizwirkungen im oberen Atemtrakt als *Odds Ratio* bei Exposition gegenüber Boraxstäuben den Viertelstundenmittelwerten zugeordnet. Dabei ergaben sich signifikante Risikoerhöhungen, wie in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Hu et al., 1992).

Tabelle 2: Odds ratio aus logistischer Regressionsanalyse für irgendein Reizsymptom, geschichtet nach Viertelstundenmittelwerten, entsprechend der Studie von Hu et al., 1992

Expositionshöhe (Natriumborate in mg/m ³)	OR	95% CI
<1	1,0	-
1-4	2,6	1,8-3,7
5-9	5,6	3,6-8,6
10-14	11,6	7,1-18,9
≥15	15,1	10,2-22,2

Unterschiede zwischen den einzelnen Natriumboraten unterschiedlichen Wassergehalts konnten in dieser Untersuchung nicht festgestellt werden (Wegman et al., 1994).

Die Autoren (Wegman et al., 1994) leiten aus ihren Befunden ab, dass Reizerscheinungen bei einer täglichen Exposition gegenüber 1 mg/m³ (Natriumborate) etwa einmal pro Woche auftreten, während bei Tageswerten von 10 mg/m³ mehr als eine „moderate“ Reizung pro Tag unwahrscheinlich sei. Auf diesem Hintergrund und der berichteten nur leichten Effektstärke im Bereich zwischen 1-4 mg/m³ wird ein NOAEL von 1-2 mg/m³ auf Basis dieser Studie angenommen.

In einer Analyse durch Culver (persönliche Mitteilung an UAIII, November 2006) wurden die Messwerte von Wegman et al. einer anderen Analyseverfahren gegenübergestellt, bei der die Menge einatembare Partikel angemessener berücksichtigt wurde. Es handelte sich um einen „inhalable particulate mass“-Sammler (IOM). Die beiden Verfahren (MINIRAM) wurden in Beziehung gesetzt, um eine Umrechnung zu ermöglichen (Culver et al., 1994). Daraus leitet Culver ab, dass die Werte von Wegman et al. um den Faktor 1,76 erhöht werden müssten, um analog modernen Messverfahren ausgewertet werden zu können.

Auf diesem Hintergrund wird auf Basis der Studie von Wegman et al. (1994) ein korrigierter NOAEL von 3 mg/m³ (Natriumborate) abgeleitet.

In derselben Studie (Wegman et al., 1994) wurden auch langfristige Veränderungen betrachtet. Dazu wurde 7 Jahre nach ihrer ersten Untersuchung in der Studie von Garabrant (1985) die Lungenfunktion von 303 Beschäftigten (von ursprünglich 629) erneut untersucht. Die kumulative Boratexposition in den Jahren 1981-1988 (für weiter zurück liegende Jahre waren zu wenig Daten vorhanden) war nicht mit einer Veränderung der Lungenfunktion korreliert.

An den von Wegman et al. (1994) beschriebenen Arbeitsplätzen mit Exposition gegenüber **Natriumborat** wurde weiterhin untersucht, welche Zusammenhänge zwischen der Exposition und dem Gehalt an Bor in Blut und Urin bei den exponierten Arbeitern bestehen (Culver et al., 1994). Dazu wurden Proben bei 14 Arbeitern an fünf aufeinander folgenden Tagen genommen. Zu Beginn der Arbeitswoche lag die Konzentration vor Schichtbeginn im Mittel bei 0,09 µg B/g Blut. Die gravimetrisch

bestimmte mittlere Boraxexposition in Luft am Arbeitsplatz reichte von 3,3 bis 18 mg/m³. (Unter Zugrundelegung des in der Studie genannten mittleren Borgehalts der Stäube von 14,3 % entspricht dies 0,47-2,57 mg Bor/m³). Bei Schichtende wurden mittlere Borgehalte von 0,11-0,26 µg/g im Blut und von 3,16-10,72 µg/g Kreatinin im Urin ermittelt. Die Gehalte stiegen im Verlauf der Arbeitswoche nicht an. Die Gesamtaufnahme an Bor, abgeschätzt aus der Zufuhr mit der Nahrung (1,35 mg Bor/d) und der Exposition über die Luft am Arbeitsplatz, lag in der höchst exponierten Gruppe bei 27,9 mg Bor/d (0,38 mg Bor/kg · d). In dieser Gruppe lag der mittlere Borgehalt im Blut bei 0,26 µg/g.

Oral

Vergiftungen nach oraler Aufnahme von Borsäure in geringen Konzentrationen über einen längeren Zeitraum wurden in der Literatur selten beschrieben. Bei einer Alkoholikerin, die über einen längeren Zeitraum täglich borsäurehaltiges Mundwasser getrunken hatte, wurden als Vergiftungssymptome Hautrötung der Handflächen, Ausfall aller Körperhaare, Abgeschlagenheit, Verwirrungszustände, Krämpfe und Gewichtsabnahme beobachtet. Nach Beendigung der Borsäureaufnahme setzte das Haarwachstum wieder ein (Greim, 1996; WHO, 1998).

Dermal

Beim täglichen Auftragen von insgesamt 15 mg Borsäure (0,1 ml einer 5 %igen Lösung in Wasser/Ethanol 1:1) auf die Haut des Oberarmes an drei aufeinander folgenden Tagen wurde lediglich eine milde Reizung festgestellt. Nach Applikation von 15 g Borsäurepulver auf die intakte Haut des Vorderarms (mit Kochsalzlösung angefeuchtet, Einwirkung abgedeckt für 4 Stunden an 4 aufeinander folgenden Tagen) bei einem Freiwilligen wurden weder eine Erhöhung der Borsäureausscheidung im Urin noch toxische Effekte festgestellt (Greim, 1996).

Eine Untersuchung berichtet von 21 Patientinnen und Patienten, die drei Tage lang mit 3 %-igen Borsäureumschlägen an erkrankten Hautstellen behandelt wurden. Lediglich bei einer Patientin, die allerdings zusätzlich eine Nierenschädigung hatte, wurden eine erhöhte Borsäurekonzentration im Blutplasma (40 µg/ml) und Symptome wie Verwirrungszustände, Erbrechen, Durchfall und Temperaturerhöhung festgestellt (Greim, 1996). Zum Vergleich: Nach intravenöser Infusion von insgesamt 570-670 mg Borsäure in wässriger Lösung innerhalb von 20 Minuten an sechs Freiwillige betrug die höchste Borsäurekonzentration im Blut 12-18 µg/ml (Greim, 1996).

Reproduktionstoxizität (a: Effekte auf die Fortpflanzungsfähigkeit)

Inhalativ

Tarasenko et al. (1972) untersuchten fortpflanzungsschädigende Wirkungen von Boraten an einer Gruppe von 28 Arbeitern (30-40 Jahre alt), die mehr als 10 Jahre in der **Borsäure**produktion gearbeitet hatten. Bei 50 % der Messungen wurden Konzentrationen von ≤ 10 mg Borsäure/m³ in Luft festgestellt, die Höchstwerte lagen

bei 20-83 mg/m³. Als Kontrollgruppe dienten 10 Männer gleichen Alters, die nicht gegen Borate exponiert waren. Eine Auswertung von Fragebögen lieferte Hinweise auf eine herabgesetzte Sexualfunktion der Exponierten. Untersuchungen der Samenflüssigkeit von 6 der 28 exponierten Arbeiter erbrachte erniedrigte Werte für Volumen, Spermienanzahl und Spermienbeweglichkeit. Die Anzahl der Schwangerschaften bei den Frauen der exponierten Arbeiter unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe. Die Aussagekraft dieser Studie ist wegen der ungenauen Angaben zur Expositionskonzentration und -dauer sowie wegen der geringen Gruppengrößen sehr eingeschränkt.

In einer weiteren Untersuchung (Whorton et al., 1994a; 1994b) wurde die Zahl der Lebendgeburten von Paaren analysiert, bei denen der Mann über lange Zeit beruflich gegenüber **Borax** exponiert war. Nach Angaben der Autoren bestand ausschließlich eine Exposition gegen Boraxstaub sowie Staub des umgebenden Wüstenbodens. Die Ergebnisse wurden als standardisierte Geburtsrate berechnet. An dieser Untersuchung nahmen 542 Arbeiter teil. Angaben zur Exposition lagen aus Messungen mit Personenmessröhrchen (Personal Air Sampler) vor. Auf Basis dieser Messungen wurden fünf vom Umfang her gleich große Expositionsgruppen gebildet, die <0,82; 0,82-1,77; 1,78-2,97; 2,98-5,04 oder >5,05 mg Borax/m³ ausgesetzt waren. Für die höchste Dosisgruppe wurde eine mittlere Expositionskonzentration von 23,2 mg/m³ ermittelt, die nach Angaben der Autoren bei einem 7-stündigen Arbeitstag einer täglichen Dosis von 28,4 mg Bor entspricht. Die Auswertung der Daten lieferte keine Hinweise auf eine fortpflanzungsschädigende Wirkung durch Boraxexposition. Die standardisierte Geburtsrate war signifikant höher als erwartet (SBR 113 für alle Exponierten). Auffällig war jedoch der erhöhte Anteil weiblicher Nachkommen in den exponierten Gruppen; er betrug für die Dosisgruppen 49,2; 50,9; 51,6; 56,5 und 55,3 %. Dieser Effekt war in einigen statistischen Tests signifikant, in anderen nicht (Whorton et al., 1994b). Die Verschiebung im Geschlechterverhältnis war nicht auf eine verminderte Zahl von männlichen Kindern zurückzuführen, sondern auf eine erhöhte Zahl von weiblichen Nachkommen. Von einem ähnlichen Effekt auf die Geschlechterverteilung haben die Autoren in einer früheren Arbeit über Dibromchlorpropan berichtet (Whorton et al., 1992), in der sich allerdings ein deutlicher Einfluss der Expositionszeit zeigte, der für Bor nicht beobachtet wurde. Der Effekt auf die Geschlechterverteilung wird von den Autoren nicht als advers betrachtet.

Die Aussagekraft dieser Studie ist wegen der ungenauen Angaben zur Expositionskonzentration und -dauer sowie wegen des kleinen Spektrums untersuchter Wirkungen (nur Geburtenrate, aber keine direkte Untersuchung testikulärer Effekte) eingeschränkt. Der (gerade nicht signifikante) Einfluss auf das Geschlechterverhältnis bei den Nachkommen wird interessanterweise auch in der Trinkwasserstudie von Sayli et al. (1998, siehe unten) gefunden.

Oral

Der Einfluss der Borsäurekonzentration im Trinkwasser auf die Fortpflanzung wurde in zwei türkischen Orten untersucht, deren Trinkwasser Konzentrationen von 8,5-29 mg B/l bzw. 2,1-2,5 mg B/l aufwies. Drei Orte mit Borkonzentrationen von 0,03-0,4 mg/l dienten als Kontrollregion. Die Untersuchung der Anzahl von Kindern verheirateter Paare in zwei Generationen brachte keinen Hinweis auf eine Beeinflussung der Fruchtbarkeit durch Borsäure. Das Verhältnis der männlichen zu

den weiblichen Nachkommen war in der belasteten Region mit 0,89 geringer als in der Kontrollregion mit 1,04 (Sayli et al., 1998).

Die Aussagekraft dieser Studie wird durch ungenaue Angaben zur Exposition (Borkonzentration im Trinkwasser in der Vergangenheit, Schwankungen mit der Zeit, Borzufuhr über Lebensmittel) eingeschränkt. Wie in der Studie von Whorton et al. (1994a,b), in der das Verhältnis männlicher zu weiblichen Nachkommen 1,02 in der niedrigsten und 0,81 in der höchsten Dosisgruppe betrug, findet sich auch in der Trinkwasserstudie von Sayli et al. (1998) ein Einfluss auf das Geschlechterverhältnis bei den Nachkommen.

Dermal

Berichte zu fortpflanzungsschädigenden Effekten nach Hautkontakt mit Borsäure oder Natriumboraten liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität (b: Effekte auf die Entwicklung)

Berichte zu entwicklungsschädigenden Effekten mit Borsäure oder Natriumboraten liegen nicht vor.

Sensibilisierende Wirkung

Allergische Kontaktdermatitis gegen bei der Metallbearbeitung eingesetzte Kühlschmierstoffe wurde von Bruze et al. (1995) beschrieben. Bei den 3 in der Studie beschriebenen Fällen wurden allergische Kontaktekzeme an den Händen von Arbeitern beobachtet. In Tests reagierten alle drei gegen Borsäureaminoalkanolester verschiedener Kühlschmierstoffe, nicht jedoch gegen Mono-, Di- oder Triethanolamin oder gegen Borsäure selbst. Die niedrigste Konzentration von Borsäureaminoalkanolester, die bei einer Person noch eine allergische Reaktion, bei der zweiten eine fraglich positive Reaktion und bei der dritten gerade keine positive Reaktion mehr hervorrief, betrug 0,004 % (w/v).

Tierexperimentelle Befunde

Akute Toxizität

Inhalativ

Die Konzentration von Borax (als Aerosol) in Luft, die zum Tod von 50 % der exponierten Ratten führte (LC₅₀), liegt höher als 2030 mg/m³ (IUCLID, 1996).

oral

Nach oraler Aufnahme ist Borsäure wenig giftig. Die LD₅₀ bei Ratten wird mit 2660-5140 mg Borsäure/kg Körpergewicht (KG), bei Mäusen mit 3450 mg/kg KG angegeben. Bei Hunden schwanken die Angaben für tödliche Dosen zwischen 2000 mg/kg und >3980 mg/kg.

Nach intravenöser oder subkutaner Injektion von Borsäure wurden LD₅₀ von 1330-1400 mg/kg (Ratte), 1740-2460 mg/kg (Maus) und 1780 mg/kg (Hund) ermittelt. Die Symptome ähneln denen bei Vergiftungsfällen beim Menschen: Gedämpfte Aktivität, Ataxie, Krämpfe; bei Nagern Nierenschädigungen, bei Hunden zusätzlich Erbrechen (Greim, 1996).

dermal

Auftragen von 5 %iger Borsäuresalbe (0,3 g/Tag, 4 Tage) auf intakte oder eingeritzte Haut von Kaninchen und Meerschweinchen bewirkte keine Entzündungen. Ebenso wurden nach mehrstündigem Kontakt der rasierten Rückenhaut von Kaninchen und Hunden mit einer 5 %igen wässrigen Borsäurelösung keine Effekte beobachtet. Alkalische Lösungen bis pH 8,16 bewirkten dagegen auf der Haut von Kaninchen geringfügige bis deutliche Reizungen (5 %ige Lösung). Untersuchungen zur Reizwirkung am Kaninchenaugen liegen nur mit Borsäure in kosmetischen Zubereitungen (bis zu 0,4 %), aber nicht mit der Reinsubstanz vor, wobei keine bis mäßige Reizeffekte beschrieben wurden (Greim, 1996).

Wiederholte Exposition (subakute und subchronische Toxizität)

inhalativ

Toxische Wirkungen nach Inhalation von **Boroxida**aerosolen wurden bei Ratten und Hunden untersucht. Eine Gruppe von insgesamt 70 männlichen und weiblichen Ratten wurde 6 h/d, 5 d/Woche 24 Wochen lang gegenüber 77 mg/m³ Boroxidaerosol (24 mg Bor/m³) exponiert (MMAD 1,9-2,5 µm), weitere Gruppen wurden 12 Wochen gegenüber 54 mg Bor/m³ oder 10 Wochen gegenüber 146 mg Bor/m³ exponiert. Außerdem wurden drei Hunde 23 Wochen lang gegenüber 18 mg Bor/m³ exponiert. Bei der höchsten verwendeten Konzentration bildete das Aerosol dichte Wolken feiner Partikel, die Ratten waren staubbedeckt, zeigten Anzeichen leichter Reizungen der Nase und eine um 9 % verminderte Gewichtszunahme. In den anderen Gruppen von Ratten und bei Hunden wurden keine derartigen Effekte beobachtet.

Serumwerte, Hämatologie, Organgewichte, Histopathologie und Leberwerte waren nicht verändert (Es wurden jedoch nicht alle Endpunkte in allen Gruppen untersucht, sodass Aussagen über Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen nicht möglich sind) (Wilding et al., 1959).

In einer weiteren Studie zeigten männliche Ratten nach Exposition gegen 9,6 oder 48,6 mg/m³ **Borsäure**-Aerosol in der Atemluft über 4 Stunden/Tag für 4 Monate außer einer Minderung der Gewichtszunahme in der niedrigeren Dosisgruppe keine toxischen Effekte. In der höheren Dosisgruppe war der Riboflavingehalt im Urin deutlich erniedrigt. In Leber und Niere trat eine leichte Eiweißzerstörung auf und in einigen Organen, wie Lunge und Milz, wurden Gefäßveränderungen beobachtet. Bei beiden Dosierungen waren die Männchen vollständig steril (Tarasenko et al., 1972).

Die Aussagekraft dieser Studie ist eingeschränkt, da sie nicht die Methode beschreibt, wie das Borsäureaerosol hergestellt wurde, welche Charakteristika das Aerosol aufwies (durchschnittliche Größe, Größenverteilung) und ob die Konzentration analytisch überprüft wurde. Auf diese Mängel wurde auch in der Dokumentation der MAK-Kommission zu Borsäure (Greim, 1996) hingewiesen. Die WHO hat die Studie von Tarasenko et al. (1972) nicht in den Environmental-Health-Criteria-Band zu Bor aufgenommen (WHO, 1998). Neben der Aerosolqualität ist in der Studie auch unklar, ob die Tiere Borsäure auch oral aufgenommen haben, z.B. durch Ablecken von im Fell deponiertem Borsäureaerosol bei der Fellpflege.

oral

Befunde an Ratten

Männliche Sprague-Dawley-Ratten (18/Gruppe) erhielten 30 bzw. 60 Tage lang Borax mit dem Futter (Körperdosis ca. 0, 25, 50 und 100 mg Bor/kg · d) (Dixon et al., 1979; Lee et al., 1978). Ab 50 mg Bor/kg · d war das Lebergewicht vermindert. (NOAEL: 25 mg/kg · d; LOAEL: 50 mg/kg · d). Außerdem wurden reproduktionstoxische Wirkungen festgestellt (siehe dort).

Bei subchronischer Verabreichung von Borax an männliche Long-Evans-Ratten mit dem Trinkwasser für 70 Tage in Dosierungen von 0, 150, und 300 mg/l (0; 23,7 und 44,7 mg Bor/kg · d) waren das Körpergewicht, das Gewicht von Milz und Femur sowie der Triglyceridgehalt im Blut erniedrigt, bei der höheren Dosierung außerdem der Hämatokrit (Seal und Weeth, 1980). (LOAEL 23,7 mg Bor/kg · d) (Reproduktionstoxische Wirkungen siehe dort).

In einer subchronischen Studie (Weir und Fisher, 1972) bekamen Ratten (je 10 Sprague-Dawley Männchen und Weibchen/Gruppe) über 90 Tage Borsäure bzw. Borax im Futter (0; 52,5; 175; 525; 1750; 5250 mg Bor/kg Futter). Die Körperdosen betragen 0; 2,6; 8,8; 26,3; 87,5 und 262,5 mg Bor/kg · d (nach WHO, 1998). Borsäure und Borax hatten ähnliche Wirkungen. Die Tiere, die die höchste Futterkonzentration bekamen, starben nach 3-6 Wochen durch Ödeme in Leber, Niere und Lunge. In den beiden höchsten Dosisgruppen zeigten sich geringere Futteraufnahme, -verwertung, verzögertes Wachstum, entzündete Augen, Hautabschuppungen an Pfoten und Schwänzen und geschwollene Pfoten. (NOAEL: 26,3 mg Bor/kg · d; LOAEL: 87,5 mg Bor/kg · d) (Reproduktionstoxische Wirkungen siehe dort).

In der gleichen Untersuchung (Weir und Fisher, 1972) wurden Borsäure und Borax auch über zwei Jahre gefüttert (je 70 Männchen und Weibchen/Kontrolle, je

35/Gruppe) (Dosierungen: 0; 117; 350; 1170 mg Bor/kg Futter; Körperdosen 0, 5,9; 17,5 und 58,5 mg Bor/kg · d; nach WHO, 1998). In der höchsten Dosisgruppe zeigten sich geringere Futteraufnahme und -verwertung, verzögertes Wachstum, entzündete Augen, Hautabschuppungen an Pfoten und Schwänzen und geschwollene Pfoten. Diese Symptome begannen bereits im zweiten Monat der Behandlung. Der Hämoglobingehalt im Blut war signifikant verringert. (NOAEL: 17,5 mg Bor/kg · d; LOAEL: 58,5 mg Bor/kg · d) (Reproduktionstoxische Wirkungen siehe dort).

Tabelle 3: Toxische Wirkungen von Borsäure oder Borax im Tierversuch (ohne Fortpflanzungs- und Entwicklungstoxizität)			
Spezies	Expositions- dauer	Körperdosis Effekte	Referenz
Maus	subakut	79 mg Bor/kg-d keine während Trächtigkeit 176 mg Bor/kg-d leichte während Trächtigkeit (verringertes Körpergewicht)	Heindel et al., 1992
Maus	subchronisch	34 mg Bor/kg-d leichte (Blutbildung)	NTP, 1987; Dieter, 1994
Maus	chronisch	78 mg Bor/kg-d schwere (Mortalität)	NTP, 1987; Dieter, 1994
Ratte	subakut	14 mg Bor/kg · d keine während Trächtigkeit 28 mg Bor/kg · d leichte während Trächtigkeit (erhöhtes relatives Leber- und Nierengewicht)	Heindel et al., 1992
Ratte	subchronisch	26,3 mg Bor/kg-d keine 87,5 mg Bor/kg-d schwere (Wachstumsverzögerung, Augenentzündung, Hautschädigung, Pfortenschwellung)	Weir und Fisher, 1972
Ratte	chronisch	17,5 mg Bor/kg-d keine 58,5 mg Bor/kg-d schwere (Wachstumsverzögerung, Augenentzündung, Hautschädigung, Pfortenschwellung, Hämoglobinniedrigung)	Weir und Fisher, 1972
Kaninchen	subakut	22 mg Bor/kg-d keine während Trächtigkeit 44 mg Bor/kg-d leichte während Trächtigkeit (verminderte Futteraufnahme)	Price et al., 1996

Befunde an Mäusen

In einer subchronischen NTP-Studie an B6C3F1-Mäusen (je 10 M +10 W/Dosis) erhielten die Tiere über 90 Tage Borsäure im Futter (0; 210; 437; 874; 1747; 3496 mg Bor/kg Futter). Die Körperdosen betragen bei den Männchen 0; 34; 70; 141; 281 und 563 mg Bor/kg · d, bei den Weibchen 0; 47; 97; 194; 388; 776 mg/kg · d (nach Angaben in US EPA, 2004b). Bei der jeweils höchsten Dosierung starben 80 % der Männchen und 60 % der Weibchen; bei der zweithöchsten Dosierung 10 % der Männchen. Bei beiden Geschlechtern wurde in den drei höchsten Dosisgruppen eine mit steigender Dosis abnehmende Körpergewichtszunahme beobachtet. In allen mit Borsäure behandelten Gruppen kam es bei beiden Geschlechtern zur Veränderungen in der Blutbildung (extramedulläre Hämatopoese in der Milz); der Effekt wurde für die drei höchsten Dosisgruppen als geringfügig bis leicht und für die beiden unteren Dosisgruppen als geringfügig bezeichnet. (LOAEL: 34 mg Bor/kg · d) (NTP, 1987; Dieter, 1994). (Reproduktionstoxische Wirkungen siehe dort).

In der chronischen NTP-Studie (NTP, 1987; Dieter, 1994) wurden die Mäuse (je 50 M + 50 W/Gruppe) zwei Jahre lang mit Borsäure im Futter behandelt (entsprechend Körperdosen von 0; 48,1 und 96,3 mg Bor/kg · d). Der Anteil am Studienende noch lebender Tiere betrug für die drei Dosisgruppen 82, 60 bzw. 44 % bei den Männchen und 66, 66 bzw. 74 % bei den Weibchen. Im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen war das Körpergewicht bei den Männchen um 7 bzw. 13 % und bei den Weibchen um 7 bzw. 20 % reduziert (NTP, 1987; Dieter, 1994). (LOAEL: 48,1 mg Bor/kg · d) (Reproduktionstoxische Wirkungen siehe dort).

Befunde an Hunden

In einer subchronischen Studie an Hunden erhielten die Tiere 90 Tage 0; 17,5; 175 bzw. 1750 mg Bor/kg Futter in Form von Borax oder Borsäure (je 5 M und 5 W Beagle/Gruppe) (Weir und Fisher, 1972). Die daraus abgeschätzten Körperdosen betragen 0; 0,33; 3,9 bzw. 30,4 mg Bor/kg · d (Männchen) und 0; 0,24; 2,5 und 21,8 mg Bor/kg · d (Weibchen) (nach Abschätzungen in US EPA, 2004b). In der Hochdosisgruppe starb ein Männchen 68 Tage nach Beginn der Behandlung. In der mit Borax behandelten Hochdosisgruppe waren außerdem Hämatokrit und Hämoglobingehalt leicht (ca. 10 %) vermindert. Bei der höchsten Dosierung mit Borax und Borsäure fanden sich histopathologisch Hämosiderinablagerungen in Leber, Milz und Niere. (NOAEL 3,9 mg Bor/kg · d; LOAEL 21,8 mg Bor/kg · d). (Reproduktionstoxische Wirkungen siehe dort).

dermal

Das tägliche Einreiben von 25-200 mg Borsäure/kg Körpergewicht als gesättigte wässrige Lösung auf die intakte Haut von Kaninchen über einen Zeitraum von 90 Tagen bewirkte keine Schädigung der Haut an der betroffenen Stelle (Greim, 1996).

Reproduktionstoxizität (a: Effekte auf die Fortpflanzungsfähigkeit)

Inhalativ

In der Studie von Tarasenko et al. (1972, siehe oben) wird berichtet, dass männliche Ratten, die gegen 9,6 oder 48,6 mg/m³ **Borsäure**-Aerosol in der Atemluft über 4 Stunden/Tag für 4 Monate exponiert wurden, vollständig steril waren. Wegen des Fehlens wichtiger Angaben sind diese Befunde in quantitativer Hinsicht nicht bewertbar.

Oral

Es liegen Befunde an Ratten, Mäusen und Hunden vor.

Befunde an Ratten

Die einmalige Verabreichung von bis zu 450 mg Bor/kg in Form von Borax an männliche Sprague-Dawley-Ratten, die im Anschluss an die Behandlung alle sieben Tage mit unbehandelten Weibchen verpaart wurden (bis 70 Tage nach der Behandlung), hatte keinen Einfluss auf die männliche Fertilität (gemessen an der Trächtigkeit der Weibchen) (Dixon et al., 1976).

In einer subakuten Studie erhielten Wistar-Ratten 2 bzw. 4 Wochen lang per Schlundsonde Borsäure in Dosierungen von 0, 300, oder 500 mg/kg · d (0; 52,5; 87,5 mg Bor/kg · d). Zwei Wochen nach Beginn der Behandlung wurden in der höchsten Dosierung erniedrigtes Hodengewicht und bei 300 mg/kg · d histopathologische Veränderungen der Spermatiden festgestellt. Nach 4 Wochen waren außerdem ab 300 mg/kg · d das Nebenhodengewicht erniedrigt und bei 500 mg/kg · d die Samenkanälchen atrophiert (Fukuda et al., 2000). In einer zweiten subakuten Studien an Wistar-Ratten mit Verabreichung von 0, 125, 250, 500 mg/kg · d Borsäure (0; 21,9; 43,8; 87,5 mg Bor/kg · d) über 2 bzw. 4 Wochen fanden sich nach 2 und Wochen bei 500 mg/kg · d histopathologisch Veränderungen der Spermatiden. Nach 4 Wochen waren Spermienzahl und –motilität ab 250 mg/kg · d vermindert. (Kudo et al., 2000b). (NOAEL 21,9 mg Bor/kg · d; LOAEL 43,8 mg Bor/kg · d)

Männliche Sprague-Dawley-Ratten (18/Gruppe) erhielten 30 bzw. 60 Tage lang Borax mit dem Futter (Körperdosis ca. 0, 25, 50 und 100 mg Bor/kg · d) (Dixon et al., 1979; Lee et al., 1978). Ab 50 mg Bor/kg · d waren Gewicht von Hoden und Nebenhoden. Der Plasmaspiegel von FSH war dosis- und zeitabhängig vermindert. Der Durchmesser der Samenkanälchen nahm dosisabhängig ab der niedrigsten Dosierung signifikant ab. Eine signifikante Verminderung von Keimzellen war ab 50 mg Bor/kg · d feststellbar, vollständige Aplasie bei 100 mg Bor/kg · d. Ab 50 mg Bor/kg · d war die Fertilität bei Verpaarung mit unbehandelten Weibchen vermindert. (NOAEL 25 mg Bor/kg · d; LOAEL 50 mg Bor/kg · d).

In einer subchronischen Studie an männlichen Ratten (Ku et al., 1993) die 9 Wochen lang 0, 3000, 4500, 6000 oder 9000 mg Borsäure/kg Futter erhielten (Körperdosen < 0,2; 26; 38; 52 und 68 mg Bor/kg · d), wurden im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe bei einer Körperdosis von 26 mg Bor/kg · d ab der 5. Woche eine leicht herabgesetzte Spermienproduktion, bei 38 mg/kg · d eine drastische Verringerung der Spermienproduktion ab der 2. Woche (weitestgehende Rückbildung des Effektes 16 Wochen nach Ende der Exposition) und bei 52 und 68 mg/kg · d eine Hemmung der Spermienbildung ab der 2. Woche sowie Hodenatrophie ab der 9.

bzw. 6. Woche beobachtet (Keine Rückbildung des Effektes bis zu 32 Wochen nach Expositionsende) (Ku et al., 1993). (LOAEL 26 mg Bor/kg · d).

Bei subchronischer Verabreichung von Borax an männliche Long-Evans-Ratten mit dem Trinkwasser für 70 Tage in Dosierungen von 0, 150, und 300 mg/l (0; 23,7 und 44,7 mg Bor/kg · d) waren Gewicht von Hoden und Samenbläschen vermindert und bei der höheren Dosierung außerdem die Spermatogenese beeinträchtigt (Seal und Weeth, 1980). (LOAEL 23,7 mg Bor/kg · d).

In einer weiteren subchronischen Studie mit Exposition über das Trinkwasser erhielten männliche Sprague-Dawley-Ratten (10/Dosis) in der höchsten Dosierung 90 Tage lang Borax (6 mg B/l Trinkwasser, Körperdosis 0,84 mg Bor/kg · d). Es wurden keine Effekte auf die FSH- und LH-Konzentration im Plasma, das Gewicht von Körper, Hoden, Prostata und Samenbläschen sowie bei Verpaarung auf die Fertilität festgestellt (Dixon et al., 1976).

In einer weiteren subchronischen Studie (Weir und Fisher, 1972) bekamen Ratten (je 10 Sprague-Dawley Männchen und Weibchen/Gruppe) über 90 Tage Borsäure bzw. Borax im Futter (0; 52,5; 175; 525; 1750; 5250 mg Bor/kg Futter). Die Körperdosen betragen 0; 2,6; 8,8; 26,3; 87,5 und 262,5 mg Bor/kg · d (nach WHO, 1998). Borsäure und Borax hatten ähnliche Wirkungen. In der 87,5-mg/kg · d-Gruppe wurde eine vollständige Hodenatrophie bei allen Männchen festgestellt. In der Dosisgruppe 26,3 mg/kg · d wurde bei 4/10 Tieren, die gegenüber Borax exponiert waren, und bei 1/10 borsäureexponierten Tieren eine partielle Hodenatrophie festgestellt. Außerdem zeigte sich bei 1/10 boraxexponierten Tieren eine komplette Hemmung der Spermio-genese. Eine Körperdosis von 8,8 mg/kg · d hatte keine Effekte (NOAEL: 8,8 mg Bor/kg · d, LOAEL: 26,3 mg Bor/kg · d)

In der gleichen Untersuchung (Weir und Fisher, 1972) wurden Borsäure und Borax auch über zwei Jahre gefüttert (je 70 Männchen und Weibchen/Kontrolle, je 35/Gruppe) (Dosierungen: 0; 117; 350; 1170 mg Bor/kg Futter; Körperdosen 0, 5,9; 17,5 und 58,5 mg Bor/kg · d; nach WHO, 1998). In der höchsten Dosisgruppe zeigten alle Männchen ab der Zwischenuntersuchung nach 6 Monaten bis zum Ende der Studie eine vollständige Hodenatrophie. Dosierungen von 17,5 und 5,9 mg/kg · d hatten keine Wirkung. (NOAEL: 17,5 mg Bor/kg · d; LOAEL: 58,5 mg Bor/kg · d).

In einer Mehrgenerationenstudie erhielten 8 männliche und 16 weibliche Sprague-Dawley-Ratten pro Gruppe 0, 117; 350 bzw. 1170 mg Bor/kg Futter in Form von Borsäure oder Borax (Körperdosen 0, 5,9; 17,5 und 58,5 mg Bor/kg · d; nach WHO, 1998). In der ersten Generation (Behandlungsbeginn 14 Wochen vor Verpaarung) wurde bei einer Körperdosis von 5,9 und 17,5 mg Bor/kg · d kein Einfluss auf die Fruchtbarkeit festgestellt. Dagegen waren bei der höchsten Körperdosis von 58,5 mg Bor/kg · d alle Männchen vollständig steril, weshalb nur die beiden niedrigen Dosisgruppen weitergehend untersucht werden konnten. Bei den mit 58,5 mg Bor/kg · d behandelten Weibchen war die Ovulation in den meisten untersuchten Ovarien erniedrigt. Weibchen dieser Gruppe, die mit unbehandelten Männchen verpaart wurden, brachten keine Nachkommen hervor. Die beiden niedrigsten Körperdosierungen führten auch in den beiden folgenden Generationen zu keinen Effekten auf die Fortpflanzung (Weir and Fisher, 1972). (NOAEL: 17,5 mg/kg · d; LOAEL: 58,5 mg/kg · d).

Befunde an Mäusen

In einer subchronischen NTP-Studie an B6C3F1-Mäusen (je 10 M +10 W/Dosis) erhielten die Tiere über 90 Tage Borsäure im Futter (0; 210; 437; 874; 1747; 3496 mg Bor/kg Futter). Die Körperdosen betragen bei den Männchen 0; 34; 70; 141; 281 und 563 mg Bor/kg · d, nach Angaben in US EPA, 2004b). Dosierungen ab 141 mg Bor/kg · d verursachten Degeneration oder Atrophie des Samenepithels. (NOAEL: 141 mg Bor/kg · d) (NTP, 1987; Dieter, 1994).

In der chronischen NTP-Studie (NTP, 1987; Dieter, 1994) wurden die Mäuse (je 50 M+ 50 W/Gruppe) zwei Jahre lang mit Borsäure im Futter behandelt (entsprechend Körperdosen von 0; 48,1 und 96,3 mg Bor/kg · d). Der Anteil am Studienende noch lebender Männchen betrug für die drei Dosisgruppen 82, 60 bzw. 44 %. Bei 6/50 bzw. 27/47 (Kontrolle 3/49) der Männchen wurde eine Hodenatrophie festgestellt (NTP, 1987; Dieter, 1994).

In einer Mehrgenerationstudie untersuchten Fail et al. (1991) die Wirkungen von Bor auf CD-1-Mäuse (40 M + 40 W/Kontrolle, je 20 M + 20 W/Dosis). Die Gabe von 0, 1000, 4500 oder 9000 mg Borsäure/kg Futter an Mäuse über 27 Wochen (3 Generationen) (Körperdosis 0, 152, 636 und 1260 mg Borsäure/kg · d, entspr. 0; 26,6; 111; 220 mg Bor/kg · d bei Männchen; Körperdosis 0, 182, 868 und 1470 mg Borsäure/kg · d, entspr. 31,8; 152; 257 mg Bor/kg · d bei Weibchen) führte in der Elterngeneration bei einer Körperdosis von 220 mg Bor/kg · d zur Sterilität, zu einer herabgesetzten Fruchtbarkeit nach 2 Wochen bei 111 mg Bor/kg · d und bei 26,6 mg Bor/kg · d noch zu herabgesetzter Spermienbeweglichkeit (einziger Effekt). In der mikroskopischen Analyse des Hodengewebes wurden nur in den beiden höchsten Dosisgruppen Veränderungen beobachtet. In der zweiten Generation kam es bei 111 mg Bor/kg · d mit zunehmender Zeit zu einer starken Abnahme der Zahl der Trächtigkeiten. Dieser Effekt kam durch die verminderte Fortpflanzungsfähigkeit der Männchen zustande; sie zeigten herabgesetzte Gewichte von Hoden, Nebenhoden und Prostata sowie eine verminderte Spermienbeweglichkeit. Die Nachkommen der höchsten Dosisgruppe waren vollständig steril. Bei 26,6 mg/kg · d zeigten die Männchen der zweiten Generation eine statistisch nicht signifikante Verringerung der Spermienkonzentration ohne histopathologische Hodenveränderungen. Die Weibchen dieser Gruppe (31,8 mg Bor/kg · d) hatten signifikant kürzere Geschlechtszyklen. Die Zahl der Nachkommen war nicht reduziert.

Während in der Elterngeneration in der niedrigsten Dosisgruppe lediglich eine leicht herabgesetzte Spermienbeweglichkeit festgestellt wurde, die jedoch die Fruchtbarkeit nicht beeinträchtigte, zeigten sich in der ersten Nachkommengeneration mehrere verschiedene Effekte. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass der sich entwickelnde Organismus empfindlicher gegenüber Borsäure als der erwachsene Organismus reagiert. Da im Vergleich zum Menschen Mäuse und Ratten hyperfertil sind, ist die Körperdosis von 26,6 mg Bor/kg · d in der Elterngeneration in dieser Studie als Effektdosis (LOAEL) anzusehen.

Befunde an Hunden

In einer subchronischen Studie an Hunden erhielten die Tiere 90 Tage 0; 17,5; 175 bzw. 1750 mg Bor/kg Futter in Form von Borax oder Borsäure (je 5 M und 5 W Beagle/Gruppe) (Weir und Fisher, 1972). Die daraus abgeschätzten Körperdosen betragen 0; 0,33; 3,9 bzw. 30,4 mg Bor/kg · d (Männchen) und 0; 0,24; 2,5 und 21,8 mg Bor/kg · d (Weibchen) (nach Abschätzungen in US EPA, 2004b). In der höchsten Dosierung (sowohl Borsäure als auch Borax) war bei den Männchen das absolute und relative Hodengewicht stark erniedrigt, im mikroskopischen Bild zeigte sich

schwere Hodenatrophie mit vollständiger Degeneration des Samenepithels. Erniedrigtes relatives Hodengewicht ohne mikroskopische Veränderungen wurde auch bei einem Männchen der mittleren Borsäure-Dosisgruppe festgestellt, nicht aber in der Borax-Dosisgruppe; sodass ein Zusammenhang mit der Exposition fraglich bleibt. (NOAEL 3,9 mg Bor/kg · d; LOAEL 30,4 mg Bor/kg · d). Bei 30,4 mg Bor/kg · d (Männchen) bzw. 21,8 mg Bor/kg · d (Weibchen) waren zudem sowohl nach Borax- wie nach Borsäureexposition weitere (nicht reproduktionstoxische) Effekte festzustellen (siehe dort).

In derselben Studie wurden Hunde (4 M + 4 W/Gruppe) außerdem chronisch 2 Jahre lang mit 0; 58; 117 oder 350 mg Bor/kg Futter in Form von Borsäure oder Borax behandelt (Körperdosen 0; 1,4; 2,9 und 8,8 mg Bor/kg · d nach Angaben in US EPA, 2004b). Dabei zeigte sich zwar bei einzelnen Tieren Hodenatrophie, diese wurde jedoch auch in der Kontrollgruppe festgestellt. Insgesamt konnten in dieser Untersuchung keine substanzbedingten Effekte nachgewiesen werden.

Zur Klärung der Effekte auf den Hoden wurden in einem dritten Experiment Hunde (je 4/Dosis) mit einer Körperdosis von 29 mg Bor/kg · d (wiederum als Borsäure oder Borax⁵) behandelt. Nach 26 Wochen wurden 2 Tiere jeder Gruppe getötet und untersucht. Es zeigten sich schwere Hodenatrophie und komplette Hemmung der Spermienproduktion bei allen mit Bor behandelten Männchen. Die Behandlung von zwei weiter gegen Bor im Futter exponierten Hunden wurde nach 38 Wochen eingestellt und eines der beiden Tiere für 25 Tage mit borsäurefreiem Futter versorgt und dann getötet. Dabei erwiesen sich absolutes und relatives Hodengewicht als normal. Im mikroskopischen Bild fand sich eine mäßig ausgeprägte Spermio-genese, was von den Autoren als Hinweis auf eine mögliche Reversibilität des Effekts gedeutet wurde. Aus dem chronischen Teil dieser und der subchronischen Studie zusammen lassen sich ein NOAEL von 8,8 mg Bor/kg · d und ein LOAEL von 29 mg Bor/kg · d ableiten.

Die niedrige Zahl der untersuchten Hunde und die Tatsache, dass auch bei den Kontrolltieren z.T. deutliche Effekte auftraten, schränkt die Validität dieser Studien stark ein. Darauf haben sowohl die WHO (1998) und die US EPA (2004a.b) hingewiesen. Während die US EPA in ihrer früheren IRIS-Bewertung von 1989 die Befunde an Hunden als kritische Daten zur Ableitung einer RfD verwendet hat, weist sie in ihrer aktuellen IRIS-Bewertung auf Einschränkungen in der Validität hin und geht zur Ableitung einer RfD nicht mehr von diesen Studien aus.

⁵ Die berichteten Dosisangaben stammen aus US EPA (2004b) oder dem EHC der WHO (1998), in denen sie mithilfe von Standardannahmen aus dem Futtergehalt abgeschätzt wurden. Etwas andere Umrechnungen von Borsäure- bzw. Boraxgehalt im Futter auf die zugeführte Dosis Borsäure bzw. Borax geben „Borax Europe“ (Stellungnahme vom Januar 2001, ECBI/04/99). Mit diesen Angaben und den Umrechnungsfaktoren von Borsäure bzw. Borax auf Bor ergibt sich in der 2-Jahresstudie als höchste Dosis 10,9 mg Bor/kg · d bzw. 9,8 mg Bor/kg · d (Dosis Borsäure bzw. Borax ohne Effekt). In der 26-/38-Wochenstudie führt die einzig eingesetzte Dosis von 40,8 mg Bor/kg · d (als Borsäure) bzw. 39 mg Bor/kg · d (als Borax) zu schweren Effekten. Die 90-Tages-Studie von Weir und Fischer (1972) wird von „Borax Europe“ in ihrer Stellungnahme nicht erwähnt.

Tabelle 4: Fruchtbarkeitsschädigende und fruchtschädigende Effekte von Borsäure oder Borax nach oraler Verabreichung im Tierversuch					
Fruchtbarkeitsschädigende Wirkungen					
Spezi es	Studie (Expositionsdauer)	Endpunkt/Effekt	NOAEL (mg B/kg · d)	LOAEL (mg B/kg · d)	Referenz
Ratte	subakut (2 bzw. 4 Wochen)	Spermienschädigung	21,9	43,8	Kudo et al., 2000
Ratte	subakut bis subchronisch (30 – 60 d)	Hodenschäden, verminderte Fertilität	25	50	Dixon et al., 1979; Lee et al., 1978
Ratte	subchronisch (9 Wochen)	Verminderte Spermienproduktion	-	26	Ku et al., 1993
Ratte	subchronisch (70 d)	Gewicht von Hoden, Samenbläschen, Milz und Femur sowie der Triglyceridgehalt im Blut vermindert	-	23,7	Seal und Weeth, 1980
Ratte	subchronisch (90 d)	Hodenatrophie	8,8	26,3	Weir und Fisher, 1972
Ratte	chronisch (2 a)	Hodenatrophie	17,5	58,5	Weir und Fisher, 1972
Maus	subchronisch (90 d)	Degeneration oder Atrophie des Samenepithels	70	141	NTP, 1987; Dieter, 1994
Maus	chronisch (2 a)	Degeneration oder Atrophie des Samenepithels	-	48,1	NTP, 1987; Dieter, 1994
Hund	subchronisch (90 d)	Hodenatrophie, keine Spermienproduktion	3,9	30,4	Weir und Fisher, 1972
Hund	chronisch (26 Wochen – 2 a)	Hodenveränderungen	8,8	29	Weir und Fisher, 1972
Ratte	Mehrgenerationenstudie, subchronisch (14 Wochen)	Sterilität bei männlichen Tieren	17,5	58,5	Weir und Fisher, 1972
Maus	Mehrgenerationenstudie, subchronisch (27 Wochen)	Verminderte Spermienmotilität Verminderte Fertilität der Männchen	- 26,6	26,6 111	Fail et al., 1991

Fruchtschädigende Wirkungen					
Spezies	Studie (Expositionsdauer)	Endpunkt/Effekt	NOAEL (mg B/kg · d)	LOAEL (mg B/kg · d)	Referenz
Ratte	Entwicklungstoxizität (Gestation 0-20 d/ 6-15 d)	Vermindertes Fötusgewicht Skelettveränderungen (fehlende oder verkürzte Rippe)	- 13,6	13,6 28,5	Heindel et al., 1992, 1994; Price et al., 1990
Ratte	Entwicklungstoxizität (Gestation 0-20 d)	Skelettveränderungen (fehlende oder verkürzte Rippe)	9,6	13,3	Price et al. 1994; 1996a
Ratte	Entwicklungstoxizität (Gestation 0-20 d + 0 -19 post partem)	Skelettveränderungen (fehlende oder verkürzte Rippe) am 19. d nach der Geburt noch vorhanden	12,9	25,3	Price et al. 1994; 1996a
Maus	Entwicklungstoxizität (Gestation 0-17 d)	Vermindertes Fötusgewicht	43,4	79,0	Heindel et al., 1992, 1994; Field et al., 1989
Kaninchen	Entwicklungstoxizität (Gestation 6-19 d)	Vermindertes Fötusgewicht und Fehlbildungen des Herzens	21,9	43,7	Weir und Fisher, 1972

Dermal

Berichte zu fortpflanzungsschädigenden Effekten nach Hautkontakt mit Borsäure oder Natriumboraten liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität (b: Effekte auf die Entwicklung)

Inhalativ

Berichte zu entwicklungsschädigenden Effekten nach Inhalation mit Borsäure oder Natriumboraten liegen nicht vor.

Oral

Es liegen Befunde an Ratten, Mäusen und Kaninchen vor.

Sprague-Dawley-Ratten (29/Gruppe) erhielten vom 0.-20. Tag der Gestation 0; 0,1; 0,2 oder 0,4 % Borsäure im Futter (Körperdosis 0; 13,6; 28,5; 57,7 mg Bor/kg · d), in einem zweiten Studienarm erhielten Tiere (14/Gruppe) vom 6.-15. Tag der Gestation 0 oder 0,8 % Borsäure im Futter (Körperdosis 94,2 mg Bor/kg · d) (Heindel et al., 1992, 1994; Price et al., 1990). Keines der Muttertiere starb während der Behandlung und die Behandlung hatte keinen Einfluss auf die Zahl trächtiger Tiere. Ab Dosierungen von 28,5 mg Bor/kg · d zeigten sich bei den Muttertieren erhöhte relative Leber- und Nierengewichte, ab 57,7 mg B/kg · d war die Körpergewichts-entwicklung reduziert. Die höchste Dosierung von 94,2 mg Bor/kg · d erhöhte die pränatale Mortalität. Das durchschnittliche Fötengewicht pro Wurf war in allen exponierten Gruppen dosisabhängig zunehmend verringert (94; 87; 63 bzw. 46 % der Kontrolle). Der Anteil von Föten mit Fehlbildungen pro Wurf, der Anteil von Würfen mit mindestens einem fehlgebildeten Fötus und der Anteil von Würfen mit einem oder mehr Föten mit Skelettveränderungen (fehlende oder verkürzte 13. Rippe) war ab 28,5 mg B/kg · d erhöht. Viszerale oder schwere Fehlbildungen (der Augen, des ZNS, des Herz-Kreislaufsystems sowie des Achsenskeletts) traten ab 57,7 mg B/kg · d häufiger auf. (LOAEL für reduziertes Fötusgewicht: 13,6 mg Bor/kg · d).

In einer Folgestudie (Price et al. 1994; 1996) erhielten CD-Ratten (60/Gruppe) from 0.-20. Tag der Gestation Borsäure im Futter (Körperdosis 0; 3,3; 6,3; 9,6; 13,3 und 25,0 mg Bor/kg · d). Keines der Muttertiere starb während der Behandlung. In der höchsten Dosierung war das Gewicht des graviden Uterus um 10 % vermindert. Die Zahl von Corpora lutea und Implantationen sowie von Präimplantationsverlusten wurde nicht substanzbedingt beeinflusst. Das durchschnittliche Fötengewicht nahm mit zunehmender Dosierung stetig ab und war ab 13,3 mg Bor/kg · d signifikant verringert (94 % d. Kontr.). Externe oder viszerale Fehlbildungen waren durch die Behandlung nicht erhöht. Ab einer Körperdosis von 13,3 mg Bor/kg · d traten signifikant häufiger Skelettveränderungen (fehlende oder verkürzte 13. Rippe) auf. (NOAEL 9,6 mg Bor/kg · d; LOAEL 13,3 mg Bor/kg · d).

In einer 2. Phase dieser Studie brachten die Tiere ihre Jungen zur Welt und zogen sie bis zum 21. Tag nach der Geburt auf. Die Körperdosen für die Muttertiere in diesem Studienteil lagen bei 0; 3,2; 6,5; 9,7; 12,9 und 25,3 mg Bor/kg · d. Am Tag der Geburt unterschied sich das Körpergewicht von Jungtieren behandelter Mütter nicht von dem der Kontrollen, ebenso nicht am 21. Tag nach der Geburt. Der vor der Geburt beobachtete Effekt auf das Fötusgewicht persistiert demnach nicht in die postnatale Zeit. Auch am 21. Tag nach der Geburt war jedoch der Anteil von Föten

mit fehlender oder verkürzter 13. Rippe in der Gruppe, die die höchste Borsäuredosis erhalten hatte (25,3 mg Bor/kg · d), noch erhöht. (NOAEL 12,9 mg Bor/kg · d; LOAEL 25,3 mg Bor/kg · d).

Den Gehalt an Bor im Blut der Muttertiere, der bei den jeweiligen Dosierungen in der vorgenannten Studie ermittelt wurde, berichten Price et al. (1998). Am 20. Tag der Gestation wurde bei einer Körperdosis von 10 mg Bor/kg · d (NOAEL) ein Borgehalt im Blut von 1,27 +/- 0.298 µg/g gefunden, bei einer Körperdosis von 13 mg Bor/kg · d (LOAEL) 1,53 +/- 0.546 µg/g. Die maternale Borkonzentration im Blut war in allen mit Borsäure behandelten Gruppen signifikant gegenüber der Kontrolle erhöht und positiv mit der Borsäureaufnahme korreliert; außerdem war sie bei Dosierungen oberhalb des NOAEL invers mit dem Fötusgewicht korreliert.

Fruchtschädigende Wirkungen wurden weiterhin bei CD-1-Mäusen untersucht (Heindel et al., 1992, 1994; Field et al., 1989). Nach Exposition der Tiere vom 0. bis zum 17. Trächtigkeitstag gegen Borsäure im Futter, entsprechend Körperdosen von 0; 43,4; 79,0 und 175,3 mg Borsäure/kg · d wurden bei den Muttertieren in der höchsten Dosisgruppe eine verringerte Körpergewichtszunahme während der Trächtigkeit sowie verringerte relative Leber- und Nierengewichte festgestellt. Die beiden höchsten Dosierungen führten zu geringeren Körpergewichten der Föten. Die höchste Dosierung führte zu einem erhöhten Anteil von Resorptionen pro Wurf und von Würfen mit einem oder mehr Resorptionen sowie zu einer höheren Rate von Skelettveränderungen (Verkürzung der 13. Rippe). (NOAEL 43,4 mg Bor/kg · d; LOAEL 79,0 mg Bor/kg · d).

In einer Studie an künstlich befruchteten Kaninchen (30 New Zealand White/Gruppe) erhielten die Tiere vom 6.-19. Tag der Gestation per Schlundsonde wässrige Borsäurelösungen (Körperdosis 0; 10,9; 21,9 und 43,7 mg Bor/kg · d) (Price et al., 1991, 1996b; Heindel et al., 1994). In der höchsten Dosisgruppe kam es zu toxischen Effekten auf die Muttertiere (verminderte Futteraufnahme, Vaginalblutungen). In der höchsten Dosisgruppe wurden keine lebenden Nachkommen geboren, die Resorptionsrate betrug 90 %. Der Anteil trächtiger Tiere ohne lebende Föten war stark erhöht (73 % gegenüber 0 % in der Kontrolle), die Anzahl lebender Föten pro Wurf deutlich vermindert. Das Fötengewicht war verringert und es wurden Fehlbildungen des Herzens (interventrikuläre Septaldefekte) beobachtet. Skelettveränderungen traten nicht häufiger auf. Eine Körperdosis von 21,9 mg Bor/kg · d oder niedriger hatte keinen nachweisbaren Effekt. (NOAEL 21,9 mg Bor/kg · d; LOAEL 43,7 mg Bor/kg · d).

Weiterhin liegen einige neuere Studien vor, in denen an trächtigen Tieren die fruchtschädigende Wirkung von eintägigen Borsäuregaben untersucht wurden mit dem Ziel, das „Zeitfenster“ dieser Effekte näher zu erfassen. In einer Untersuchung erhielten Ratten zweimal 500 mg Borsäure/kg (Gesamtdosis 175 mg Bor/kg) am 6., 7., 8., 9., 10. oder 11. Tag der Gestation (Narotsky et al., 2003; nach Angaben in US EPA, 2004b). Bei Tieren, die am 7., 9., 10. oder 11. Tag der Gestation behandelt wurden, war das Körpergewicht der Nachkommen signifikant vermindert. Föten, die am 8. oder 9. Tag exponiert worden waren, wiesen eine geringe, aber signifikant erhöhte Häufigkeit rudimentär entwickelter Zervikalrippen auf. Eine Behandlung am 9. Tag veränderte außerdem das cephalocaudale Expressionsmuster der Gene *hoxc6* und *hoxa6* in prävertebralen Geweben. Die Gene der *hox*-Familie werden mit der Anlage und Entwicklung von Wirbelkörpern in Verbindung gebracht. In einer

weiteren Untersuchung mit entsprechender Verabreichung von Borsäure am 9. Tag der Gestation zeigten sich am 11. Tag Veränderungen in der Genexpression von *hoxd4*, *hoxa4*, *hoxc5*, *hoxc6*. 13,5 Tage nach Beginn der Gestation war die Expression von *hoxa6* verändert, aber nicht die der anderen genannten Gene. Die betreffenden Gene zeigen normalerweise ein charakteristisches Expressionsmuster entlang der Somiten für die craniocaudale Entwicklung des Achsenskeletts (Wery et al., 2003).

dermal

Berichte zu entwicklungsschädigenden Effekten nach dermalen Applikation mit Borsäure oder Natriumboraten liegen nicht vor.

Mutagenität

In-vitro-Tests an Bakterien mit Borsäure und mit Borsäure und Borax an Säugerzellen erbrachten in An- und Abwesenheit von exogenem metabolisierendem System keine Hinweise auf DNA-schädigende, mutagene oder klastogene Wirkungen. Im Mikronukleusassay an Knochenmarkzellen von Swiss-Webster-Mäusen verursachte Borsäure nach zweimaliger oraler Verabreichung von bis zu 3500 mg/kg · d keine Veränderungen (US EPA, 2004b).

Kanzerogenität

Im Rahmen des NTP an B6C3F1-Mäusen durchgeführte Untersuchungen mit oraler Verabreichung von Borsäure im Futter (Körperdosis 48 bzw. 96 mg Bor/kg · d) erbrachten keine Hinweise auf substanzbedingte kanzerogene Effekte. Allerdings könnte die niedrige Anzahl bis zum Studienende überlebender Tiere die Nachweisempfindlichkeit eingeschränkt haben. Frühere Untersuchungen an Ratten und Mäusen mit niedrigerer lebenslanger Exposition (ca. 1 mg Bor/kg · d) erbrachten ebenfalls keine Hinweise auf kanzerogene Wirkungen von Natriummetaborat (US EPA, 2004b).

Sensibilisierende Wirkung

Borsäure erwies sich im Buehler-Test am Meerschweinchen (nach OECD-Richtlinie 406) als nicht sensibilisierend (IUCLID, 1996).

Am Kaninchen wurde die Atemwegsüberempfindlichkeitsreaktion nach Exposition gegen Aerosole eines borsäureaminoalkanolesterhaltigen und eines borsäurefreien Kühlschmierstoffes getestet. Die Tiere wurden für zweimal 2 Stunden Aerosolkonzentrationen von 50, 5 oder 0,5 mg/m³ ausgesetzt. Bei beiden Kühlschmierstoffen führten die beiden höchsten Konzentrationen zu einer Erhöhung der durch Inhalation von Acetylcholin ausgelösten Erhöhung des Atemwegswiderstandes. Eine Kühlschmierstoffaerosolkonzentration von 0,5 mg/m³ hatte auf den Atemwegswiderstand keinen Effekt (Marek et al., 1998). Die Autoren schließen, dass die Exposition gegenüber Kühlschmierstoffaerosolen, zu einer Begünstigung der Entwicklung von obstruktiven Atemwegserkrankungen, wie z.B. allergischem Asthma, führen könnte.

Ableitung des AGW

Für die Ableitung eines AGW für Borsäure und Natriumtetraborate sind folgende Wirkungen zu betrachten:

- Lokale Wirkungen: Bei inhalativer Exposition gegenüber Borsäure, Boroxid und Natriumtetraboraten am Arbeitsplatz sind Reizwirkungen im Atemtrakt und an den Augen beschrieben worden.
- Systemische Wirkungen: Nach oraler Verabreichung von Borsäure oder Natriumtetraboraten werden im Tierversuch reproduktionstoxische Wirkungen (Fruchtschädigungen, Fertilitätsstörungen) beobachtet. Beim Menschen liegen Verdachtsmomente auf für Wirkungen auf die Fertilität vor.

Im Folgenden werden zunächst beide Ableitungen dargelegt.

Lokale Reizwirkung auf Basis von Humandaten

Es liegt eine Reihe von Untersuchungen an Beschäftigten der Borax- und Borsäureproduktion und -verarbeitung vor (vgl. Erfahrungen am Menschen, wiederholte Exposition). Dabei wurden festgestellt, dass die Exposition gegenüber Stäuben von Borsäure/Boroxid sowie Natriumtetraboraten zu Reizungen der Atemwege sowie der Augen führt. Dabei handelt es sich um akute auftretende Effekte, mit der Exposition in Zusammenhang stehende Veränderungen der Lungenfunktion oder von im Röntgenbild erkennbaren Veränderungen der unteren Atemwege konnten bei Arbeitern mit mindestens 5 Jahre dauernder Beschäftigung nicht festgestellt werden.

Reizerscheinungen der Nase, des Rachens, Husten, Atemlosigkeit und Augenreizungen wurden bei Expositionen zwischen ca. 1 mg/m^3 und $>15 \text{ mg/m}^3$ dosisabhängig verstärkt beobachtet (Hu et al., 1992; Wegman et al., 1994). Bei der niedrigsten Expositionsgruppe ($1-4 \text{ mg/m}^3$) waren diese Effekte nur sehr leicht ausgeprägt, so dass ein NOAEL bei ca. $1-2 \text{ mg/m}^3$ angenommen wird. Nach Culver et al. (1994) sowie nach einer persönlichen Kommunikation von Culver (2006) wurde die Expositionshöhe jedoch bei der Studie von Wegman et al. unterschätzt, so dass die angegebenen Werte um den Faktor 1,76 höher anzusetzen seien. Aus diesen Angaben leiten wir einen NOAEL für Reizwirkungen von 3 mg/m^3 (Natriumborate) ab. Gestützt werden diese Werte durch die Studie von Garabrant et al. (1985), wobei diese Studie aufgrund messtechnischer Unsicherheiten und resultierender Unsicherheiten in der Zuordnung der Expositionshöhe zu den berichteten Effekten nicht als maßgebliche Studie für die Bewertung herangezogen wird.

Die Befunde in den Arbeitsplatzstudien werden gestützt durch die einer kontrollierten Studie an Probanden, in der bei $10 \text{ mg Na-Borat-Pentahydrat/m}^3$ ($1,5 \text{ mg B/m}^3$), nicht aber bei $5 \text{ mg Na-Borat-Pentahydrat/m}^3$ ($0,75 \text{ mg B/m}^3$), noch eine schwache akute Reizwirkung festgestellt wurde (Cain et al., 2004). In dieser Studie wurden jedoch nur wenige Personen untersucht. Zudem wurde die Reizschwelle über einen Vergleich mit der Reizung durch Kohlendioxid ermittelt, was bei Stäuben mit relevanten Unsicherheiten verbunden ist. Der in dieser Studie gefundene NOAEL kann daher nicht ohne Korrektur für die Bewertung herangezogen werden.

Da die Ableitung auf der Basis eines NOAEL aus Arbeitsplatzstudien beruht, entfallen die bei der Ableitung von AGW auf Basis von Tierversuchen verwendeten Extrapolationsfaktoren für Allometrie und Speziesvariabilität. Hinsichtlich der

Zeitextrapolation gehen wir, obwohl es sich um akute Reizeffekte handelt, von einem Extrapolationsfaktor von 1 aus, da in den Arbeitsplatzstudien keine chronischen Veränderungen nach mehrjähriger Exposition beobachtet wurden.

Auf Basis der lokalen Reizeffekte beim Menschen ergibt sich demnach eine Konzentration von 0,5 mg B/m³, bei der nicht mehr mit adversen lokalen Wirkungen von Borsäure und Natriumtetraboraten gerechnet werden muss.

Reproduktionstoxische Wirkungen im Tierversuch

Im Falle der Borsäure handelt es sich um einen Stoff mit erwiesener fruchtschädigender und Fruchtbarkeitsschädigender Wirkung. Bei Arbeitsplatzgrenzwerten ist eine mögliche fruchtschädigende Wirkung nicht quantitativ zu berücksichtigen, jedoch eine Zuordnung von „Y“ bzw. „Z“ vorzunehmen. Quantitative Bedeutung hat jedoch die Fruchtbarkeitsschädigende Wirkung:

Fruchtbarkeitsschädigende Wirkung (Hund) (Weir und Fisher, 1972)
NOAEL: 8,8 mg Bor/kg · d
LOAEL: ca. 29 mg Bor/kg · d.

Diese Studien sind mit Unsicherheiten verbunden (Effekte bei Kontrollgruppe, niedrige untersuchte Tierzahl). Sie werden jedoch in ähnlicher Höhe auch bei Ratten bestätigt:

Fruchtbarkeitsschädigende Wirkung (Ratte) (Weir und Fisher, 1972)
NOAEL: 17,5 mg Bor/kg · d (chronisch)
LOAEL: 26,3 mg Bor/kg · d (subchr.)

Diese Werte liegen bei der Ratte unter den NOAEL bzw. LOAEL für systemische toxische Wirkungen.

Allgemeine Überlegungen zur Ableitung eines AGW für Substanzen mit fortpflanzungsschädigenden Effekten

Nach den Leitlinien zur Ableitung von ARW ist eine Ableitung für reproduktionstoxische Stoffe bisher nicht etabliert. Sofern bestimmte Kriterien erfüllt sind, erscheint die Ableitung eines entsprechenden Wertes jedoch möglich und vertretbar.

Folgende Kriterien sind zu prüfen:

- Gute tierexperimentelle Datenlage (Dosis-Wirkungs-Beziehungen und NOAEL für fertilitätstoxische Effekte bei mehreren Spezies),
- Erkenntnisse, die die Annahme einer Wirkungsschwelle hinreichend begründen,
- Ausreichend lange Expositionszeit, so dass die möglichen kritischen Zeitphasen in jedem Fall eingeschlossen sind,
- hinreichende Hinweise zum Interspeziesvergleich hinsichtlich der Toxikokinetik;
- Absicherung der tierexperimentellen Befunde (NOAEL) durch Hinweise beim Menschen (auch wenn die Humandaten selbst nicht zur Ableitung ausreichen).

Anhand dieser Kriterien wäre im Einzelfall zu entscheiden, ob die Aufstellung eines AGW bei einem reproduktionstoxischen Stoff gerechtfertigt ist oder nicht. Es wird daher vorgeschlagen, diese Möglichkeit als "Einzelfallentscheidung" zu kennzeichnen. Im speziellen Fall der Borsäure bzw. der Natriumborate sind die genannten Bedingungen hinreichend erfüllt.

Zur Ableitung eines AGW für reproduktionstoxische Stoffe könnte das bestehende Konzept außerdem durch die Einführung eines zusätzlichen Sicherheitsfaktors erweitert werden, der der besonderen Relevanz des Endpunkts Rechnung trüge. Ein solcher Faktor wäre allerdings nicht substanzspezifisch begründet. Er könnte sich auch nicht auf eine breitere Datenbasis zu zahlreichen anderen Stoffen stützen, wie dies bei der Begründung der anderen Faktoren der Fall ist, die im ARW-Konzept für Stoffe mit systemischer Wirkung herangezogen werden.

Es liegen derzeit auch keine abschließenden endpunktbezogenen Bestätigungen dafür vor, dass für Fertilitätseffekte die gleichen Defaultwerte für Allometrie-, Variabilitäts- und Zeitextrapolationsfaktor herangezogen werden können, wie sie im Falle systemischer Effekte im bestehenden ARW-Konzept eingesetzt werden – auch wenn dies plausibel erscheinen mag. Von daher könnte eine Extrapolation mit alleiniger Verwendung dieser Faktoren bei reproduktionstoxischen Stoffen zusätzliche Unsicherheiten beinhalten.

Vergleich mit einer Ableitung unter Berücksichtigung von Extrapolationsfaktoren nach dem ARW-Konzept

Im bisherigen ARW-Konzept wären bei den vorliegenden Daten ein Allometriefaktor von 4 (Ratte) bzw. 2 (Hund), ein Extrapolationsfaktor für Inter- und Intraspeziesvariabilität von 5 und ein Zeitextrapolationsfaktor von 1 heranzuziehen, mithin ergäbe sich ein Gesamtfaktor von 20 (Ratte) bzw. 10 (Hund). Dabei wäre die Tatsache, dass es sich hier um einen Endpunkt zur Reproduktionstoxizität handelt, noch nicht besonders berücksichtigt. Ausgehend von einem NOAEL von 17,5 mg Bor/kg · d (Ratte) bzw. 8,8 mg Bor/kg · d (Hund) ergeben sich somit identische abgeleitete humanäquivalente Luftkonzentrationen von ca. 11 mg/m³ ($17,5/20 = 0,88$ x $70/10 = 6$; $6 \times 7/5 \times 52/40 = 11,2$ mg Bor/m³).

Hintergrundbelastung

Bor ist ein natürliches Element, das in Verbindung mit Sauerstoff in Form von Borsäure und Boraten überall in der Umwelt vorkommt. In der Luft kommt Bor unter normalen Umständen nur in vernachlässigbaren Konzentrationen vor. Aufgrund seiner Wasserlöslichkeit ist Borsäure in Grund-, Oberflächen- und Trinkwasser enthalten. In Deutschland liegt die Trinkwasserkonzentration in der Regel <0,25 mg Bor/l (WHO, 1998). Bor ist für Pflanzen ein essentielles Spurenelement und daher insbesondere in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft enthalten, insbesondere in Früchten, Gemüse, Hülsenfrüchten und Nüssen.

Die durchschnittliche tägliche Aufnahme von Bor beträgt nach Angaben des Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies der ESFA (Anon., 2004b) mit der Nahrung im Mittel 1,5 mg Bor/d (97,5 Perz. 2,6 mg/d), mit dem Trinkwasser 0,2-0,6 mg/d. In den USA wurden Werte um 1 mg/d ermittelt, wobei die Aufnahme mit 1,3 – 1,5 mg/d bei Vegetariern etwas höher war.

Im Folgenden wird von 2 mg/d als mittlere Gesamtaufnahme aus Nahrung und Wasser ausgegangen. Unter Annahme einer vollständigen Resorption und eines Körpergewichts von 70 kg ergibt sich daraus eine Körperdosis von 0,03 mg Bor/kg · d als geschätzte Hintergrundbelastung über Nahrung und Trinkwasser. Diese wird im Weiteren für die Ableitung eines AGW für die Konzentration von Borsäure in Luft am Arbeitsplatz mit berücksichtigt.

AGW für Borsäure und Natriumtetaborate

Auf Basis der in Arbeitsplatzstudien beschriebenen lokalen Reizeffekte beim Menschen ergibt sich als Konzentration, bei der nicht mehr mit adversen lokalen Wirkungen von Borsäure und Natriumtetaboraten gerechnet werden muss:

0,5 mg B/m³ (gerundet von 0,45 mg B/m³).

Demgegenüber ergibt sich bei der Ableitung auf Basis fortpflanzungsschädigender Wirkungen ein extrapolierter Wert nach dem ARW-Konzept von

11 mg Bor/m³ (s.o.),

Es wird somit erwartet, dass bei dem vor Reizung schützenden AGW-Wert keine reproduktionsschädigenden Effekte (Fortpflanzungsfähigkeit) auftreten.

Diese Konzentration (bzw. Körperdosis) liegt somit um etwa das Zweiundzwanzigfache über derjenigen, die zum Schutz vor lokal reizenden Wirkungen bei Inhalation von Borsäure und Natriumtetaboraten abgeleitet wird. Selbst wenn berücksichtigt wird, dass eine formale AGW-Ableitung nach den Kriterien für systemisch-toxische Wirkungen einen um den Faktor 3 höheren Wert ergäbe als die Ableitung des Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies der ESFA (Anon., 2004b), so wäre der Wert immer noch deutlich höher als der zum Schutz vor lokal reizenden Wirkungen abgeleitete.

Für die Bewertung einer inhalativen Belastung gegenüber Borsäure und Natriumtetaboraten am Arbeitsplatz und zur Ableitung eines AGW sind somit die lokalen Reizungserscheinungen an Atemtrakt und Augen relevant.

Die vergleichende Bewertung hat gezeigt, dass eine Konzentration, die Schutz vor lokalen Reizungserscheinungen bietet, zugleich vor reproduktionstoxischen (fortpflanzungsschädigenden) Wirkungen von Borsäure und Natriumtetaboraten schützt.

Es wird somit ein AGW für Borsäure und Natriumtetaborate in Höhe von 0,5 mg Bor/m³ vorgeschlagen

Die genannte Konzentration an Bor entspricht

einer Borsäurekonzentration von 2,6 mg/m³

sowie folgenden Konzentrationen an Natriumtetraboraten:

Natriumtetraborat, wasserfrei: 2,1 mg/m³

Natriumtetraborat-Pentahydrat: 3 mg/m³

Natriumtetraborat-Dekahydrat: 4 mg/m³.

Wegen der Schwierigkeiten der Differenzierung von Natriumtetraboraten unterschiedlichen Wassergehalts empfehlen wir, den AGW als Borkonzentration auszuweisen und bei Messungen der Belastung von Arbeitsplätzen durch Borsäure- und Natriumtetraborate sich ebenfalls am Borgehalt zu orientieren.

Hinweis auf mögliche Fruchtschädigung?

Zur Frage, ob eine Kennzeichnung mit „Z“ oder „Y“ gerechtfertigt ist, wird eine quantitative Betrachtung angetellt. Aus der vom Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies der ESFA (Anon., 2004b) abgeleiteten tolerierbaren Aufnahmemenge von

0,16 mg B/kg · d

lässt sich unter Annahme

eines Körpergewichts von

70 kg,

eines Atemvolumens von

10 m³ pro 8-Stunden-
Arbeitstag,

von

5 Arbeitstagen pro Woche und

einer

100 %-igen Aufnahme,

abzügl. Hintergrundbelastung von

0,03 mg Bor/kg · d

ein Wert von

$(0,16 - 0,03) \text{ mg/kg} \cdot \text{d} \times 70 \text{ kg} \times 1/10 \text{ m}^3/\text{d} \times 7/5 = 1,3 \text{ mg Bor/m}^3$

zum Schutz vor fruchtschädigenden Wirkungen von Borsäure und Boraten ableiten.

Diese Konzentration (bzw. Körperdosis) liegt somit um etwa das Dreifache über derjenigen, die zum Schutz vor lokal reizenden Wirkungen bei Inhalation von Borsäure und Natriumtetraboraten abgeleitet wird.

Für die Bewertung einer inhalativen Belastung gegenüber Borsäure und Natriumtetraboraten am Arbeitsplatz und zur Ableitung eines AGW sind somit die lokalen Reizungserscheinungen an Atemtrakt und Augen relevant.

Die Zuordnung einer Kennzeichnung „Y“ (keine Befürchtung der Fruchtschädigung) ist angemessen.

Spitzenbegrenzung

Bei Stoffen, bei denen die lokale Reizwirkung grenzwertbestimmend ist, ist die **Kategorie I** vorgesehen. Der Überschreitungsfaktor liegt im Basiswert bei 1, wobei wegen der nur leichten Effektausprägung bei erhöhter Konzentrationen ein **Überschreitungsfaktor von 2** toleriert werden kann. Wegen der bei ca. 1 mg Bor/m³ beobachteten Reizeffekte (ca. 7 mg Natriumtetraborat/ m³) (vgl. auch Empfehlung der Unterschreitung dieses Wertes durch Wegman et al., 1994) und zur Einhaltung eines angemessenen Abstands gegenüber reproduktionstoxischen Effekten (Fruchtschädigung) wird kein höherer Überschreitungsfaktor vorgesehen (wenngleich fruchtschädigende Effekte nicht in den Regelungsbereich fallen).

Andere Grenz- und Richtwerte

Für die Exposition gegenüber Natriumtetraboraten und Boroxid am Arbeitsplatz wurden in den USA vom „National Institute for Occupational Safety and Health“ (NIOSH, 2005) zum Schutz vor Reizeffekten auf die Augen und im Atemtrakt folgende REL (TWA) festgelegt:

Natriumtetraborat, wasserfrei: 1 mg/m³

Natriumtetraborat-Pentahydrat: 1 mg/m³

Natriumtetraborat-Dekahydrat: 5 mg/m³

Boroxid: 10 mg/m³

Die ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) hat im Jahr 1975 basierend auf Studien zu den Reizeffekten von Boraxstäuben auf Augen und Atemtrakt sowie die Haut jeweils als TLV-TWA einen Wert von 1 mg/m³ für die wasserfreie Form des Natriumtetraborats sowie für das Pentahydrat und einen Wert von 5 mg/m³ für das Dekahydrat empfohlen und im Jahre 2001 bestätigt (ACGIH, 2001). Der Wert ist inzwischen (2006) ausgesetzt.

Für Boroxid hat die ACGIH einen Wert von 10 mg/m³ basierend auf Studien zu den Reizeffekten von Boraxstäuben auf Augen und Atemtrakt als TLV-TWA im Jahre 1971 abgeleitet und 2001 und 2006 bestätigt (ACGIH, 2006).

Bei den Veränderungen wurde von ACGIH für anorganische Boratverbindungen einschließlich Borsäure und Natriumboraten einheitlich ein TWA von 2 mg/m³ mit einer Spitzenkonzentration von 6 mg/m³ wegen Reizwirkung vorgesehen (ACGIH, 2006).

In den Niederlanden wurde im Jahre 2001 in einem Entwurf des HCN (2001) für Borsäure und Natriumtetraborate ein Arbeitsplatzwert von 0,1 mg/m³, angegeben als Bor, vorgeschlagen. Basis waren die in Studien am Arbeitsplatz beobachteten Reizungserscheinungen im Atemtrakt.

In einer neuen Bewertung durch die Europäische Gemeinschaft im Rahmen der Biozidprodukte-Richtlinie (RL 98/8/EC) wird von einem NOAEL von 0,46 mg/kg x d ausgegangen und ein mindestens erforderlicher „margin of exposure“ (MoE) von 100 für „professional use“ gefordert (entspricht dem „AOEL-Wert“; EC, 2006). Vermutlich handelte es sich bei der Studie um die Untersuchung von Weir und Fisher (1972), die in der vorliegenden Bewertung mit einem höheren NOAEL assoziiert wurde. Der

AOEL-Wert würde nach Umrechnung auf eine Luftkonzentration ($32 \mu\text{g Bor/m}^3$) entsprechen und ist damit deutlich niedriger als hier abgeleitete Wert.

Analytik

Der Borgehalt der Arbeitsplatzatmosphäre kann aus den in personengetragenen Probenahmeröhrchen gesammelten Aerosol (oder Staub) beispielsweise durch ICP-AES (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy) nach Extraktion mit Wasser bestimmt werden. Die Nachweisgrenze liegt dabei zwischen 0,005 und 0,05 mg B/l Wasser (WHO, 1998) bzw. bei $0,1 \mu\text{g Bor}$ (Woskie et al., 1994).

Wegen der Schwierigkeiten der Differenzierung von Natriumtetraboraten unterschiedlichen Wassergehalts empfehlen wir, sich bei Messungen der Belastung von Arbeitsplätzen durch Borsäure- und Natriumtetraborate am Borgehalt zu orientieren.

Literatur

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Cincinnati, Ohio, USA.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2006. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Cincinnati, Ohio, USA.

Anon., 2001. Committee for veterinary medicinal products. Boric acid and borates. Summary report. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA/CVMP/025/MRL. www.emea.eu.int/pdfs/vet/mrls/002595en.pdf. Letzte Änderung 21.5.2001. Download 14.12.2004.

Anon., 2004a. Boric acid and Borates. Final Conclusions from the Meeting of the Commission Working Group of Specialised Experts in the fields of Reprotoxicity. Ispra, October 5-6, 2004.

Anon., 2004b. 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) (adopted on 8 July 2004). The EFSA Journal 80, 1-22.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1992. Toxicological Profile for Boron. U.S. Department for Health and Human Services; Public Health Service, 1992.

Biego, G.H., M. Joyeux, P. Hartemann, and G. Debry, 1998. Daily intake of essential minerals and metallic micropollutants from foods in France. *Sci. Total. Environ.* 217, 27-36.

Bruze, M., E. Hradil, I.-L. Eriksohn, B. Gruvberger, and L. Widström, 1995. Occupational allergic contact dermatitis from alkanolamineborates in metalworking fluids. *Contact Dermatitis* 32, 24-27.

Cain, W.S., A.A. Jalowayski, M. Kleinman, N.S. Lee, B.R. Lee, B.H. Ahn, K. Magruder, R. Schmidt, B.K. Hillen, C.B. Warren und B.D. Culver. 2004. Sensory and associated reactions to mineral dusts: sodium borate, calcium oxide, and calcium sulfate. *J. Occup. Environ Hyg.* 1: 222-236.

Cain, W.S., A.A. Jalowayski, R. Schmidt, M. Kleinman, K. Magruder, K.C. Lee, B.D. Culver. 2005. Chemesthetic Responses to Airborne Mineral Dusts: Boric Acid Compared to Alkaline Materials, (unpublished, supported by U.S. Borax, Inc.)

Culver, B.D., P.T. Shen, T.H. Taylor, A. Lee-Feldstein, H. Anton-Culver und P.L. Strong. 1994. The relationship of blood- and urine-boron to boron exposure in borax-workers and usefulness of urine-boron as an exposure marker. *Environ. Health Perspect.* 102 Suppl 7: 133-137.

Dieter, M.P., 1994. Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F1 mice. *Environ. Health Perspect.* 102 (Suppl. 7), 93-97.

Dixon, R.L., I.P. Lee und R.J. Sherins. 1976. Methods to assess reproductive effects of environmental chemicals: studies of cadmium and boron administered orally. *Environ. Health Perspect.* 13: 59-67.

EC, European Commission, 2006: Boric Acid, Document I, Evaluation report, Rapporteur Member State: The Netherlands, May 2006, Draft CA-report and proposed decision of the Netherlands in the context of the possible inclusion of boric acid in Annex I of Council Directive 98/8/EC

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals), 1995. Reproductive and general toxicology of some inorganic borates and risks assessment for human beings. Technical Report No. 63, Brussels, Belgium.

EPA, Environmental Protection Agency, 2004a. IRIS (Integrated Risk Information System) Substance file - Boron and Compounds CASRN 7440-42-8. Environmental Protection Agency, Washington D.C., USA. <http://www.epa.gov/iris/subst/0410.htm>. Download 30. Oktober 2004.

EPA, Environmental Protection Agency, 2004b. Toxicological Review of Boron and Compounds (CAS No. 7440-42-8). In Support of Summary Information System on the Integrated Risk Information System IRIS. Environmental Protection Agency, Washington D.C., USA.

Fail, P.A., J.D. George, J.C. Seely, T.B. Grizzle, and J.J. Heindel, 1991. Reproductive toxicity of boric acid in Swiss (CD-1) mice: assessment using the continuous breeding protocol. *Fundam. Appl. Toxicol.* 17, 225-239.

Fail, P.A., R.E. Chapin, C.J. Price, and J.J. Heindel, 1998. General, reproductive, developmental, and endocrine toxicity of boronated compounds. *Reprod. Toxicol.* 12, 1-18.

Field, EA; Price, CJ; Marr, MC; et al. (1989) Final report on the developmental toxicity of boric acid (CAS No. 10043-35-3) in CD-1-Swiss Mice. National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC; NTP Final Report No. 89-250. Zitiert nach EPA (2004b).

Fukuda, R., M. Hirode, I. Mori, F. Chatani, H. Morishima und H. Mayahara. 2000. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats 24). Testicular toxicity of boric acid after 2- and 4-week administration periods. *J. Toxicol. Sci.* 25 Spec No: 233-239. Zitiert nach Zusammenfassung in MEDLINE (<http://gateway.nlm.nih.gov/gw/Cmd>).

Garabrant, D.H., L. Bernstein, J.M. Peters, and T.J. Smith, 1984. Respiratory and eye irritation from boron oxide and boric acid dusts. *J. Occup. Med.* 36, 584-586.

Garabrant, D.H., L. Bernstein, J.M. Peters, T.J. Smith und W.E. Wright. 1985. Respiratory effects of borax dust. *Br. J. Ind. Med.* 42: 831-837.

Greim H., 1996, in: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 23. Lfg., DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag, Weinheim.

HCN (Health Council of the Netherlands: Committee on Updating of Occupational Exposure Limits), 2001. Disodium tetraborates and boric acid; Health-based reassessment of current administrative occupational exposure limits. Draft. The Hague: Health Council of the Netherlands.

Heindel, J.J., C.J. Price und B.A. Schwetz. 1994. The developmental toxicity of boric acid in mice, rats, and rabbits. *Environ. Health Perspect.* 102 Suppl 7: 107-112.

Heindel, J.J., C.J. Price, E.A. Field, M.C. Marr, C. B. Myers, R.W. Morrissey, und B.A. Schwetz, 1992. Developmental toxicity of boric acid in mice and rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18, 266-277.

Hu, X., D.H. Wegman, E.A. Eisen, S.R. Woskie und R.G. Smith. 1992. Dose related acute irritant symptom responses to occupational exposure to sodium borate dusts. *Br. J. Ind. Med.* 49: 706-713.

IUCLID (International Uniform Chemical Information Database) CD-ROM, 1996. European Commission, European Chemicals Bureau, Joint Research Centre, Ispra, Italy.

Ku, W.W., R.E. Chapin, R.N. Wine, and B.C. Gladen, 1993. Testicular toxicity of boric acid (BA): relationship of dose to lesion development and recovery in the F344 rat. *Reprod. Toxicol.* 7, 305-319.

Kudo, S., H. Tanase, M. Yamasaki, M. Nakao, Y. Miyata, K. Tsuru und S. Imai. 2000a. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats 23). A comparative 2- and 4-week repeated oral dose testicular toxicity study of boric acid in rats. *J. Toxicol. Sci.* 25 Spec No: 223-232. Zitiert nach Zusammenfassung in MEDLINE (<http://gateway.nlm.nih.gov/gw/Cmd>).

Lee, IP; Sherins, RJ; Dixon, RL. (1978) Evidence for induction of germinal aplasia in male rats by environmental exposure to boron. *Toxicol Appl Pharmacol* 45:577-590. Zitiert nach EPA (2004b).

Marek, W., T. Mensing, H. Fricke, and X. Baur, 1998. Water-soluble cooling lubricants induce airway hyperresponsiveness in rabbits. *Respiration* 65, 143-150.

NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health), 2005. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Boron oxide; Borates, tetra, sodium salts (Decahydrate); Borates, tetra, sodium salts (Pentahydrate); Borates, tetra, sodium salts (Anhydrous). Cincinnati, OH, USA. www.cdc.gov/niosh. Download 10. März 2005.

NTP, National Toxicology Programme, 1987. Toxicology and carcinogenesis of boric acid (CAS No. 10043-35-3) in B6C3F1 mice (feed studies). Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Programme (NTP TR No. 324).

NTP, National Toxicology Programme, 1991. Price, C.J., M.C. Marr, C.B. Myers, J.J. Heindel, and B.A. Schwetz. Final Report of the developmental toxicity of boric acid in New Zealand White Rabbits. Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Programme (NTP TR No. 324).

Pahl, M.V., B.D. Culver, P.L. Strong, F.J. Murray und N.D. Vaziri. 2001. The effect of pregnancy on renal clearance of boron in humans: a study based on normal dietary intake of boron. *Toxicol. Sci.* 60: 252-256.

PoM et al. 2001. Dietary Reference Intakes. Chapter 13: Arsenic, Boron, Nickel, Silicon, and Vanadium Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. A Report of the Panel on Micronutrients (PoM), Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. pp. 502 - 553. National Academy Press, Washington, D.C., USA,

Price, C.J., M. Marr, C. Myers, J. Seely, J. Heindel, and B. Schwetz, 1996. The developmental toxicity of boric acid in rabbits. *Fundam. Appl. Toxicol.* 34, 176-187.

Price, C.J., M.C. Marr, and C.B. Myers, 1994. Determination of the NOAEL for developmental toxicity in Sprague-Dawley rats exposed to boric acid in feed on gestational days 0 to 20, and evaluation of postnatal recovery through postnatal day 21. Report 65C-5657-200, Research Triangle Park, North Carolina, USA.

Price, C.J., P.L. Strong, F.J. Murray und M.M. Goldberg. 1998. Developmental effects of boric acid in rats related to maternal blood boron concentrations. *Biol. Trace Elem. Res.* 66: 359-372.

Price, C.J., P.L. Strong, M.C. Marr, C.B. Myers und F.J. Murray. 1996. Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. *Fundam. Appl. Toxicol.* 32: 179-193.

Sayli, B.S., E. Tüccar, and A.H. Elhan, 1998. An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulations. *Reprod. Toxicol.* 12, 297-304.

Seal, B.S., und H.J. Weeth. 1980. Effect of boron in drinking water on the male laboratory rat. *Bull. Environ Contam Toxicol.* 25: 782-789. Zitiert nach EPA (2004b).

Smith, R. A., Ascherl, F. M., 1999. Issues concerning the measurement of borate in occupational environments. *Am Ind Hyg Assoc J*, Vol. 60, 1999, S. 651-658.

Tarasenko, N.Y., A.A. Kasparov, and O.M. Strongina, 1972. Effect of boric acid on the generative function in males. *Gigiena Truda i Professionalnye Zabolevaniya* 11, 13-16.

US EPA. 2004a. IRIS Substance file - Boron and Compounds CASRN 7440-42-8. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., <http://www.epa.gov/iris/subst/0410.htm>. Download 30. Oct. 2004.

US EPA. 2004b. Toxicological Review of Boron and Compounds (CAS No. 7440-42-8). National Center for Environmental Assessment. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

Usuda, K., K. Kono, Y. Orita, T. Dote, K. Iguchi, H. Nishiura, M. Tominaga, T. Tagawa, E. Goto und Y. Shirai. 1998. Serum and urinary boron levels in rats after single administration of sodium tetraborate. *Arch. Toxicol.* 72: 468-474.

Vaziri, N.D., F. Oveisi, B.D. Culver, M.V. Pahl, M.E. Andersen, P.L. Strong und F.J. Murray. 2001. The effect of pregnancy on renal clearance of boron in rats given boric acid orally. *Toxicol. Sci.* 60: 257-263.

Wegmann, D.H., E.A. Eisen, X. Hu, S.R. Woskie, R.G. Smith, and D.H. Garabrant, 1994. Acute and chronic respiratory effects of sodium borate particulate exposures. *Environ. Health Perspect.* 102 (Suppl. 7), 119-128.

Weir, R.J. and R.S. Fisher, 1972. Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23, 351-364.

Wery, N., M.G. Narotsky, N. Pacico, R.J. Kavlock, J.J. Picard und F. Gofflot. 2003. Defects in cervical vertebrae in boric acid-exposed rat embryos are associated with anterior shifts of hox gene expression domains. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 67: 59-67.

Wester, R.C., X. Hui, H.I. Maibach, K. Bell, M.J. Schell, D.J. Northington, P. Strong und B.D. Culver. 1998. In vivo percutaneous absorption of boron as boric acid, borax,

and disodium octaborate tetrahydrate in humans: a summary. *Biol. Trace Elem. Res.* 66: 101-109.

WHO (World Health Organization), 1998. Environmental Health Criteria 204, Boron. IPCS (International Programme on Chemical Safety); World Health Organization, Geneva.

Whorton, D., J. Haas und L. Trent. 1994a. Reproductive effects of inorganic borates on male employees: birth rate assessment. *Environ. Health Perspect.* 102 Suppl 7: 129-132.

Whorton, M.D., J.L. Haas, L. Trent und O. Wong. 1994b. Reproductive effects of sodium borates on male employees: birth rate assessment. *Occup. Environ Med.* 51: 761-767.

Whorton, M.D., T.H. Milby, R.M. Krauss, and H.A. Stubbs, 1992. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J. Occup. Health* 21, 161-166.

Wilding, J.L., W.J. Smith, P. Yevich, M.E. Sicks, S.G. Ryan und C.L. Punte. 1959. The toxicity of boron oxide. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 20: 284-289.

Woskie, S.R., P. Shen, E.A. Eisen, M.H. Finkel, T.J. Smith, R. Smith, D.H. Wegman, 1994. The real-time dust exposures of sodium borate workers: examination of exposure variability. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 55, 207-217.