

An Bor ist nichts Langweiliges

Lara Pizzorno, MDiv, MA, LMT

Zusammenfassung

Das Spurenelement Bor ist ein Mikronährstoff, der an der Synthese verschiedener Biomoleküle wie S-Adenosylmethionin (SAM-e) beteiligt ist und eine entscheidende Rolle im Stoffwechsel spielt, wodurch es – ebenso wie Nicotinamidadenindinukleotid (NAD⁺) – für die Gesundheit von Pflanzen, Tieren und Menschen notwendig machen, und wie (10) gezeigt hat, hat die jüngste Forschung präventive und therapeutische Wirkungen bei einer Reihe von Krebsarten, wie Prostata-, Gebärmutterhals- und Lungenkrebs sowie bei multiplen und Non-Hodgkin-Lymphom, nachgewiesen; und (11) Bor hat sich als wichtiges Spurenelement erwiesen, da es und möglicherweise zur Evolution des Lebens auf der Erde beiträgt. Wie der vorliegende Artikel zeigt, kann Bor (1) ist für das Wachstum und den Erhalt der Knochen unerlässlich; Auswirkungen traditioneller Chemotherapeutika. In keinem (2) verbessert die Wundheilung erheblich; (3) wirkt sich positiv auf die Verwertung von Östrogen, Testosteron und Bor im Körper aus; die positiven Wirkungen von Bor treten jedoch erst bei einer Zufuhr von > 3 mg/Tag auf. Kein Vitamin D; (4) fördert die Magnesium Absorption; geschätzte durchschnittliche Bedarfe (EARs) oder Nahrungs (5) senkt die Werte von Entzündungsmarkern wie dem hochsensitiven C-reaktiven Protein (hs-CRP) und dem Tumornekrosefaktor α (TNF- α); (6) erhöht die Konzentrationen von antioxidativen Enzymen wie Superoxiddismutase (SOD), Katalase, Glutathionperoxidase und ; (7) schützt vor pestizidinduziertem oxidativem Stress und Schwermetalltoxizität; (8) verbessert die elektrische Aktivität des Gehirns, die kognitive Leistungsfähigkeit und das Kurzzeitgedächtnis bei , die eine Ernährung ohne Obst und Gemüse zu sich nehmen oder bei denen ein Risiko für Osteopenie, Osteoporose, oder Arthrose (OA) besteht; oder bei Brust-, Prostata- oder Lungenkrebs.

Lara Pizzorno, MDiv, MA, LMT, ist leitende medizinische Redakteurin bei Integrative Medicine Advisors, LLC, in Seattle, Washington.

Korrespondenzautorin: Lara Pizzorno, MDiv, MA, LMT
E-Mail-Adresse: laraup@salugenecists.com

Es hilft bei der Linderung von Arthritis und der Verbesserung der Gehirnfunktion und hat so bedeutende krebshemmende Wirkungen gezeigt, dass borierte Verbindungen mittlerweile bei der Behandlung

verschiedener Krebsarten eingesetzt. Eine Zusammenfassung der Evidenz Es werden Argumente dafür angeführt, dass Bor als essenzieller Mikronährstoff in Betracht gezogen werden sollte, zusammen mit den wichtigsten Nahrungsquellen und Empfehlungen zur Zufuhr.

T Das Spurenelement Bor ist ein Mikronährstoff mit vielfältigen und lebenswichtigen Funktionen im Stoffwechsel, die es für Pflanzen, Tiere und Menschen und möglicherweise, wie aktuelle Forschungsergebnisse nahelegen, für die Entwicklung des Lebens auf der Erde unverzichtbar. Der vorliegende Übersichtsartikel konzentriert sich in erster Linie auf die wichtigsten Auswirkungen von Bor auf die menschliche Gesundheit, darunter seine Rolle bei der Knochenentwicklung und -regeneration, der Wundheilung, der Produktion und dem Stoffwechsel von Sexualsteroiden und Vitamin D sowie der Aufnahme und Verwertung von Kalzium und Magnesium. Darüber hinaus hat Bor entzündungshemmende Wirkungen, die

Wesentliche Wirkungen

Knochenwachstum und -erhaltung

Wissenschaftler wissen seit vielen Jahren, dass Bor für gesunde Knochen unerlässlich ist. Im Jahr 1985 führte das US-Landwirtschaftsministerium (USDA) ein Experiment durch, bei dem postmenopausale Frauen (n = 12), die eine borarme Diät (0,25 mg/Tag über 119 Tage) erhalten hatten, während zweier 28-tägiger Versuchsphasen mit 3 mg/Tag Bor supplementiert wurden. In einem Versuch war die Magnesiumzufuhr gering, im anderen ausreichend. Durch die Bor-Supplementierung verringerte sich die tägliche Kalziumausscheidung der Frauen im Urin

um 44 %. Die durch die Bor-Supplementierung bewirkte Verringerung des Kalziumverlusts betrug 52 mg/Tag, wenn die Frauen einen Magnesiummangel aufwiesen, und 22 mg/Tag, wenn die Magnesiumwerte ausreichend waren.¹

Bor spielt eine wichtige Rolle bei der Knochenbildung, und es wurde nachgewiesen, dass ein Mangel daran die Knochenentwicklung und -regeneration beeinträchtigt.² Bor beeinflusst die Produktion und Aktivität von Steroidhormonen; über diese Wirkmechanismen ist dieses Spurenelement an der Vorbeugung von Kalziumverlust Verlust und Knochen Demineralisierung Es wurde wiederholt gezeigt, dass eine Bor-Supplementierung die Ausscheidung von sowohl Kalzium als auch Magnesium im Urin deutlich reduziert und die Serumspiegel von Östradiol sowie die Kalziumaufnahme bei Frauen in der Peri- und Postmenopause erhöht.^{1,3} Bor wirkt sich zudem positiv auf Vitamin-D-Verwertung Verwertung. Eine Bor-Supplementierung stimuliert das Knochenwachstum bei Tieren mit Vitamin-D-Mangel und lindert die für einen Vitamin-D-Mangel charakteristischen Störungen des Mineralstoffwechsels.⁴ In 2008⁵ und 2009⁶ veröffentlichten Tierstudien wurde festgestellt,^{5,6}

dass die Heilung des Alveolarknochens – eines Kamm aus kompaktem Knochen, der die Zahnhöhlen im Ober- und Unterkiefer (d. h. den Knochen, die die Zähne halten) enthält – bei Ratten mit Bor-Mangel gehemmt war. Im Vergleich zu Ratten mit ausreichender Borversorgung (3 mg/kg/Tag Bor in der Nahrung) wiesen borarme Tiere (0,07 mg/kg/Tag Bor in der Nahrung) bei der Untersuchung nach 7 und 14 Tagen eine signifikante Verringerung der Osteoblastenoberfläche auf (57 % bzw. 87 % nach 7 bzw. 14 Tagen), begleitet von einem Anstieg der ruhenden Oberfläche (120 % bzw. 126 % nach 7 bzw. 14 Tagen), was darauf hindeutet, dass ein Bor-Mangel aufgrund einer deutlichen Verringerung der Osteogenese zu einer beeinträchtigten Knochenheilung führen kann.

Im Jahr 2010 veröffentlichten Hakki et al.⁽⁷⁾ eine Studie, in der die Mechanismen untersucht wurden, die den Auswirkungen von Bor auf die Osteogenese zugrunde liegen. Es wurde festgestellt, dass Bor die Mineralisierung von Osteoblasten induziert, indem es die Expression von Genen reguliert, die mit der Gewebemineralisierung in Zusammenhang stehen, sowie die Wirkung von Schlüsselhormonen (17 β -Östradiol [E₂], Testosteron und Vitamin D), die am Knochenwachstum und -umsatz beteiligt sind. Die durch Bor induzierte Gewebemineralisierung ist auch die Grundlage für die positiven Wirkungen von Bor auf die Wundheilung.

Wundheilung

Seit 1990 hat sich gezeigt, dass Bor die Wundheilung deutlich verbessert. Die Anwendung einer 3-prozentigen Borsäurelösung bei tiefen Wunden verkürzte die auf der Intensivstation benötigte Zeit um zwei Drittel.⁸ Im Jahr 2000 zeigten In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Fibroblasten, dass eine Borsäurelösung die Wundheilung durch Einwirkung auf die extrazelluläre Matrix verbesserte.⁹ Weitere 2002 veröffentlichte In-vitro-Studien zeigten, dass diese positiven Wirkungen von Bor auf direkte Einwirkungen auf bestimmte Enzyme in Fibroblasten zurückzuführen waren: Elastase, Trypsin-ähnliche Enzyme, Kollagenase und alkalische Phosphatase.¹⁰ Als häufigste Zellen im tierischen Bindegewebe synthetisieren Fibroblasten die extrazelluläre Matrix und Kollagen und spielen eine entscheidende Rolle bei der Wundheilung. Bor fördert die Aktivität dieser Schlüsselenzyme in Fibroblasten und verbessert so den Umsatz der extrazellulären Matrix.

Expression von Proteinen der extrazellulären Matrix

Hakki et al.⁽⁷⁾ erweiterten das Verständnis der Mechanismen hinter den Wirkungen von Bor um einen Schritt und zeigten, dass Bor die Expression der Boten-RNA (mRNA) einer Vielzahl von Proteinen der extrazellulären Matrix reguliert, nicht nur derjenigen, die an der Wundheilung beteiligt sind, sondern auch der mit mineralisiertem Gewebe assoziierten Proteine, Kollagen Typ 1 (COL1), Osteopontin (OPN), Knochen-Sialoprotein (BSP) und Osteocalcin (OCN). Die kombinierten Effekte dieser Wirkungen fördern die Lebensfähigkeit, Proliferation und Morphologie der Osteoblasten sowie die Mineralisierung der Knochenzellen.

Weitere Untersuchungen anderer Forscher an menschlichen Knochenmarkstromazellen bestätigten frühere Erkenntnisse über die Mechanismen, durch die Bor die osteogene Differenzierung fördert, und erweiterten die Liste um weitere Erkenntnisse. Es wurde außerdem festgestellt, dass Bor die mRNA-Expression von alkalischer Phosphatase und knochenmorphogenetischen Proteinen (BMPs) erhöht.¹¹ Mehrere andere Forscher haben nun bestätigt, dass Bor die Proteinkonzentrationen der wichtigsten BMPs – BMP-4, BMP-6 und BMP-7 – sowie die mRNA-Expression des Runterwandten Transkriptionsfaktors 2 (RUNX2) reguliert.

Die BMPs sind multifunktionale Wachstumsfaktoren, die zur Superfamilie der transformierenden Wachstumsfaktoren β (TGF- β) gehören, und mehrere von ihnen induzieren die Bildung von neuem Knorpel und Knochen. Von den 20 Mitgliedern der BMP-Familie, die bisher identifiziert und charakterisiert wurden,^{12,13} haben sich BMP-2, BMP-4, BMP-6 und BMP-7, deren Transkription und Aktivität durch Bor reguliert werden, als notwendig erwiesen, um die osteoblastische Differenzierung in primären menschlichen mesenchymalen Stammzellen zu induzieren.^{14,15}

Es wurde außerdem festgestellt, dass Bor die Produktion von RUNX2 reguliert, das auch als Core-Binding-Faktor-Untereinheit α -1 (CBF- α 1) bekannt ist. RUNX2 ist für die osteoblastische Differenzierung, die Knochenbildung und den Knochenhalt unerlässlich. Es handelt sich um einen Transkriptionsfaktor, der in Zusammenarbeit mit BMPs die Genexpression von Osteoblasten zu Osteoblasten stimuliert und in reifen Osteoblasten aktiv bleibt. Wenn die Konzentrationen von aktivem RUNX2 sinken, nimmt die Expression der Gene ab, die für die wichtigsten Knochenmatrixproteine kodieren, darunter BSP, OCN, OPN und COL1.¹⁶⁻¹⁹

Regulierung der Sexualhormone

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen wurden nach einer Bor-Supplementierung erhöhte Werte an Sexualsteroiden nachgewiesen.^{1,20} Im Jahr 1987 berichteten Nielsen et al.⁽¹⁾, dass eine Bor-Supplementierung über die Nahrung bei postmenopausalen Frauen (n = 13), die zuvor eine borarme Ernährung hatten, deren Serum-Östradiol- (E₂)- und Testosteronspiegel signifikant erhöhte, insbesondere bei den Frauen, deren Magnesiumzufuhr über die Nahrung gering war. Bei Frauen mit einer magnesiumarmen Ernährung verdoppelte sich E₂ fast und stieg von durchschnittlich 21,1 pg/ml auf 41,4 pg/ml. Der Testosteronspiegel stieg um mehr als das Doppelte, von durchschnittlich 0,31 ng/ml auf 0,83 ng/ml. Ähnliche Anstiege wurden bei den Frauen mit einer magnesiumreichen Ernährung beobachtet: E₂ stieg von durchschnittlich 15,5 pg/ml auf 38,0 pg/ml, und der Testosteronspiegel

stieg von 0,38 ng/ml auf 0,65 ng/ml. Im Jahr 1997 veröffentlichten Naghii et al.⁽²¹⁾ Ergebnisse, die einen ähnlichen Anstieg der E₂-Serumspiegel bei gesunden Männern (n = 18) nach vierwöchiger Nahrungsergänzung mit Bor zeigten.

Bereits nach nur einer Woche einer Bor-Supplementierung von 6 mg/Tag stellte eine weitere Studie von Naghii et al.⁽²⁰⁾ an gesunden Männern (n = 8) Folgendes fest: (1) einen signifikanten Anstieg des freien Testosterons, das von durchschnittlich 11,83 pg/ml auf 15,18 pg/ml anstieg; und (2) signifikante Abnahmen von E₂, das von

42,33 pg/ml auf 25,81 pg/ml. Alle Entzündungsbiomarker, die gemessen wurden, sanken ebenfalls:

- (1) Interleukin (IL) 6, von 1,55 pg/ml auf 0,87 pg/ml;
- (2) das hochsensitive C-reaktive Protein (hs-CRP) um etwa 50 % – ein bemerkenswerter Rückgang – von 1460 ng/ml auf 795 ng/ml; und
- (3) den Tumornekrosefaktor α (TNF- α) um etwa 30 % von 12,32 auf 9,97 pg/ml. Die Werte für Dihydrotestosteron, Cortisol und Vitamin D stiegen leicht an.

Der signifikante Rückgang des Plasma-E₂-Spiegels bei den Männern nach einer Woche Bor-Supplementierung deutet auf eine höhere Umwandlungsrate von Gesamt-Testosteron (T) zu freiem Testosteron (FT) im Testosteron-Stoffwechselweg hin. Dies wird dadurch gestützt, dass die Verhältnisse von FT/T, T/E₂ und FT/E₂ alle signifikant angestiegen waren, was darauf hindeutet, dass Bor androgenverstärkende Wirkungen hatte:

- (1) FT/T (pg/mL/ng/mL) stieg von 3,62 auf 4,66;
- (2) T/E₂ (ng/mL) stieg von 91,68 auf 148; und
- (3) FT/E₂ (ng/ml) von 0,31 auf 0,67.

Es ist allgemein bekannt, dass etwa 98 % der Testosteronmoleküle im Blut an Proteine gebunden sind, vor allem an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), und nicht bioverfügbar sind, da gebundene Hormone die Kapillaren nicht verlassen können.⁽²²⁾ Daher könnte der durch eine Bor-Supplementierung beobachtete Anstieg des ungebundenen freien Testosterons erhebliche positive Auswirkungen haben, insbesondere bei älteren Männern, bei denen typischerweise die SHBG-Spiegel ansteigen und die FT-Spiegel sinken.⁽²³⁾

Vorbeugung von Vitamin-D-Mangel

In Tierversuchen⁽²⁴⁾ und in Studien mit Vitamin-D-mangelnden Personen^(25,26) wurde gezeigt, dass Bor den Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D₃ (25[OH]D₃) erhöht.

eine klinische Studie⁽²⁵⁾ in der Männer und Frauen mittleren Alters (n = 15) 63 Tage lang eine borarme Diät erhielten, die zudem einen Mangel an Magnesium und Kupfer aufwies (0,23 mg B/2000 kcal), 25(OH)D₃ stieg nach einer Bor-Supplementierung (3 mg/Tag als Natriumborat) über weitere 49 Tage signifikant an. Die 25(OH)D₃-Spiegel stiegen von durchschnittlich 44,9 nM nach den 63 Tagen mit Borentzug auf

62,4 nM nach 49 Tagen Bor-Supplementierung, was einem Anstieg von 39 % entspricht. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer offenen Pilotstudie mit Personen mittleren Alters (n = 13) beobachtet, bei

denen zuvor ein Vitamin-D-Mangel festgestellt worden war (Serum-25(OH)D₃ < 12 ng/ml). Die 25(OH)D₃-Spiegel wurden während einer 60-tägigen Bor-Supplementierung mit 6 mg/Tag unter Verwendung von Calciumfructoborat,

Ca([C₆H₁₀O₆)₂B)₂·4H₂O, einem borhaltigen Komplex, der in Früchten natürlich vorkommt.⁽²⁶⁾ Die Studie wurde in Serbien durchgeführt

mit einer -Supplementierung, die im Oktober begann und

bis Januar; mit anderen Worten, die Studie fand während des Übergangs vom Herbst zum Winter statt, einer Zeit, in der man erwarten würde, dass sich der Vitamin-D-Status verschlechtert. Doch mit der Bor-Supplementierung stiegen die 25(OH)D₃-Spiegel signifikant an, mit einem durchschnittlichen Anstieg von 20 %.⁽²⁷⁾

Wie entfaltet Bor seine hormonelle Wirkung? Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Bor die biologische Halbwertszeit und die Bioverfügbarkeit von E₂ und Vitamin D erhöht.

Bor erhöht die Halbwertszeit und Bioverfügbarkeit von Sexualhormonen und Vitamin D. Die positiven Auswirkungen von Bor auf den Knochenstoffwechsel sind zum Teil auf seine Rolle bei der Produktion von E₂ sowie bei der Verlängerung dessen biologischer Halbwertszeit und der von Vitamin D zurückzuführen. Was 17 β -Östradiol betrifft, ist der einfachste und bevorzugte Weg zu seiner Produktion die Reduktion der Ketogruppe von Östron durch ein Tetrahydroboratsalz, nämlich Kaliumborhydrid.⁽²⁸⁾

Was Vitamin D betrifft, so schlugen Miljkovic et al.⁽²⁷⁾ in einem ausgezeichneten Artikel in *Medical Hypotheses* vor, dass Bor die Aktivität der 24-Hydroxylase unterdrückt, jenes mikrosomalen Enzyms, das in erster Linie für den Abbau von 25(OH)D₃ verantwortlich ist. Eine Reihe neuerer Artikel, die im folgenden Text erörtert werden, haben Belege zur Stützung dieser Hypothese geliefert.

Die Hypothese von Miljkovic et al.⁽²⁷⁾ erklärt auch die allgemein anerkannte Erhöhung der 17 β -Östradiolspiegel durch Bor bei Frauen, einschließlich postmenopausaler Frauen, die eine Hormonersatztherapie erhalten, da der Abbau von 17 β -Östradiol ebenfalls durch mikrosomale Enzyme erfolgt, die benachbarte Hydroxylierungen katalysieren (z. B. 24-Hydroxylase). Dies legt eine allgemeinere Hypothese nahe: Nahrungsbor kann eine Reihe von mikrosomalen Enzymen hemmen, die Hydroxylgruppen in unmittelbarer Nähe zu bestehenden Hydroxylgruppen in Steroiden einfügen, darunter Enzyme, die 17 β -Östradiol, 25(OH)D₃ und 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ abbauen (1 α ,25[OH]₂D₃).⁽²⁹⁾ Wie von Miljkovic et al.⁽²⁷⁾ festgestellt:

Bor bildet leicht kovalente Komplexe mit cis-vicinalen Dihydroxyverbindungen. Daher ist es denkbar, dass es einen solchen Komplex mit 24,25-Dihydroxyvitamin D bilden kann, dem Endprodukt der Reaktion von 25(OH)D₃ mit 24-Hydroxylase. Dieser hypothetische Komplex könnte entweder als kompetitiver Inhibitor der 24-Hydroxylase-Reaktion wirken oder alternativ möglicherweise die Expression des Enzyms herunterregulieren. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass Bor bereits in sehr geringen Konzentrationen ein direkter Inhibitor des Enzyms ist; tatsächlich kann Bor zahlreiche Enzyme hemmen ...

Daher sind die positiven hormonellen Wirkungen von Bor wahrscheinlich auf seinen allgemeinen Einfluss auf die vicinale Hydroxylierung von Steroiden zurückzuführen.

In der Chemie bezeichnet der Begriff „*vicinal*“ zwei funktionelle Gruppen, die an zwei benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind. Unter Hydroxylierung versteht man die Anlagerung einer Hydroxylgruppe (-OH). Das Besondere an Boronsäuren ist ihre Fähigkeit, reversible kovalente Komplexe mit Molekülen zu bilden, die vicinale Hydroxylgruppen enthalten

Deaktivierung von Vitamin D

Cholecalciferol (Vitamin D_3) wird durch Hydroxylierung sowohl aktiviert als auch abgebaut. Die Synthese von Vitamin D beginnt in der Haut als nicht-enzymatischer Prozess, wenn die Absorption von Ultraviolett-B-Strahlung (UVB) im Sonnenlicht zur Umwandlung von 7-Dehydrocholesterin, einem in der Haut gespeicherten Cholesterin-Metaboliten, in Precholecalciferol führt. Precholecalciferol wird sofort in Cholecalciferol (Vitamin D_3) umgewandelt und zur Leber transportiert, wo es durch 25-Hydroxylase hydroxyliert wird. Tatsächlich entstehen 75 % des Serum-25(OH) D_3 durch die Wirkung der 1,25-Dihydroxyvitamin- D_3 -24-Hydroxylase (CYP2R1), und ein bislang noch nicht identifiziertes Enzym ist für die restlichen 25 % der 25-Hydroxylierung von Cholecalciferol verantwortlich.³⁰

Das Ergebnis dieser 25-Hydroxylierung ist die Bildung von Calcidiol (25(OH) D_3). Eine zweite Hydroxylierung findet in der Niere statt, wo Calcidiol durch 1 α -Hydroxylase (CYP27B1) an der C-1-Position hydroxyliert wird, wodurch der hormonelle, hochaktive Metabolit Calcitriol (1,25(OH) $_2D_3$) entsteht. Die 24-Hydroxylierung von 25(OH) D_3 und Calcitriol, die durch 1,25-Dihydroxyvitamin- D_3 -24-Hydroxylase (CYP24A1) erfolgt, führt zum Abbau dieser Vitamin-D-Metaboliten.³¹

Bor könnte die Wirkung einer Vitamin-D-Supplementierung bei „Non-Respondern“ verbessern

Unterstützung für das Potenzial von Bor, sich positiv auf den Vitamin-D-Spiegel auszuwirken, liefern aktuelle Forschungsergebnisse, die den Zusammenhang zwischen dem Grad der DNA-Methylierung von CYP24A1, einem 24-Hydroxylase-Enzym, und CYP2R1, einem 25-Hydroxylase-Enzym, untersuchen, sowie die Untersuchung der Fähigkeit postmenopausaler Frauen, den Serumspiegel von 25(OH) D_3 als Reaktion auf eine Vitamin-D-Supplementierung zu erhöhen.³²

Die Forscher teilten 446 weiße, postmenopausale Frauen nahmen mindestens 12 Monate lang an einer Kalzium- und Vitamin-D-Intervention mit 1100 IE/Tag teil. Aus dieser Gruppe wurden 18 Probandinnen mit dem höchsten Anstieg des Serum-25(OH) D_3 -Spiegels über 12 Monate als Responderinnen und 18 Probandinnen mit dem niedrigsten Anstieg des Serum-25(OH) D_3 -Spiegels über 12 Monate als Non-Responderinnen ausgewählt. Die Deoxyribonukleinsäure (DNA)-Methylierungsgrade der beiden Gruppen wurden verglichen.

Die Methylierung unterdrückt oder hemmt die Aktivität an diesen CpG-Stellen; somit führt eine stärkere Methylierung zu einer verminderten Produktion der Hydroxylase. Die Responder wiesen im Vergleich zu den Non-Respondern signifikant niedrigere Ausgangswerte der DNA-Methylierung in der Promotorregion von CYP2R1 auf – einer 25-Hydroxylase, die Vitamin D aktiviert –, nämlich 8 % gegenüber 30 %. Dieser Befund deutete auf eine höhere Produktion von 25-Hydroxylase und damit auf ein größeres Potenzial für die Vitamin-D-Aktivierung hin.

Responder wiesen zudem niedrigere Ausgangswerte der DNA-Methylierung in der Promotorregion von CYP24A1 auf – einer 24-Hydroxylase, die Vitamin D abbaut – als Non-Responder, nämlich 13 % gegenüber 32 %. Dieser Befund deutet möglicherweise auf ein Gleichgewicht in der Fähigkeit der Responder hin, Vitamin D sowohl zu aktivieren als auch anschließend abzubauen. Obwohl die DNA-Methylierungswerte von CYP24A1 bei den Non-Respondern höher waren, ist nicht bekannt, ob die von ihnen produzierten 24-Hydroxylase-Enzyme eine überdurchschnittliche Aktivitätsrate aufwiesen. Bor wurde in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt, doch wäre es relevant gewesen, die Boraufnahme und die Serumspiegel der Probanden zu untersuchen, da Bor die Aktivität der 24-Hydroxylase hemmt.

Gruppen. Boronsäuren wirken als Lewis-Säuren, also als Substanzen, die ein freies Elektronenpaar von einem anderen Molekül aufnehmen können, um die stabile Konfiguration eines ihrer eigenen Atome zu vervollständigen. Beispielsweise ist H^+ eine Lewis-Säure, da es ein freies Elektronenpaar aufnehmen kann und so seine stabile Form vervollständigt, für die zwei Elektronen erforderlich sind. Die aktuelle Definition einer Lewis-Säure lautet:

... eine molekulare Einheit (und die entsprechende chemische Spezies), die ein Elektronenpaar-Akzeptor ist und daher in der Lage ist, mit einer Lewis-Base zu reagieren, um ein Lewis-Addukt zu bilden, indem sie das von der Lewis-Base bereitgestellte Elektronenpaar teilt. Eine Lewis-Base ist jede Spezies, die ein Elektronenpaar an eine Lewis-Säure abgibt, um ein Lewis-Addukt zu bilden.³³

Wie bereits erwähnt, steigen die Serumkonzentrationen sowohl von 25(OH) D_3 als auch von 17 β -Östradiol bei einer Bor-Supplementierung an. Da dieser Effekt bei postmenopausalen Frauen unter Hormonersatztherapie beobachtet wird, ist eher eine Verringerung des E_2 -Abbaus als eine erhöhte E_2 -Synthese dafür verantwortlich. Jeder der Hauptwege des E_2 -Abbaus beinhaltet Hydroxylierungen (d. h. die Einführung einer benachbarten Hydroxylgruppe an der 2-, 4- oder 16-Position von 17 β -Östradiol), das bereits an den Positionen 3 und 17 hydroxyliert ist. Diese Ergänzung deutet darauf hin, dass Bor ein wirksamer Hemmstoff für mikrosomale Enzyme ist, die die Einfügung von Hydroxylgruppen in der Nähe bestehender Hydroxylgruppen in Steroiden katalysieren.

Zwei konkrete Beispiele für diesen Prozess sind die E_2 -Hydroxylasen und die 24-Hydroxylase, die Enzyme, die die Umwandlung von 25(OH) D_3 und 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 (1,25(OH) $_2D_3$) in 24-hydroxylierte Produkte, die die Abbauprodukte des Vitamin-D-Moleküls darstellen. Eine Zusammenfassung der Aktivierung und Deaktivierung von Vitamin D.³⁴

Magnesiumaufnahme

Bor verbessert die Magnesiumaufnahme und -ablagerung in den Knochen erheblich – ein weiterer positiver Effekt der Hemmung des 17 β -Östradiol-Abbaus durch Bor. Somit ist Bor ein Faktor für die vielfältigen positiven Wirkungen von Magnesium. Die Bedeutung von Magnesium allein für die Knochen verdeutlicht die weitreichenden Folgen eines Bormangels.

Etwa 60 % des Magnesiums im menschlichen Körper befinden sich in den Knochen, wo es als Cofaktor für wichtige Enzyme dient, die den Kalziumstoffwechsel regulieren. Der Großteil des Magnesiums in den Knochen ist in der Kortikalis gebunden, einem wesentlichen Bestandteil der Struktur von Apatitkristallen.³⁵ Abgesehen von seiner strukturellen Rolle in Apatitkristallen wird Magnesium in Osteoblasten und Osteoklasten sowie in allen lebenden Zellen benötigt, in denen es für die Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) unerlässlich ist und als Cofaktor für mehr als 300 Enzyme dient, die an der Synthese von Lipiden, Proteinen und Nukleinsäuren beteiligt sind. Aufgrund seiner positiven Ladung stabilisiert Magnesium die Zellmembranen, gleicht die Wirkung von Kalzium aus und fungiert als Signaltransduktor.³¹

Entzündungshemmende Wirkungen

In einer Reihe von Studien wurde gezeigt, dass Bor die Werte von Entzündungsmarkern senkt.^{20,36,37} In einer kürzlich durchgeführten Studie am Menschen mit gesunden männlichen Probanden (n = 8) kam es 6 Stunden nach der Einnahme von 11,6 mg Bor zu einem signifikanten Anstieg der Bor-Konzentrationen im Plasma, verbunden mit einem signifikanten Rückgang der Werte von hs-CRP und TNF- α . Eine einwöchige Bor-Supplementierung mit 10 mg/Tag führte zu einer 20-prozentigen Senkung der TNF- α -Plasmakonzentration von 12,32 auf 9,97 pg/ml sowie zu einer bemerkenswerten Senkung (um ca. 50 %) der hs-CRP-Plasmakonzentration von 1460 auf 795 ng/ml sowie von IL-6 von 1,55 auf 0,87 pg/ml.

Ist eine ausreichende Borversorgung wichtig? Bedenken Sie, dass erhöhte hs-CRP-Werte mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs,³⁸ Adipositas und das metabolische Syndrom (MetS) bei Kindern,³⁹ Atherosklerose, instabiler Angina pectoris, Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes,^{40,41} nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD),^{42,43} metastasiertem Prostatakrebs,⁴⁴ Lungenkrebs,⁴⁵ Depressionen bei Erwachsenen, Depressionen im Kindesalter und Psychosen im jungen Erwachsenenalter,^{46,47} koronarer Herzkrankheit und Schlaganfall.^{48–51}

Entzündungshemmende Wirkungen bei Osteoarthritis

Epidemiologische Belege, Fallberichte sowie kontrollierte Tier- und Humanstudien liefern Hinweise darauf, dass Bor eine sichere und wirksame Behandlung für Osteoarthritis (OA) darstellt.^{52–54} Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Borzufuhr und OA-Prävalenz weltweit stellten Forscher fest, dass in Regionen, in denen die Boraufnahme bei mindestens 1 mg/Tag liegt, die geschätzte Arthritis-Inzidenz zwischen 20 % und 70 % schwankt. Im Gegensatz dazu liegt die geschätzte Inzidenz von Arthritis in Gebieten, in denen die Bor-Aufnahme in der Regel 3 bis 10 mg/Tag beträgt, zwischen 0 % und 10 %.⁵⁵ Es wurde festgestellt, dass die Bor-Konzentration in den Femurköpfen, Knochen und der Gelenkflüssigkeit von OA-Patienten im Vergleich zu Personen ohne OA geringer ist.⁵⁶

Eine Auswertung von Tierversuchen, bei denen Ratten mit induzierter Arthritis von oral oder intraperitoneal verabreichtem Bor profitierten, ergab, dass Bor die Produktion und Aktivität von Serinprotease-Enzymen, die an der Entzündungsreaktion beteiligt sind, herunterreguliert.⁵⁷ Studien am Menschen zu Bor-Mangel und -Supplementierung haben gezeigt, dass Bor die Superoxiddismutase-Aktivität (SOD) in Erythrozyten signifikant erhöht. In einer Studie, in der auf 63 Tage Bor-Mangel eine 49-tägige Bor-Supplementierung mit 3 mg/Tag folgte, stieg die SOD-Aktivität bei Männern über 45 Jahren von 3091 U/g Hb auf 3231 U/g Hb, bei postmenopausalen Frauen von 2666 U/g Hb auf 3169 U/g Hb und bei postmenopausalen Frauen unter Östrogentherapie von 2520 U/g Hb auf 3327 U/g Hb.⁵⁸

Klinische Belege für den Einsatz von Bor bei der Behandlung von OA-Patienten wurden erstmals durch eine in Australien durchgeführte doppelblinde, placebokontrollierte Supplementierungsstudie erbracht, in der eine signifikant positive Reaktion auf eine Supplementierung mit 6 mg Bor pro Tag (Natriumtetraborat

Klinische Auswirkungen einer Hypomagnesiämie

Neben seinen direkten Auswirkungen auf die Struktur und die Zellen des Skeletts wirkt sich Magnesium indirekt auf die Knochen aus, indem es die Homöostase der beiden Hauptregulatoren der Kalziumhomöostase (d. h. des Parathormons [PTH] und von 1,25[OH]₂D₃) beeinflusst.⁵⁹ Die PTH-Signalübertragung beinhaltet die Erhöhung des zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) durch die Aktivierung der Adenylatzyklase, wofür Magnesium benötigt wird.

Eine Hypomagnesiämie beeinträchtigt die PTH-Sekretion und führt zu einer PTH-Resistenz der Zielorgane. Eine verminderte PTH-Sekretion oder eine beeinträchtigte periphere Reaktion auf das Hormon führt zu niedrigen Serumkonzentrationen von 25(OH)D₃. Darüber hinaus benötigt das Hydroxylase-Enzym 25-Hydroxycholecalciferol-1-Hydroxylase, das für die Produktion der aktivsten hormonellen Form von Vitamin D, Calcitriol, verantwortlich ist, Magnesium als Cofaktor. Folglich beeinträchtigt Magnesiummangel die Calcitriol-Produktion.

Hypomagnesiämie fördert Entzündungen.⁶⁰ Bei Magnesiummangel wird Substanz P in hohen Konzentrationen freigesetzt, und die Spiegel der proinflammatorischen Zytokine – TNF- α , IL-1 und IL-6 – steigen sowohl im Serum als auch im Knochenmark an. Magnesium spielt zudem eine wichtige Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel; sein Mangel löst Insulinresistenz aus und verschlimmert diese.

Insulinresistenz und die daraus resultierenden hohen Glukosekonzentrationen (>12 mM) verändern den Biomineralisierungsprozess in Osteoblastenzellen, sodass zwar eine Reihe von Faktoren, die die Osteoblastenaktivität fördern, aktiviert werden, jedoch weniger Kalzium abgelagert wird. Hohe Glukosewerte erhöhen die mRNA-Expression des Rezeptoraktivators des nukleären Faktors Kappa-B-Liganden (RANKL), von OCN, BSP und RUNX2, verringern jedoch die Expression des RANKL-Decoys (d. h. Osteoprotegerin) und erhöhen die mRNA-Expression proinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-6, IL-10 und TNF- α). Osteoblastenzellen, die unter normalen Glukosebedingungen kultiviert wurden, wiesen nach 7 Tagen ein Ca/P-Verhältnis von 1,48 und nach 14 Tagen von 1,60 auf. Im Gegensatz dazu wiesen Mineralablagerungen, die von Osteoblasten gebildet wurden, die mit hohen d-(+)-Glukosekonzentrationen kultiviert wurden, nach 7 bzw. 14 Tagen Ca/P-Verhältnisse von 0,78 und 1,29 auf. Diese Befunde stellen nur einige der Mechanismen dar, über die Hypomagnesiämie einen beschleunigten Knochenverlust verursacht. Eine ausreichende Borzufuhr von 3 mg/Tag kann helfen, Hypomagnesiämie zu verhindern.

Decahydrat) wurde bei 20 Probanden mit OA beobachtet; 50 % der Probanden, die Bor als Nahrungsergänzungsmittel erhielten, zeigten eine Besserung, verglichen mit nur 10 % derjenigen, die das Placebo erhielten.⁶¹

In-vitro-Studien haben entzündungshemmende Wirkungen

von Calciumfructoborat – einem natürlich vorkommenden, pflanzlichen Bor-Kohlenhydrat-Komplex – auf Zellkulturen gezeigt,⁶² und eine offene Pilotstudie (n = 20) ergab, dass Calciumfructoborat äußerst positive Auswirkungen auf OA-Symptome hatte.²⁶ In der 8-wöchigen Pilotstudie wurden die OA-Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: diejenigen mit leichter und mittelschwerer OA sowie diejenigen mit schweren Fällen. Es wurden zwei Bewertungsmaßstäbe verwendet: der Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) und der Newnham

High-Sensitivity C-reactive Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akutphasenprotein, das in der Leber als Reaktion auf eine erhöhte Produktion proinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α) durch Immunzellen gebildet wird. CRP gilt als bekannter Risikomarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE), Herzinfarkt und Schlaganfall. Studien haben zudem einen eindeutigen Zusammenhang zwischen überdurchschnittlichen CRP-Werten und Arthrose, Parodontitis sowie dem Risiko für Knochenbrüche aufgezeigt. In Japan, wo Frauen in der Regel deutlich niedrigere CRP-Werte aufweisen als ihre kaukasischen Geschlechtsgenossinnen, hatten Frauen, deren CRP-Werte über dem für Japanerinnen üblichen Normalwert lagen, ein mehr als doppelt so hohes Risiko für Knochenbrüche – 2,22 im mittleren Quartil und 2,40 im Quartil mit den höchsten CRP-Werten.⁶³

Zur Beurteilung des CRP-Spiegels stehen zwei Tests zur Verfügung: der CRP-Test und der hs-CRP-Test. Beide Tests messen dasselbe Molekül im Blut. Der CRP-Test ist der Standardtest und erfasst einen wesentlich breiteren und höheren Bereich an CRP-Werten als der hs-CRP-Test; allerdings ist der CRP-Test weniger geeignet, um die niedrigeren Werte zu erfassen, die für die Feststellung einer chronischen Entzündung mit geringem Ausmaß wichtig sind und die möglicherweise zu einem fortlaufenden Krankheitsprozess beitragen. Der Test auf hs-CRP erkennt die niedrigeren CRP-Konzentrationen genau. Bei Menschen mit chronisch erhöhter Entzündung (z. B. Personen mit Erkrankungen wie Arthritis oder Parodontitis) sollte der CRP-Test und nicht der hs-CRP-Test durchgeführt werden. Ihre CRP-Werte sind sehr hoch, oft zu hoch, um aussagekräftig zu sein oder gar mit dem hs-CRP-Test gemessen werden zu können. Der hs-CRP-Test ist die bessere Wahl für scheinbar gesunde Menschen, um festzustellen, ob bei ihnen eine leichte chronische Entzündung vorliegt. Der hs-CRP-Test misst CRP im Bereich von 0,5 bis 10 mg/l. Der Standard-CRP-Test misst CRP im Bereich von 10 bis 1000 mg/l.

Hs-CRP wird in der Regel als einer von mehreren Tests im Rahmen eines kardiovaskulären Risikoprofils angeordnet, häufig zusammen mit Tests auf Cholesterin und Triglyceride, da sich das kardiovaskuläre Risiko am besten durch die Kombination eines geeigneten Entzündungsmarkers wie Hs-CRP mit dem Lipidprofil vorhersagen lässt. Untersuchungen haben nun gezeigt, dass gesunde Menschen, deren hs-CRP-Werte am oberen Ende des Normalbereichs liegen, also über 3,0 mg/l, ein 1,5- bis 4-mal höheres Risiko für einen Herzinfarkt haben als diejenigen, deren hs-CRP-Werte am unteren Ende des Normalbereichs liegen, also bei 1,0 mg/l oder darunter.

Da der hs-CRP-Test als Entzündungsmarker dient, ist es wichtig, dass sich der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht gerade von einer Erkältung, Grippe, einer anderen Infektion oder einer Verletzung erholt. Wie bereits erwähnt, ist CRP ein Akutphasenprotein, sodass die Werte als Reaktion auf jede kürzlich durchgemachte Erkrankung, Infektion oder jedes Trauma, einschließlich zahnärztlicher Eingriffe, dramatisch ansteigen. Aus diesem Grund führt jede akute Entzündung zu einem Anstieg des CRP-Wertes und liefert eine fälschlicherweise erhöhte Risikoeinschätzung. Außerdem sollten Patienten angewiesen werden, keine NSAIDs einzunehmen, da diese Medikamente ebenso wie Statine die CRP-Werte vorübergehend senken und somit zu einer fälschlicherweise zu niedrigen Risikoeinschätzung führen.

Es hat sich gezeigt, dass Frauen, die eine konventionelle Hormonersatztherapie (HRT) (z. B. Premarin oder Provera) erhalten, nicht jedoch diejenigen, die eine bioidentische Hormonersatztherapie (BHRT) erhalten, erhöhte hs-CRP-Werte aufweisen – ein weiterer Grund, die Anwendung einer BHRT anstelle einer HRT in Betracht zu ziehen.

Kriterien. Patienten mit leichter bis mittelschwerer OA erhielten 6 mg/Tag Bor als Nahrungsergänzung; Patienten mit schwerer OA erhielten 12 mg/Tag. Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer OA betrug die durchschnittliche Schmerzreduktion 62,5 % nach 4 Wochen und 70,8 % nach 8 Wochen. In den ersten 4 Wochen reduzierten oder stellten 80 % der Patienten mit leichter bis mittelschwerer OA die Einnahme ihres Schmerzmittels (Ibuprofen) ein. Nach 8 Wochen hatten 67 % die Einnahme des nichtsteroidalen Antirheumatikums (NSAR) eingestellt. Die Gelenksteifigkeit verschwand bei der Hälfte der Patienten mit leichter und mittelschwerer OA in den ersten 4 Wochen und verringerte sich bei der verbleibenden Hälfte um durchschnittlich 87,5 %. In Woche 8 waren alle Probanden mit leichter und mittelschwerer OA steifigkeitsfrei. Die Beweglichkeit und Flexibilität verbesserten sich bei 71,4 % der Probanden nach 4 Wochen und bei 77,8 % nach 8 Wochen signifikant.

In der Gruppe mit schwerer Arthrose betrug die durchschnittliche Schmerzlinderung nach 4 Wochen 47,9 % und nach 8 Wochen 64,5 %. In den ersten 4 Wochen reduzierten oder stellten 40 % der Probanden mit schwerer Arthrose die Einnahme ihres Schmerzmittels (Ibuprofen) ein. Bis zur 8. Woche hatten 75 % die Einnahme ihres NSAID-Medikaments (Ibuprofen) eingestellt. Bei der Hälfte der Patienten mit schwerer OA verschwand die Gelenksteifigkeit in den ersten 4 Wochen. Bei der anderen Hälfte nahm die Gelenksteifigkeit signifikant ab, mit einer durchschnittlichen Verringerung der Steifigkeit um 50 %. Die Beweglichkeit und Flexibilität verbesserten sich bei 50 % der Probanden mit schwerer OA nach 4 Wochen und bei 62,5 % nach 8 Wochen signifikant.

Basierend auf den Ergebnissen von Tierstudien⁶² stellten die Forscher die Hypothese auf, dass die entzündungshemmende Wirkung von Bor auf der Hemmung des oxidativen Bursts durch Fresszellen (Leukozyten) und der übermäßigen Aktivität von Neutrophilen (d. h. weißen Blutkörperchen, die Zelltrümmer beseitigen) sowie von Eindringlingen außerhalb des Kreislaufsystems beruht. Bor fördert zudem die Beseitigung freier Radikale, indem es die Konzentrationen eines Dreigespanns antioxidativer Enzyme im Blut und in den Zellen erhöht: SOD, Katalase und Glutathionperoxidase.

Scorei et al.⁽⁶⁴⁾ führten daraufhin eine doppelblinde, placebokontrollierte Pilotstudie durch, um die Auswirkungen verschiedener Dosierungen von Calciumfructoborat auf systemische Entzündungs- und Dyslipidämie-Marker bei Menschen mittleren Alters mit primärer OA zu untersuchen. Die Studienteilnehmer (n = 72) wurden nach dem Zufallsprinzip vier Gruppen zugeordnet: (1) Gruppe 1 erhielt 1,5 mg Bor,

2 $\times$ /Tag; (2) Gruppe 2 erhielt 3 mg, 2 $\times$ /Tag; (3) Gruppe

3 erhielt 6 mg, 2 $\times$ /Tag; und (4) Gruppe 4 erhielt Placebo,

2 $\times$ täglich. Eine 15-tägige Nahrungsergänzung mit Calciumfructoborat senkte die Entzündungsmarker – CRP, Fibrinogen (FBR) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) – in allen Gruppen mit Ausnahme der Placebo-Gruppe; auf die Blutfettwerte wurde keine Wirkung festgestellt. In den Gruppen 1, 2 und 3 (d. h. denjenigen, die mit Bor in Form von Calciumfructoborat supplementiert wurden) kam es zu signifikanten Senkungen der ESR-Werte: ein Rückgang um -10,25 %, -11,9 % bzw. -8,5 % in den Gruppen 1, 2 und 3 im Vergleich zum Ausgangswert. In der Placebo-Gruppe stieg der ESR-Wert um 36,36 %. Auch der FBR sank bei den mit Bor versorgten Gruppen: -13,73 in Gruppe 1, -2,05 in Gruppe 2 und -4,18 in Gruppe 3. In der Placebo-Gruppe stieg der FBR-Wert um 4,10. Auch der CRP-Wert sank in allen Gruppen, die das Präparat erhielten: -60,25 in Gruppe 1, -26,66 in Gruppe 2 und -17,54 in Gruppe 3. In der Placebo-Gruppe stieg der CRP-Wert um 5,47.

Jüngsten Erkenntnissen zufolge führte die Einnahme von 110 mg Calciumfructoborat zweimal täglich, was einer Borzufuhr von etwa 3 mg zweimal täglich bzw. 6 mg täglich entspricht, innerhalb der ersten 14 Behandlungstage zu einer Linderung der Kniebeschwerden. In dieser Studie wurden Probanden mit selbst berichteten Kniebeschwerden (n = 60) randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt, die entweder Calciumfructoborat oder ein Placebo erhielten.⁶⁴ Sowohl nach 7 Tagen als auch nach 14 Tagen wurden in der mit Calciumfructoborat supplementierten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikante Verringerungen der mittleren, pro Proband gemessenen Veränderungen der Werte festgestellt, gemessen anhand des WOMAC-Index und des McGill Pain Questionnaire (MPQ). Die geschätzten Behandlungsunterschiede für den MPQ-Wert betrugen

-5,8 bzw. -8,9 an den Tagen 7 und 14. Die geschätzten Unterschiede beim WOMAC-Score betrugen -5,3 bzw. -13,73 an den Tagen 7 und

14. Negative Werte weisen auf eine stärkere Verringerung der berichteten Beschwerden hin. In der Placebo-Gruppe wurden keine Veränderungen der WOMAC- oder MPQ-Werte beobachtet.⁶⁵ Die

CRP-Werte sind bei Patienten mit OA im Vergleich zu gesunden

Kontrollpersonen typischerweise höher, und CRP-Werte mit

Referenzwerten über 0,5 mg/dl bei OA-Patienten stehen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung.^{66,67} Wie

bereits erwähnt, stehen erhöhte CRP-Werte neben OA und CVD auch mit NAFLD, MetS, Typ-2-Diabetes, Adipositas, Depressionen, Nierenerkrankungen und Osteoporose in Zusammenhang. Bor in

Kombination mit pflanzlichem Calcium in Form von Calciumfructoborat hat sich als wirksam erwiesen, um

CRP-Spiegel im Blut beim Menschen.⁶⁸

Schutz vor Malathion-induziertem oxidativem Stress

In einer aktuellen Studie schützte Bor Tiere, die chronisch geringen Mengen von Malathion ausgesetzt waren, einem weit verbreiteten Pestizid, das bereits in den geringen Konzentrationen, denen Menschen über die Nahrung ausgesetzt sind, oxidativen Stress verursacht.⁶⁹ Die Verabreichung von 100 mg/kg/Tag Malathion per Magensonde erhöhte die Werte von Malondialdehyd, Stickstoffmonoxid und 8-Hydroxy-2'-desoxyguanosin (8-OHdG) sowie Marker für Leberschäden. Sie verringerte die Acetylcholinesterase- und Reduziertes-Glutathion-Aktivität sowie die Superoxiddismutase- und Katalase-Aktivität in Blut, Leber, Niere und Hirngewebe. Die Verabreichung von Bor in Dosen von 5, 10 und 20 mg/kg/Tag kehrte den durch Malathion verursachten oxidativen Stress, die Lipidperoxidation und die Unterdrückung der antioxidativen Enzymaktivität um. Bor verringerte den durch Malathion verursachten oxidativen Stress, stärkte die antioxidativen Abwehrmechanismen und regenerierte geschädigtes Leber-, Nieren- und Hirngewebe bei Ratten.

Gehirnaktivität und psychische Funktionen

Untersuchungen der elektrischen Aktivität des Gehirns sowohl bei Tieren als auch beim Menschen haben gezeigt, dass ein Bormangel – 0,12 µg/g in der Nahrung in Form von Borsäure – zu einer verminderten elektrischen Aktivität des Gehirns führt.⁷⁰ Bei ausgewachsenen Ratten ging ein Bormangel mit einer verminderten hochfrequenten und einer erhöhten niederfrequenten elektrischen Aktivität des Gehirns einher, was mit einer verminderten Wachsamkeit einherging und darauf hindeutet, dass Bor eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Gehirnaktivität bei Tieren spielen könnte. Bei Menschen führte ein Mangel an Bor- en (<0,3 mg/Tag) zu einer schlechteren

Leistung bei Aufgaben zu motorischer Geschwindigkeit und Geschicklichkeit, Aufmerksamkeit und Kurzzeitgedächtnis. Eine Reihe von Experimenten, die an ansonsten gesunden älteren Männern und Frauen durchgeführt wurden, ergab, dass sich bereits relativ kurze Zeiträume von 42 bis 73 Tagen mit eingeschränkter Bor-Zufuhr nachteilig auf die Gehirnfunktion und die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkten. Der konsistenteste EEG-Befund war, dass eine geringe Bor-Zufuhr zu einer Verlagerung hin zu mehr Aktivität in den niedrigen Frequenzen und weniger Aktivität in den hohen, dominanten Frequenzen des EEG-Spektrums führte – derselbe Effekt, der typischerweise als Reaktion auf unspezifische Mangelernährung und Schwermetallvergiftung beobachtet wird. Eine erhöhte Aktivität im niedrigen Frequenzbereich ist charakteristisch für Zustände vermindelter geistiger Wachsamkeit, steht im Zusammenhang mit einer verminderten Fähigkeit zur Ausführung von Wachsamkeits- und psychomotorischen Aufgaben und wurde mit einer beeinträchtigten Gedächtnisleistung in Verbindung gebracht.

Schwermetallvergiftung

Die Wirksamkeit einiger Borverbindungen – Borsäure, Borax, Colemanit und Ulexit – hinsichtlich der durch Schwermetalle – Arsenitoxid, kolloidales Bismutsubcitrat, Cadmiumchlorid, Quecksilberchlorid und Bleichlorid – induzierten Genotoxizität wurde in menschlichen Blutkulturen untersucht.⁷¹ Es wurden Sister-Chromatid-Austausch- (SCE) und Mikronukleus- (MN) Tests durchgeführt, um DNA-Schäden in Lymphozyten nachzuweisen, und der oxidative Stress wurde durch die Abschätzung der Veränderungen der Aktivitäten der wichtigsten antioxidativen Enzyme sowie der Gesamtglutathionwerte in Erythrozyten bewertet. Die Behandlung mit Schwermetallen erhöhte die Häufigkeit sowohl von SCE als auch von MN sowie die Plasmaspiegel von Malondialdehyd, einem Marker für oxidativen Stress, und verringerte die Aktivitäten der antioxidativen Enzyme sowie den Gesamtglutathion-Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe. Alle mit Bor getesteten Verbindungen (5–20 ppm) reduzierten signifikant alle genotoxischen Effekte, die durch niedrige Dosen von Schwermetallen induziert wurden.

Produktion wichtiger Biomoleküle

Bor ist nicht nur ein Inhibitor der 24-Hydroxylase, sondern beeinflusst auch die Bildung und Aktivität von Borestern in Biomolekülen, die cis-Hydroxylgruppen enthalten. Zu diesen borhaltigen Biomolekülen gehören solche, die Ribose enthalten (z. B. S-Adenosylmethionin [SAM-e], Diadenosinphosphate und Nicotinamidadenindinukleotid [NAD⁺]). Diese Biomoleküle spielen eine Schlüsselrolle in einer Vielzahl grundlegender biochemischer Prozesse.^{72,73}

Betrachten wir zunächst SAM-e. Als wichtiger Methylspender ist SAM-e eines der am häufigsten verwendeten Enzymsubstrate im menschlichen Stoffwechsel.⁷⁴ Etwa 95 % des SAM-e werden in Methylierungsreaktionen verbraucht, die die Aktivität von DNA, RNA, Proteinen, Phospholipiden, Hormonen und Botenstoffen beeinflussen. SAM-e-Methylierungsreaktionen führen zur Bildung von S-Adenosylhomocystein, das zu Homocystein hydrolysiert werden kann. Die Hypothese, dass die biologische Aktivität von Bor teilweise durch eine Wirkung auf die Bildung und/oder Verwendung von SAM-e zustande kommt, wird durch Befunde gestützt, wonach bei Ratten, denen 0,05 bis 0,15 mg/kg Bor verabreicht wurden, der Homocysteinspiegel im Plasma anstieg und der SAM-e-Spiegel in der Leber sank, im Vergleich zu Ratten

ergänzt mit 3 mg/kg in ihrer Nahrung.⁷⁵ Ein hoher Homocysteinspiegel im Blut und ein SAM-e-Mangel werden mit vielen Erkrankungen in Verbindung gebracht, auf die sich eine Borzufuhr von mindestens 3 mg/Tag positiv auswirken kann, darunter Arthritis, Osteoporose, Krebs, Diabetes und beeinträchtigte Gehirnfunktion.

Bor bindet oxidiertes NAD⁺ stark an ⁷⁶ und könnte somit Reaktionen beeinflussen, an denen NAD⁺ beteiligt ist, darunter die ATP-Produktion, die Kalzium-Signalübertragung und die Wirkungen der Sirtuine, bei denen es sich um NAD-abhängige Deacetylasen handelt. Die Hemmung der NAD⁺-Verwertung, eine weitere positive Wirkung von Bor, erhöht den NAD⁺-Spiegel, aktiviert Sirtuine und fördert gesundes Altern.⁷⁷

Bor bildet zudem Boroester-Komplexe mit Phosphoinositiden, Glykoproteinen und Glykolipiden. Glykolipide sind Biomoleküle, die als Kalziumchelatoren und Redoxmodifikatoren wirken und die Integrität und Funktion der Zellmembran beeinflussen.⁷⁸ Phosphoinositide sind an der Regulation von Lipidkinasen beteiligt.⁷⁹ Glykoproteine sind wichtige, integrale Membranproteine, die eine Rolle bei Zell-Zell-Interaktionen spielen. Glykolipide, die sich auf der Außenfläche aller eukaryotischen Zellmembranen befinden, ragen aus der Phospholipid-Doppelschicht in die wässrige Umgebung außerhalb der Zelle hinein und dienen als Erkennungsstelle für bestimmte Chemikalien, tragen zur Aufrechterhaltung der Membranstabilität bei und verbinden Zellen miteinander, um Gewebe zu bilden. Durch die mit diesen Biomolekülen gebildeten Boroester-Komplexe beeinflusst Bor alle oben genannten Vorgänge.

Ein möglicher Histon-Deacetylase-Hemmer?

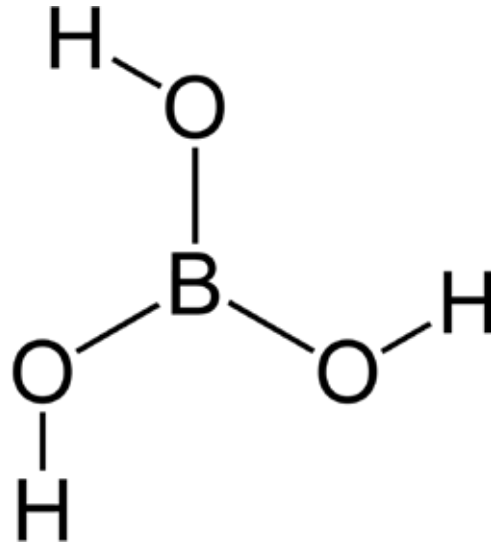
Im Zuge der zunehmenden Erforschung der Chemie borhaltiger Verbindungen hat sich gezeigt, dass diese sowohl in vitro als auch in vivo wirksame Mittel gegen Osteoporose, Entzündungen und Tumore sind. Eine mögliche Erklärung für die Vielfalt der positiven Wirkungen ist, dass einige borierte Verbindungen Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDIs) sind.

HDIs sind potenzielle Therapeutika für Krebs und neurologische Erkrankungen, da sie die Genexpression verändern, einen Wachstumsstillstand oder die Apoptose von Tumorzellen induzieren und die normale Zelldifferenzierung stimulieren können. Mehrere HDIs fördern die Reifung von Osteoblasten, indem sie die RUNX2-abhängige Transkriptionsaktivierung verstärken und so zu einem Anstieg der Expressionsniveaus von Genen für die Osteoblastenreifung, Typ-1-Kollagen, OPN, BSP und OCN führen.⁸⁰ Was haben all diese Erhöhungen gemeinsam? Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei allen um nachgewiesene Wirkungen von Bor. HDIs werden als neue Klasse von knochenanabolen Wirkstoffen zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit Knochenverlust, wie Osteoporose und Krebs, in Betracht gezogen.

Krebshemmende Wirkungen

Eine wachsende Zahl von Veröffentlichungen deutet darauf hin, dass Bor antikarzinogene Eigenschaften besitzt. Boreiche Ernährung und Regionen, in denen Boden und Wasser reich an Bor sind, korrelieren mit einem geringeren Risiko für verschiedene Krebsarten,

Abbildung 1. Struktur von Borsäure.



darunter Prostata-, Brust-, Gebärmutterhals- und Lungenkrebs. Es wurde festgestellt, dass eine mit Bor angereicherte Ernährung zu einer signifikanten Senkung des Risikos für Prostata- und Gebärmutterhalskrebs führt und das Lungenkrebsrisiko bei rauchenden Frauen verringert. In den letzten Jahren hat die Verwendung natürlicher und synthetischer borhaltiger Verbindungen als Antikrebsmittel zugenommen, insbesondere bei inoperablen Krebserkrankungen und solchen mit hoher Malignität. Borhaltige Verbindungen stören die Physiologie und Vermehrung von Krebszellen durch verschiedene Mechanismen, darunter die Hemmung von Serinproteasen, NAD-Dehydrogenasen, mRNA-Spleißen und Zellteilung, die Nachahmung von Rezeptorbindungen sowie die Induktion von Apoptose.⁸¹

Prostatakrebs. Die Borzufuhr über die Nahrung steht in umgekehrtem Zusammenhang mit der Prostatakrebsinzidenz.⁸² Laut Daten der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III war das Prostatakrebsrisiko bei Männern, deren Ernährung mehr als 1,8 mg Bor pro Tag lieferte, um 52 % niedriger als bei Männern, deren Borzufuhr über die Nahrung bei höchstens 0,9 mg pro Tag lag. Es wurde eine hohe Korrelation ($r = 0,63$) zwischen der Borkonzentration im Grundwasser und der Verteilung von Prostatakrebs in Texas festgestellt.⁸³ Die Analyse der NHANES-III-Daten ergab zudem, dass eine erhöhte Bor-Aufnahme über die Nahrung mit einem verringerten Risiko für Prostatakrebs verbunden war, wobei ein Dosis-Wirkungs-Muster zu beobachten war. Die adjustierte Odds Ratio betrug 0,46 für das höchste Quartil der Bor-Aufnahme im Vergleich zum niedrigsten Quartil.⁸² Bei einer Bor-Aufnahme von weniger als 1,17 mg/Tag wurde kein Zusammenhang mit der Häufigkeit von Prostatakrebs beobachtet.⁸⁴

Borsäure hemmt in vitro die Proliferation menschlicher Prostatakrebszellen.^{85,86} In einer Studie verringerte Borsäure die Größe von Prostata Tumoren bei Mäusen und reduzierte deutlich die Konzentrationen des insulinähnlichen Wachstumsfaktors 1 (IGF-1) im Tumorgewebe sowie des prostataspezifischen

Antigen (PSA).⁸⁷ In dieser Studie erhielten zwei Gruppen mit jeweils 10 Tieren per Magensonde Borsäurelösungen (1,7 bzw. 9,0 mg Bor/kg/Tag). Die Kontrollgruppe erhielt lediglich Wasser. Die Tumorgroße wurde über einen Zeitraum von 8 Wochen wöchentlich gemessen. Die Größe der Tumore nahm bei Mäusen, die der niedrigen bzw. hohen Borsäure-Dosis ausgesetzt waren, um 38 % bzw. 25 % ab. Die PSA-Serumspiegel sanken bei den beiden Dosierungen im Vergleich zur Kontrollgruppe um 88,6 % bzw. 86,4 %. Bei den mit Bor behandelten Tieren wurde eine signifikant geringere Häufigkeit von *Mitosefiguren* beobachtet – ein in der Zellpathologie verwendeter Begriff, der das mikroskopische Erscheinungsbild einer Zelle während der Mitose beschreibt. Die zirkulierenden IGF-1-Spiegel unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen, aber die Expression von IGF-1 in den Tumoren war durch die Borbehandlung signifikant reduziert.

PSA ist eine androgenregulierte Serinprotease (Enzym), die sowohl von normalen als auch von krebsartigen Prostatazellen produziert wird⁸⁸ und nach wie vor der am häufigsten verwendete Serummarker für Prostatakrebs ist. Es wurde gezeigt, dass Borsäure die PSA-Aktivität hemmt.^{89,90}

KLINISCHER TIPP: Es wurden mehrere Modifikationen zur Erkennung des PSA-Biomarkers vorgeschlagen, um dessen Sensitivität und Spezifität zu verbessern, darunter die PSA-Dichte, das Verhältnis von freiem zu Gesamt-PSA, die PSA-Geschwindigkeit/Verdopplungszeit sowie verschiedene PSA-Isoformen. Darüber hinaus stehen nun neue Biomarker zur Verfügung, darunter genetische sowie auf Blut- oder Urinproben basierende Biomarker. Am weitesten fortgeschritten ist das Prostatakrebs-Gen 3, das im Urin nachgewiesen wird und 2006 zu einem kommerziellen Test weiterentwickelt wurde.⁹¹

Der IGF-1-Signalweg fördert das Fortschreiten von Krebs; seine Herunterregulierung ist mit einem verringerten Risiko verbunden.⁹²

Weitere Einblicke in die zellulären Mechanismen, die den Wirkungen von Bor gegen Prostatakrebs zugrunde liegen, liefern Barranco et al.^(93,94), deren Arbeiten zeigten, dass Borsäure das Wachstum von Prostatakrebszellen sowohl durch eine Verringerung der Expression von A-E-Cyclin als auch durch den Einfluss von Bor auf Östrogen und Testosteron hemmt. Mit Borsäure behandelte Zellen zeigten zudem eine verminderte Adhäsion und Migration, was auf ein verringertes Metastasierungspotenzial hindeutet.^{21,95-97}

Es wurde angenommen, dass hohe Östradiolspiegel mit einem geringen Prostatakrebsrisiko korrelieren⁹⁷, eine Annahme, die die Grundlage der Aromatasehemmer-Therapie bildet. In jüngster Zeit sind jedoch Veröffentlichungen erschienen, die darauf hindeuten, dass die Rolle von Östrogen in der Prostata durch die unterschiedlichen Wirkungen der Östrogenrezeptoren (ERs), ER- α und ER- β , kompliziert wird. Die Stimulation von ER- α fördert abnorme Proliferation, Entzündungen und prämale Pathologien, während die Aktivierung von ER- β positive Auswirkungen auf die Zellproliferation hat und eine schützende Rolle gegen die Karzinogenese spielt.⁹⁸ Die Forschung auf diesem Gebiet steht noch am Anfang, aber es scheint, dass borhaltige Verbindungen

die Östrogenrezeptoren vorteilhaft modulieren, indem sie selektiv an ER- β binden.^{99,100}

Gebärmutterhalskrebs. Gebärmutterhalskrebs ist weltweit die zweithäufigste Krebsart bei Frauen, in der Türkei liegt er jedoch nur auf Platz neun, was einer 2- bis 5-mal geringeren Häufigkeit als in Europa und Nordamerika entspricht.¹⁰¹ Obwohl die Gründe für diesen Unterschied sicherlich in einer Kombination verschiedener Faktoren liegen, darunter soziokulturelle Unterschiede, das Fehlen bevölkerungsweiter Vorsorgeprogramme oder eine geringere Prävalenzrate des humanen Papillomavirus (HPV) in der Türkei, wurde vermutet, dass die niedrige Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs in der Türkei mit dem borreichen Boden des Landes zusammenhängt.¹⁰² HPV-Viren sind die Hauptursache für Gebärmutterhalskrebs. HPV-16 und HPV-18 verursachen etwa 95 % aller Gebärmutterhalskrebsfälle, und Bor greift in den Lebenszyklus von HPV ein.

Serinprotease-Inhibitoren reduzieren die immortalisierende und transformierende Fähigkeit des HPV-E7-Onkogens.¹⁰³⁻¹⁰⁶ Bor kommt im menschlichen Körper hauptsächlich in Form von Borsäure vor, einem Serinprotease-Inhibitor. Nach der Durchführung von Untersuchungen, die zeigten, dass das Auftreten von histopathologischen Befunden im Zusammenhang mit Gebärmutterhalskrebs mit borreichen und borarmen Gebieten korrelierte, schlugen Korkmaz et al.⁽¹⁰⁷⁾ vor, dass höhere Mengen an Bor im Trinkwasser dazu beitragen könnten, die HPV-Transformation zu hemmen und so die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs zu senken.

In dieser Studie wurde das Auftreten von zytologischen Auffälligkeiten in Gebärmutterhalsabstrichen bei 1059 Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status untersucht, die in borreichen (472 Frauen) und borarmen (587 Frauen) Regionen der Türkei lebten. Die durchschnittliche Bor-Aufnahme über die Nahrung betrug 8,41 mg/Tag bei Frauen aus den borreichen Regionen und 1,26 mg/Tag bei Frauen aus den borarmen Regionen. Bei keiner der Frauen aus den borreichen Regionen lagen zytopathologische Hinweise auf Gebärmutterhalskrebs vor; bei 15 Frauen aus den borarmen Regionen wurden zytopathologische Befunde festgestellt.

Lungenkrebs. Bor könnte krebsvorbeugende Wirkungen haben, ähnlich wie die Hormonersatztherapie (HRT), von der bekannt ist, dass sie das Lungenkrebsrisiko senkt.^{108,109} Eine 10-jährige Studie (1995–2005), die am MD Anderson Cancer Center der University of Texas in Houston durchgeführt wurde und die gemeinsamen Auswirkungen der Bor-Zufuhr und der Hormonersatztherapie auf das Lungenkrebsrisiko untersuchte, ergab, dass die Bor-Zufuhr bei Frauen in umgekehrtem Zusammenhang mit Lungenkrebs stand. Frauen mit geringer Bor-Zufuhr, die keine Hormonersatztherapie nutzten, wiesen ein deutlich erhöhtes Risiko auf. Bei allen Frauen war eine verringerte Bor-Zufuhr mit einem erhöhten Risiko für Lungenkrebs verbunden, das mit abnehmendem Quartil der Zufuhr einem Anstieg von 39 %, 64 % bzw. 95 % entsprach. Im Vergleich zu Frauen mit hoher Bor-Zufuhr über die Nahrung, die eine Hormonersatztherapie nutzten, betrug das Odds Ratio für Lungenkrebs bei geringer Bor-Zufuhr über die Nahrung und ohne Hormonersatztherapie 2,07.¹¹⁰ Eine von den Forschern vorgeschlagene Erklärung für die Senkung des Lungenkrebsrisikos durch Bor war, dass postmenopausale Frauen mit hoher Bor-Zufuhr über die Nahrung sowie HRT-Anwenderinnen höhere Östradiolspiegel aufweisen, die mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAKs) aus Karzinogenen des Zigarettenrauchs um Östrogenrezeptoren konkurrieren. Sollte dies zutreffen, würde eine erhöhte Bor-

während der Hormonersatztherapie auch das karzinogene Potenzial von PAHs aus Zigarettenrauch verringern.

Hemmung der tumorinduzierten Angiogenese. Es wurde ebenfalls gezeigt, dass Borsäure und eine Reihe von borhaltigen Phenoxyacetanilid-Derivaten den Hypoxie-induzierbaren Faktor (HIF) 1 stark hemmen.¹¹¹ HIFs sind heterodimere (α/β) Transkriptionsfaktoren und stellen wichtige physiologische Stimuli für die Expression von Angiogenese-Faktoren dar. Angiogenese, die Bildung neuer Blutgefäße, die aus bestehenden Kapillaren des Wirtsgewebes entspringen, muss stattfinden, damit Tumore über eine bestimmte kritische Größe hinauswachsen können. Die Hemmung der tumorinduzierten Angiogenese verhindert das Wachstum vieler Arten solider Tumore und bietet einen neuartigen Ansatz für die Krebsbehandlung; daher ist HIF-1 ein Ziel der antineoplastischen Therapie.

Induktion der Apoptose von Krebszellen. Zucker-Borat-Ester wirken als Bor-Träger und erhöhen die Boratkonzentration im Inneren von Krebszellen im Vergleich zu normalen Zellen. Eine erhöhte intrazelluläre Boratkonzentration aktiviert nicht nur Borattransporter, sondern führt auch zu Wachstumshemmung und Apoptose. In normalen Zellen treten die beiden letztgenannten, zellzerstörenden Effekte nicht auf, da die in einer gesunden Ernährung vorhandene Boratmenge von 1 bis 10 mg/Tag leicht aus normalen Zellen ausgeschieden wird. Krebszellen hingegen überexprimieren häufig Zuckertransporter und/oder unterexprimieren den Borat-Export, was Zucker-Borat-Ester zu vielversprechenden chemopräventiven Wirkstoffen macht.¹¹²

Behandlung des multiplen Myeloms und des Non-Hodgkin-Lymphoms. Derzeit werden borhaltige Medikamente als Therapeutika mit krebshemmender, antiviraler, antibakterieller, antimykotischer und anderer krankheitsspezifischer Wirkung entwickelt. Bortezomib (vermarktet als Velcade von Millennium Pharmaceuticals und als Cytomib von Venus Remedies), das Bor als aktives Element enthält, wurde als Proteasom-Inhibitor zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassen,¹¹³ und mehrere andere borhaltige Verbindungen befinden sich in verschiedenen Phasen klinischer Studien, wobei eine bessere Wirksamkeit und Potenz als bei bestehenden Medikamenten erwartet wird.¹¹⁴

Minderung der Nebenwirkungen herkömmlicher Chemotherapeutika. Herkömmliche Chemotherapeutika sind zytotoxisch (d. h., sie wirken, indem sie sich schnell teilende Zellen abtöten), was ein wesentliches Merkmal der meisten Krebszellen ist. Leider werden auch andere sich schnell teilende Zellen, darunter im Knochenmark gebildete Zellen, zerstört, was zu einer Myelosuppression führt (d. h. zu einer verminderten Produktion von Blutzellen und damit zu einer Reihe von Nebenwirkungen, einschließlich einer Immunsuppression).¹¹⁵ Eine In-vitro-Studie ergab, dass Borsäure zum Schutz vor Genotoxizität und Zytotoxizität beitragen kann, die in Lymphozyten durch Paclitaxel induziert werden, ein Krebsmedikament, das häufig zur Behandlung von Brust-, Eierstock- und Lungenkrebs eingesetzt wird.¹¹⁶

Paclitaxel (10 oder 20 $\mu\text{g/L}$) wurde menschlichen peripheren Lymphozyten in Blutkulturen zugesetzt, und seine genotoxischen und zytotoxischen Wirkungen wurden mittels SCE- und MN-Tests bewertet. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die Häufigkeit von SCEs und die Bildung von MNs (d. h. die genotoxischen Wirkungen) deutlich

In Lymphozytenkulturen, die Paclitaxel ausgesetzt waren, stieg die Genotoxizität an, während der Kernteilungsindex (d. h. die zytotoxische Wirkung) abnahm. Die Zugabe von Borsäure (2,5 oder 5 mg/l) führte zu einer signifikanten Verringerung des durch Paclitaxel verursachten Anstiegs der Genotoxizität, wodurch die Werte wieder nahezu auf das Kontrollniveau sanken und die Zytotoxizitätsindizes vollständig auf die Kontrollwerte zurückkehrten.⁸¹

Leben auf der Erde

Aufgrund seiner Bedeutung in der sogenannten Zuckerwelt könnte Bor eine wesentliche Rolle bei den präbiotischen Ursprüngen des genetischen Materials gespielt haben. Borate (d. h. Borverbindungen wie Borsäure) beeinflussen die Bildung von Ribofuranose aus Formaldehyd, was den präbiotischen Stoffwechselkreislauf antreibt. Es wird angenommen, dass Borate durch die Bildung von Komplexen mit organischen cis-Diolen die thermische und chemische Stabilität bereitgestellt haben, die für die Entwicklung des Lebens auf der Erde notwendig war.¹¹⁷

Die Entwicklung der RNA-Welt, in der RNA sowohl als Katalysator als auch als informationstragendes Makromolekül fungierte, setzt eine große präbiotische (vor-RNA) Quelle für Ribose voraus. Die allgemein akzeptierte präbiotische Synthese von Ribose, die Formose-Reaktion, liefert jedoch zahlreiche Zucker ohne jegliche Selektivität, und selbst wenn Ribose selektiv synthetisiert würde, sind Ribose und andere Zucker instabil. Daher wurde angenommen, dass das erste genetische Material aufgrund ihrer Instabilität keine Ribose oder andere Zucker enthalten haben kann.¹¹⁸

Dennoch wurde im Laufe der Evolution Ribose als alleiniger Zuckerbestandteil der Nukleinsäuren ausgewählt. Die Wahl der Ribose lässt sich erklären, indem man anhand von Molekülmodellen die chemische Struktur der Aldopentosen (gewöhnliche Zucker) betrachtet und sich vorstellt, wie diese in ein Nukleinsäuremodell passen würden. Vergleiche zeigen, dass Ribose nicht zufällig ausgewählt wurde, sondern die einzige Wahl war, da β -D-Ribose am besten in die Struktur der physiologischen Formen von Nukleinsäuren passt.¹¹⁹ Ribose ist der einzige Zucker, der sowohl in der frühen RNA-basierten Biochemie als auch im heutigen DNA-basierten Leben vorkommt. Daher ist die Stabilität von Ribose von grundlegender Bedeutung für die Bestimmung des Ursprungs der frühen RNA-basierten Biochemie. Borate stabilisieren Ribose und können Boratester-Nukleotide bilden.

Borat erhöht selektiv die Stabilität von Ribose gegenüber allen anderen Aldopentosen. Ohne den stabilisierenden Einfluss von Bor ist Ribose die am wenigsten stabile aller durch die Formose-Reaktion erzeugten Aldopentosen. Eine aktuelle Theorie besagt, dass es in der Vor-RNA-Welt in boratreichen Umgebungen zu einer Anreicherung von Ribose kam, was die Voraussetzungen für die Entwicklung von Ribose-basierten Nukleotiden (RNA) schuf.¹²⁰ Diese Bildung von Boratkomplexen könnte Ribose vor Isomerisierungs- und Zersetzungsreaktionen geschützt und so zu ihrer selektiven Stabilisierung geführt haben. Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass sich Ribose in boratreichen Umgebungen auf der frühen Erde angesammelt haben könnte, und legen nahe, dass sich ribosebasierte Nukleotide in Verbindung mit Phosphat und Nukleobasen abiotisch gebildet haben.

Typische Bor-Aufnahme/Empfehlungen zur Nahrungsergänzung

Tabelle 1 listet den Borgehalt der reichhaltigsten Nahrungsquellen auf. Leider gelten die Zahlen als ungenau; Schätzungen zufolge liegen sie um das 3- bis 4-fache über den durch chemische Analyse ermittelten Werten.¹²¹

Meacham et al.^(122,123) haben gezeigt, dass derzeit verfügbare Software-Datenbanken wie Food Processor (ESHA, Salem, OR, USA) den Borgehalt von Lebensmitteln stark überschätzen. Beim Vergleich einer chemischen Analyse von Lebensmitteln mit der Auswertung von Ernährungsprotokollen in Food Processor ergab die chemische Analyse der in den Ernährungsprotokollen aufgeführten Lebensmittel 1,2 mg/Tag Bor, während Food Processor einen Borgehalt von 4,5 mg/Tag (Version 7.32), 5,0 mg/Tag (Version 8.1) und 5,3 mg/Tag (Version 9.9) angab. Anhand der chemischen Analyse berichteten die Forscher über den Borgehalt der 10 borreichsten Lebensmittel (Tabelle 2).

Bor ist Bestandteil der normalen menschlichen Ernährung, doch die tägliche Aufnahme variiert stark in Abhängigkeit vom Anteil verschiedener Lebensmittelgruppen in der Ernährung und von den Borkonzentrationen im Boden.¹²⁴ Die angegebenen Werte für die durchschnittliche Gesamtboraufnahme variieren: 1,7 bis 7,0 mg/Tag in den Vereinigten Staaten; 1,75 bis 2,12 mg/Tag in Mexiko; 0,8 bis 1,9 mg/Tag in der Europäischen Union; 2,16 bis 2,28 mg/Tag in Australien; und etwa 0,93 mg/Tag in Korea.^{125,126} Die Unterschiede korrelieren mit regionalen Unterschieden im Boden sowie im Verzehr von ballaststoff- und eiweißreichen pflanzlichen Lebensmitteln.

Eine abwechslungsreiche, pflanzenreiche Ernährung^a liefert schätzungsweise etwa 1,5 bis 3 mg Bor pro Tag.^{125,127} Pflanzliche Lebensmittel, insbesondere Obst, Blattgemüse, Nüsse und Hülsenfrüchte, sind reich an Bor, ebenso wie pflanzliche fermentierte Getränke (z. B. Wein, Apfelwein und Bier). Fleisch, Fisch und Milchprodukte sind hingegen schlechte Quellen. Erdnüsse und Erdnussbutter, andere Nüsse, Rosinen, Wein und Avocados tragen ebenfalls maßgeblich zur Bor-Aufnahme bei. Obwohl Kaffee und Milch nur wenig Bor enthalten, liefern sie 12 % der gesamten Bor-Aufnahme in den Vereinigten Staaten, was auf die konsumierten Mengen und die Tatsache zurückzuführen ist, dass die typische amerikanische Ernährung so wenige Portionen Obst, Gemüse und Hülsenfrüchte enthält.^{125,128} Für Bor wurden keine empfohlenen Werte festgelegt, lediglich eine Obergrenze (UL) von 20 mg/Tag.¹²⁹

Obwohl Rainey et al.⁽¹²⁵⁾ feststellten, dass „in der erwachsenen Bevölkerung der USA sehr große Schwankungen bei der Boraufnahme auftreten“, die bis zu 9 mg/Tag reichen, lagen die Schätzungen der Forscher für die mittlere Boraufnahme und die Aufnahme am 95. Perzentil in den Vereinigten Staaten bei 1,17 bis 2,42 mg/Tag für Männer und 0,96 bis 1,94 mg/Tag für Frauen. Es ist wichtig anzumerken, dass die US-Bevölkerung heute weniger borreiche pflanzliche Lebensmittel konsumiert als 1998, als die von Rainey et al.⁽¹²⁵⁾ durchgeführte Studie stattfand. Es scheint wahrscheinlich, dass die durchschnittliche Boraufnahme gesunken ist.

(Lebensmittelverarbeiter/überschätzt) Borgehalt der reichhaltigsten Nahrungsquellen

Lebensmittel	mg/100 g	mg in einer typischen Portion
Avocado	2,06	2,06
Aprikosen (getrocknet)	2,11	0,53
Johannisbeeren	1,74	0,26
Weintrauben (rot)	0,50	0,50
Pfirsich	0,52	0,57
Pflaumen	1,88	0,94
Rosinen	4,51	0,67
Rote Kidneybohnen	1,4	1,82
Linsen	0,74	0,96
Mandeln	2,82	0,42
Paranüsse ^a	1,72	0,34
Cashewnüsse	1,15	0,17
Haselnüsse	2,77	0,68
Erdnussbutter	1,92	0,38
Pistazien	1,20	0,18
Walnüsse (Kalifornien)	1,63	0,24
Wein (Shiraz Cabernet)	0,86	0,86

Anmerkung: In Anlehnung an Naghii et al.¹²¹

Erdnüsse sind die selenreichste Nahrungsquelle. Der Verzehr von mehr als 100 g Erdnüssen pro Tag kann zu einer Selenvergiftung führen.

Tabelle 2. Chemische Analyse des Borgehalts (mg/100 g) in den 10 wichtigsten Lebensmitteln

Lebensmittel	mg/100 g
Avocado	1,43
Erdnussbutter	0,59
Erdnüsse, trocken	0,58
Pflaumensaft	0,56
Schokoladenpulver	0,43
Rotwein	0,36
Müsli mit Rosinen	0,36
Traubensaft	0,34
Pekannüsse	0,26
Rosinen-Kleie	0,26

Anmerkung: Adaptiert nach Meacham et al.¹²²

In den Jahren 1988 bis 1994 erfüllten nur 27 % der Erwachsenen die USDA-Richtlinien für Obst – zwei oder mehr Portionen – und nur 35 % die Richtlinien für Gemüse – drei oder mehr Portionen; in den Jahren 1999 bis 2002 erfüllten 28 % bzw. 32 % der Erwachsenen die Richtlinien für Obst und Gemüse. Nur 11 % erfüllten die USDA-Richtlinien sowohl für Obst als auch für Gemüse in den Jahren 1988 bis 1994 und 1999 bis 2002, was auf keine Veränderung des Verzehrs hindeutet.¹³⁰ In den Jahren 1999 bis 2002 erfüllten nur 40 % $\pm$ 2 % der US-Bevölkerung die damals geltende Empfehlung, durchschnittlich 5 oder mehr Portionen Obst und Gemüse pro Tag zu essen. In den verschiedenen Bevölkerungsgruppen reichte der Anteil derjenigen, die mindestens diese Menge zu sich nahmen, von einem Tiefstwert von 10 % $\pm$ 3 % bei Mädchen im Alter von 4 bis 8 Jahren bis zu einem Höchstwert von 60 % $\pm$ 4 % bei Männern im Alter von 51 bis 70 Jahren.

Ab 2006 lagen die neuen kombinierten empfohlenen Mengen an Obst und Gemüse zwischen 2 und 6,5 Tassen. Unter der Annahme von 2 Portionen pro Tasse wird geschätzt, dass der Anteil der Teilpopulationen, die die neuen kombinierten Empfehlungen für Obst und Gemüse erfüllen, von einem Tiefstwert von 0,7 % $\pm$ 0,4 % bei Jungen im Alter von 14 bis 18 Jahren, deren kombinierte Empfehlung bei 5 Tassen liegt, bis zu einem Höchstwert von 48 % $\pm$ 4 % bei Kindern im Alter von 2 bis 3 Jahren, deren kombinierte Empfehlung bei 1 Tasse liegt, reicht. Nur 17 % $\pm$ 3 % der Frauen im Alter von 51 bis 70 Jahren erfüllen ihre kombinierte Empfehlung, und in allen anderen Geschlechts- und Altersgruppen sind es weniger als 11 %.¹³¹

Der Bedarf des Menschen an Bor ist nach wie vor nicht genau definiert. Die einzige Richtlinie ist eine tolerierbare Obergrenze (UL), die für Erwachsene ab 18 Jahren bei etwa 20 mg/Tag liegt.¹³² Der Verfasser hofft, dass das wachsende Wissen über die vielfältigen biologischen Funktionen von Bor dazu beitragen wird, die Bedeutung einer genauen Festlegung einer angemessenen und möglicherweise sogar einer optimalen Borzufuhr anzuerkennen. Obwohl vermutet wird, dass der Mensch mindestens 0,2 mg/Tag Bor benötigt und die Ernährung etwa 1 bis 2 mg/Tag Bor enthalten sollte, weisen zahlreiche Studien darauf hin, dass die typische amerikanische Ernährung dies nicht tut, und die positiven Wirkungen von Bor auf Knochen,¹³³ Sexualsteroiden,²⁰ und Vitamin D²⁶ bei einer Bor-Zufuhr von weniger als 3 mg/Tag nicht zum Tragen kommen. Alle in dieser Übersicht besprochenen Studien am Menschen, die positive Wirkungen einer Bor-Supplementierung zeigten, verwendeten eine Bor-Dosis von mindestens 3 mg/Tag. Studien an Bewohnern borreicher Regionen der Welt deuteten darauf hin, dass 3 mg/Tag eine konservative Menge ist, die Vorteile mit einem sehr geringen Risiko für Nebenwirkungen mit sich bringen würde. In der Türkei beispielsweise betrug die tägliche Boraufnahme bei Arbeitern in einer Borsäureproduktionsanlage durchschnittlich 12,6 mg/Tag, ohne dass Nebenwirkungen auftraten.^{134,135}

Schlussfolgerungen

Bor hat sich als wichtiges Spurenelement erwiesen, da es (1) für das Wachstum und den Erhalt der Knochen unerlässlich ist; (2) die Wundheilung erheblich verbessert; (3) sich positiv auf die Verwertung von Östrogen, Testosteron und Vitamin D im Körper auswirkt; (4) die Magnesiumaufnahme fördert; (5) die Werte von Entzündungsmarkern wie hs-CRP und TNF- α senkt; (6) die Konzentration von antioxidativen

wie SOD, Katalase und Glutathionperoxidase;

(7) vor durch Pestizide verursachtem oxidativem Stress und Schwermetallvergiftung schützt; (8) die elektrische Aktivität des Gehirns, die kognitive Leistungsfähigkeit und das Kurzzeitgedächtnis bei älteren Menschen verbessert; (9) beeinflusst die Bildung und Aktivität wichtiger Biomoleküle wie SAM-e und NAD⁺; (10) hat bei einer Reihe von Krebsarten, darunter Prostata-, Gebärmutterhals- und Lungenkrebs sowie Multiples Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom, präventive und therapeutische Wirkungen gezeigt; und (11) kann dazu beitragen, die Nebenwirkungen herkömmlicher Chemotherapeutika zu mildern. Die tägliche Bor-Aufnahme über die Nahrung wurde 1999 bei Amerikanern auf etwa 1 mg/Tag geschätzt.

In keiner der zahlreichen bisher durchgeführten Studien zeigen sich jedoch positive Wirkungen von Bor bei einer Zufuhr von weniger als 3 mg/Tag. Für Bor wurden keine EARs oder DRIs festgelegt; lediglich eine Obergrenze (UL) von 20 mg/Tag für Personen ab 18 Jahren. Das Fehlen von Studien, die auf schädliche Auswirkungen hinweisen, in Verbindung mit der beträchtlichen Anzahl von Artikeln, die positive Wirkungen belegen, spricht dafür, eine Bor-Supplementierung von 3 mg/Tag für alle Personen in Betracht zu ziehen, die sich frucht- und gemüsearm ernähren oder bei denen ein Risiko für Osteopenie, Osteoporose, OA oder Brust-, Prostata- oder Lungenkrebs besteht bzw. die bereits daran leiden.

Referenzen

1. Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR. Wirkung von Bor aus der Nahrung auf den Mineral-, Östrogen- und Testosteronstoffwechsel bei postmenopausalen Frauen. *FASEB J*. 1987;1(5):394-397.
2. Nielsen FH. Ist Bor ernährungsphysiologisch relevant? *Nutr Rev*. 2008;66(4):183-191.
3. Beattie JH, Peace HS. Der Einfluss einer borarmen Ernährung und einer Bor-Supplementierung auf den Knochen-, Hauptmineral- und Sexualsteroidstoffwechsel bei postmenopausalen Frauen. *Br J Nutr*. 1993;69(3):871-884.
4. Hunt CD. Die biochemischen Auswirkungen physiologischer Mengen an Bor in der Nahrung in Tierernährungsmodellen. *Environ Health Perspect*. 1994;102(Beilage 7):35-43.
5. Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Guglielmotti MB. Eine histomorphometrische Studie zur Alveolarknochenmodellierung und zum Alveolarknochenumbau bei Mäusen, die mit einer borarmen Ernährung gefüttert wurden. *Arch Oral Biol*. 2008;53(7):677-682.
6. Nielsen FH, Stoecker BJ. Bor und Fischöl haben unterschiedliche positive Auswirkungen auf die Festigkeit und die trabekuläre Mikroarchitektur des Knochens. *J Trace Elem Med Biol*. 2009;23(3):195-203.
7. Hakki SS, Borkut BS, Hakki EE. Bor reguliert mineralisierte gewebegebundene Proteine in Osteoblasten (MC3T3-E1). *J Trace Elem Med Biol*. 2010;24(4):243-250.
8. Blech MF, Martin C, Borrelly J, Hartemann P. Behandlung tiefer Wunden mit Gewebeverlust: Nutzen einer 3-prozentigen Borsäurelösung [auf Französisch]. *Presse Med*. 1990;19(22):1050-1052.
9. Benderdour M, Van Bui T, Hess K, Dicko A, Belleville F, Dousset B. Auswirkungen von Bor-Derivaten auf die Bildung der extrazellulären Matrix. *J Trace Elem Med Biol*. 2000;14(3):168-173.
10. Nzietchueng RM, Dousset B, Franck P, Benderdour M, Nabet P, Hess K. Mechanismen, die an den Wirkungen von Bor auf die Wundheilung beteiligt sind. *J Trace Elem Med Biol*. 2002;16(4):239-244.
11. Ying X, Cheng S, Wang W, et al. Wirkung von Bor auf die osteogene Differenzierung menschlicher Knochenmarkstromazellen. *Biol Trace Elem Res*. 2011;144(1-3):306-315.
12. Rosen V, Wozney JM. Knochenmorphogenetische Proteine. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, Hrsg. *Principles of Bone Biology*. Band 2. 2. Auflage. San Diego, CA: Academic Press; 2002:919-928.
13. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Knochenmorphogenetische Proteine. *Growth Factors*. 2004;22(4):233-241.
14. Lavery K, Swain P, Falb D, Alaoui-Ismaïli MH. BMP-2/4 und BMP-6/7 nutzen Zelloberflächenrezeptoren auf unterschiedliche Weise, um die osteoblastische Differenzierung von aus menschlichem Knochenmark stammenden mesenchymalen Stammzellen zu induzieren. *J Biol Chem*. 2008;283(30):20948-20958.
15. Martinovic S, Borovecki F, Miljavac V, et al. Notwendigkeit eines knochenmorphogenetischen Proteins für die Aufrechterhaltung und Stimulation der Osteoblastendifferenzierung. *Arch Histol Cytol*. 2006;69(1):23-36.
16. Phimpilai M, Zhao Z, Boules H, Roca H, Franceschi RT. Die BMP-Signalübertragung ist für die RUNX2-abhängige Induktion des Osteoblasten-Phänotyps erforderlich. *J Bone Miner Res*. 2006;21(4):637-646.
17. Franceschi RT, Ge C, Xiao G, Roca H, Jiang D. Transkriptionelle Regulation von Osteoblasten. *Cells Tissues Organs*. 2009;189(1-4):144-152.

18. Ducey P, Starbuck M, Prieml M, et al. Ein Cbfa1-abhängiger genetischer Signalweg steuert die Knochenbildung über die Embryonalentwicklung hinaus. *Genes Dev.* 1999;13(8):1025-1036.
19. Gersbach CA, Byers BA, Pavlath GK, García AJ. Runx2/Cbfa1 stimuliert die Transdifferenzierung primärer Skelettmyoblasten in einen mineralisierenden osteoblastischen Phänotyp. *Exp Cell Res.* 2004;300(2):406-417.
20. Naghii MR, Mofid M, Asgari AR, Hedayati M, Daneshpour MS. Vergleichende Auswirkungen einer täglichen und wöchentlichen Bor-Supplementierung auf Plasma-Steroidhormone und proinflammatorische Zytokine. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25(1):54-58.
21. Naghii MR, Samman S. Die Wirkung einer Bor-Supplementierung auf die Ausscheidung im Urin und ausgewählte kardiovaskuläre Risikofaktoren bei gesunden männlichen Probanden. *Biol Trace Elem Res.* 1997;56(3):273-286.
22. Morgentaler A. Testosteron fürs Leben: Tanken Sie neue Vitalität, steigern Sie Ihre Libido, bauen Sie Muskelmasse auf und verbessern Sie Ihre allgemeine Gesundheit. New York, NY: McGraw-Hill; 2009:65.
23. Chueh KS, Huang SP, Lee YC et al. Vergleich der „Aging Male Symptoms (AMS)“-Skala und des „Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM)“-Fragebogens zur Erkennung eines Androgenmangels bei Männern mittleren Alters. *J Androl.* 2012;33(5):817-823.
24. Dupre JN, Keenan MJ, Hegsted M, Brudevold AM. Auswirkungen von Bor in der Nahrung bei Ratten, die mit einer Vitamin-D-defizitären Diät gefüttert wurden. *Environ Health Perspect.* 1994;102(Beilage 7):55-58.
25. Nielsen FH, Mullen LM, Gallegher SK. Wirkung von Bormangel und Borauffüllung auf Blutindikatoren des Kalziumstatus bei Menschen, die eine magnesiumarme Ernährung erhielten. *J Trace Elem Exp Med.* 1990;3:45-54.
26. Miljkovic D, Scorei RI, Cimpoiu VM, Scorei ID. Calciumfructoborat: pflanzliches Bor aus der Nahrung für die menschliche Ernährung. *J Diet Suppl.* 2009;6(3):211-226.
27. Miljkovic D, Miljkovic N, McCarty MF. Aufregulierende Wirkung von Bor auf die Vitamin-D-Funktion – spiegelt dies eine Hemmung der 24-Hydroxylase wider? *Med Hypotheses.* 2004;63(6):1054-1056.
28. Nuklear. Östradiol-Synthese. Lizenziert unter CC BY-SA 4.0 über Wikimedia Commons, Werk von Lara Pizzorno, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Estradiol_synthesis.svg#mediaviewer/File:Estradiol_synthesis.svg. Zugriff am 8. Juli 2015.
29. Henry HL. Die 25(OH)D(3)/1alpha,25(OH)2D(3)-24R-Hydroxylase: ein katabolisches oder biosynthetisches Enzym? *Steroids.* 2001;66(3-5):391-398.
30. DeLuca HF. Gibt es noch mehr über den funktionellen Vitamin-D-Stoffwechsel zu erfahren [online vorab veröffentlicht am 4. September 2014]? *J Steroid Biochem Mol Biol.* April 2015;148:3-6.
31. Stubbs JR, Zhang S, Friedman PA, Nolin TD. Verminderte Umwandlung von 25-Hydroxyvitamin D3 zu 24,25-Dihydroxyvitamin D3 nach Cholecalciferol-Therapie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(11):1965-1973.
32. Zhou Y, Zhao LJ, Xu X, et al. DNA-Methylierungsgrade von CYP2R1 und CYP24A1 sagen Variationen im Vitamin-D-Ansprechen voraus. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:207-214. doi: 10.1016/j.jsmb.2013.10.004.
33. Silberberg, MS. *E-Studienführer für Chemie: Die molekulare Natur von Materie und Veränderung*. ISBN:9780077216504 (Google eBook).
34. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin-D-24-Hydroxylase (CYP24A1): ihre wichtige Rolle beim Abbau von Vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2012;523(1):9-18.
35. Zofková I, Nemcikova P, Matucha P. Spurenelemente und Knochengesundheit. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(8):1555-1561.
36. Nielsen FH. Die Bedeutung von Bor als ernährungsphysiologisch wichtiger Nährstoff über den gesamten Lebenszyklus hinweg. *Nutrition.* 2000;16(7-8):512-514.
37. Armstrong TA, Spears JW. Einfluss einer Bor-Supplementierung im Schweinefutter auf die Produktion von Tumornekrosefaktor-alpha und Interferon-gamma. *J Anim Sci.* 2003;81(10):2552-2561.
38. Wang G, Li N, Chang S, et al. Eine prospektive Follow-up-Studie zum Zusammenhang zwischen C-reaktivem Protein und dem Krebsrisiko beim Menschen in der chinesischen Kailuan-Frauenkohorte [online vorab veröffentlicht am 9. Dezember 2014]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(2):459-465.
39. Chen F, Wang W, Teng Y, et al. Zusammenhang zwischen hochsensitivem C-reaktivem Protein und Adipositas/metabolischem Syndrom bei Kindern [auf Chinesisch]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2014;35(6):621-625.
40. Kaur R, Matharoo K, Sharma R, Bhanwar AJ. C-reaktives Protein + 1059 G>C-Polymorphismus bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und koronarer Herzkrankheit. *Meta Gene.* November 2013;1:82-92.
41. Svensson E, Mor A, Rungby J, et al. Lebensstil und klinische Faktoren im Zusammenhang mit erhöhtem C-reaktivem Protein bei neu diagnostizierten Typ-2-Diabetes-Mellitus-Patienten: eine Querschnittsstudie aus der landesweiten DD2-Kohorte. *BMC Endocr Disord.* August 2014;14:74.
42. Hamirani YS, Katz R, Nasir K, et al. Zusammenhang zwischen Entzündungsmarkern und Leberfett: die multiethnische Studie zur Atherosklerose. *J Clin Exp Cardiol.* 2014;5.
43. Zhao X, Luo J, Li B, Liu S, Li D. Der Zusammenhang zwischen dem präoperativen C-reaktiven Protein im Serum und dem Wiederauftreten eines Leberzellkarzinoms bei Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV) – eine retrospektive Studie. *PLoS One.* 2015;10(1):e0116909.
44. Rocha P, Morgan CJ, Templeton AJ, Pond GR, Naik G, Sonpavde G. Prognostische Bedeutung des C-reaktiven Proteins bei metastasiertem Prostatakrebs: eine systematische Übersicht und Metaanalyse. *Oncol Res Treat.* 2014;37(12):772-776.
45. Jin Y, Sun Y, Shi X, Zhao J, Shi L, Yu X. Prognostischer Wert der zirkulierenden C-reaktiven Proteinwerte bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs: eine systematische Übersicht mit Metaanalyse. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(Beilage):C160-C166.
46. Au B, Smith KJ, Gariépy G, Schmitz N. C-reaktives Protein, depressive Symptome und Diabetesrisiko: Ergebnisse der englischen Längsschnittstudie zum Altern (ELSA). *J Psychosom Res.* 2014;77(3):180-186.
47. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Zusammenhang zwischen Serum-Interleukin-6 und C-reaktivem Protein im Kindesalter und Depressionen sowie Psychosen im jungen Erwachsenenalter: eine bevölkerungsbasierte Längsschnittstudie. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(10):1121-1128.
48. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reaktives Protein und das Risiko für koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Mortalität: eine Meta-Analyse auf Einzelteilnehmerebene. *Lancet.* 2010;375(9709):132-140.
49. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Langfristige Interleukin-6-Spiegel und das spätere Risiko einer koronaren Herzerkrankung: zwei neue prospektive Studien und eine systematische Übersicht. *PLoS Med.* 2008;5(4):e78.
50. Arkhipova SV, Zorin NA, Iankin Mlu, et al. Zytokin- und Akutphasen-Entzündungsreaktant-Spiegel bei Männern mit Myokardinfarkt [auf Russisch]. *Klin Med (Mosk).* 2009;87(12):20-23.
51. Gustafson B. Fettgewebe, Entzündung und Atherosklerose. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(4):332-341.
52. Newnham RE. Die Unentbehrlichkeit von Bor für gesunde Knochen und Gelenke. *Environ Health Perspect.* 1994;102(Beilage 7):83-85.
53. Newnham R. Auf der Suche nach einem Heilmittel für Arthritis. *Nutr Health.* 2004;17(4):281-284.
54. Scorei R, Mitrop P, Petrisor I, Scorei I. Eine doppelblinde, placebokontrollierte Pilotstudie zur Bewertung der Wirkung von Calciumfructoborat auf systemische Entzündungs- und Dyslipidämie-Marker bei Menschen mittleren Alters mit primärer Osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res.* 2011;144(1-3):253-263.
55. Korkmaz M, Sayli U, Sayli BS, et al. Schätzung der täglichen Borexposition des Menschen in einem borreichen Gebiet. *Br J Nutr.* 2007;98(3):571-575.
56. Helliwell TR, Kelly SA, Walsh HP, et al. Elementaranalyse des Femurknochens bei Patienten mit Femurhalsfraktur oder Osteoarthritis. *Bone.* 1996;18(2):151-157.
57. Hunt CD, Idso JP. Bor aus der Nahrung als physiologischer Regulator der normalen Entzündungsreaktion: eine Übersicht und aktuelle Forschungsfortschritte. *J Trace Elem Exp Med.* 1999;12(3):221-233.
58. Nielsen FH. Biochemische und physiologische Folgen eines Bormangels beim Menschen. *Environ Health Perspect.* 1994;102(Beilage 7):59-63.
59. Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier JA. Magnesium und Osteoporose: aktueller Wissensstand und zukünftige Forschungsrichtungen. *Nutrients.* 2013;5(8):3022-3033.
60. García-Hernández A, Arzate H, Gil-Chavarria I, Rojo R, Moreno-Fierros L. Hohe Glukosekonzentrationen verändern den Biomineralisierungsprozess in menschlichen Osteoblastenzellen. *Bone.* 2012;50(1):276-288.
61. Travers RL, Rennie GC, Newnham RE. Bor und Arthritis: Ergebnisse einer doppelblinden Pilotstudie. *J Nutr Environ Med.* 1990;1(2):127-132.
62. Scorei RI, Ciofrangeanu C, Ion R, et al. In-vitro-Wirkungen von Calciumfructoborat auf die Produktion von Entzündungsmediatoren durch LPS-stimulierte RAW 264.7-Makrophagen. *Biol Trace Elem Res.* 2010;135(1-3):334-344.
63. Nakamura K, Saito T, Kobayashi R, et al. C-reaktives Protein sagt bei zu Hause lebenden älteren japanischen Frauen das Auftreten von Knochenbrüchen voraus: die Muramatsu-Studie. *Osteoporos Int.* 2011;22(7):2145-2150.
64. Scorei RI, Rotaru P. Calciumfructoborat – potenzielles entzündungshemmendes Mittel. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(3):1223-1238.
65. Pietrzkowski Z, Phelan MJ, Keller R, Shu C, Argumedo R, Reyes-Izquierdo T. Kurzfristige Wirksamkeit von Calciumfructoborat bei Probanden mit Kniebeschwerden: eine vergleichende, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie. *Clin Interv Aging.* Juni 2014;9:895-899.
66. Wolfe F. Das C-reaktive Protein, nicht jedoch die Blutsenkungsgeschwindigkeit, steht im Zusammenhang mit dem klinischen Schweregrad bei Patienten mit Osteoarthritis des Knie oder der Hüfte. *J Rheumatol.* 1997;24(8):1486-1488.
67. Pearle AD, Scanzello CR, George S, et al. Erhöhte Werte des hochsensitiven C-reaktiven Proteins stehen bei Patienten mit Osteoarthritis mit lokalen Entzündungsbefunden in Zusammenhang. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(5):516-523.
68. Scorei ID, Scorei RI. Calciumfructoborat hilft bei der Kontrolle von Entzündungen im Zusammenhang mit verminderter Knochengesundheit. *Biol Trace Elem Res.* 2013;155(3):315-321.
69. Coban FK, Ince S, Kucukurt I, Demirel HH, Hazman O. Bor mildert Malathion-induzierten oxidativen Stress und die Hemmung der Acetylcholinesterase bei Ratten [online vorab veröffentlicht am 24. Oktober 2014]. *Drug Chem Toxicol.*
70. Penland JG. Die Bedeutung der Borversorgung für die Gehirn- und psychische Funktion. *Biol Trace Elem Res.* 1998;66(1-3):299-317.
71. Turkez H, Geyikoglu F, Tatar A, Keles MS, Kaplan I. Die Wirkung einiger Borverbindungen gegen Schwermetalltoxizität im menschlichen Blut. *Exp Toxicol Pathol.* 2012;64(1-2):93-101.
72. Nielsen FH. Aktueller Stand zu den Auswirkungen von Bor auf die menschliche Gesundheit. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(4):383-387.
73. Bolaños L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D. Warum Bor? *Plant Physiol Biochem.* 2004;42(11):907-912.
74. Loeven WA. S-Adenosylmethionin: Alleskönner und Meister in allem? *Biochem Soc Trans.* April 2006;34(Teil 2):330-333.

75. Nielsen FH. Bormangel senkt den Gehalt an S-Adenosylmethionin und Spermidin in der Leber und erhöht den Homocystein- und Cysteinspiegel im Plasma bei Ratten. *J Trace Elem Med Biol*. 2009;23(3):204-213.
76. Ralston NV, Hunt CD. Diadenosinphosphate und S-Adenosylmethionin: neuartige borbindende Biomoleküle, nachgewiesen durch Kapillarelektrophorese. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1527(1-2):20-30.
77. Mouchiroud L, Houtkooper RH, Auwerx J. NAD⁺-Stoffwechsel: ein therapeutisches Ziel für altersbedingte Stoffwechselerkrankungen. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013;48(4):397-408.
78. Wimmer MA, Lochnit G, Bassil E, Mühling KH, Goldbach HE. Membranassoziierte, mit Bor interagierende Proteine, isoliert mittels Boronat-Affinitätschromatographie. *Plant Cell Physiol*. 2009;50(7):1292-1304.
79. Grabon A, Khan D, Bankaitis VA. Phosphatidylinositol-Transferproteine und die regulierende Rolle in der Lipidkinase-Biologie [online vorab veröffentlicht am 12. Januar 2015]. *Biochim Biophys Acta*. doi:10.1016/j.bbali.2014.12.011.
80. Schroeder TM, Westendorf JJ. Histone-Deacetylase-Inhibitoren fördern die Reifung von Osteoblasten. *J Bone Miner Res*. 2005;20(12):2254-2263.
81. Scorei RI, Pupa R Jr. Borhaltige Verbindungen als präventive und chemotherapeutische Wirkstoffe gegen Krebs. *Anticancer Agents Med Chem*. 2010;10(4):346-351.
82. Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, et al. Bor-Aufnahme über die Nahrung und Prostatakrebsrisiko. *Oncol Rep*. 2004;11(4):887-892.
83. Barranco WT, Hudak PF, Eckhart CD. Bewertung der ökologischen und in-vitro-Wirkungen von Bor auf das Prostatakrebsrisiko (Vereinigte Staaten). *Cancer Causes Control*. 2007;18(1):71-77.
84. Gonzalez A, Peters U, Lampe JW, White E. Boraufnahme und Prostatakrebsrisiko. *Cancer Causes Control*. 2007;18(10):1131-1140.
85. Gallardo-Williams MT, Maronpot RR, Wine RN, Brunssen SH, Chapin RE. Hemmung der enzymatischen Aktivität des prostataspezifischen Antigens durch Borsäure und 3-Nitrophenylboronsäure. *Prostate*. 2003;54(1):44-49.
86. Barranco WT, Eckhart CD. Borsäure hemmt die Proliferation menschlicher Prostatakrebszellen. *Cancer Lett*. 2004;216(1):21-29.
87. Gallardo-Williams MT, Chapin RE, King PE, et al. Eine Bor-Supplementierung hemmt das Wachstum und die lokale Expression von IGF-1 in menschlichen Prostataadenokarzinom-Tumoren (LNCaP) bei Nacktmäusen. *Toxicol Pathol*. 2004;32(1):73-78.
88. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biologie des prostataspezifischen Antigens. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):383-391.
89. Smoun R, Rubinstein A, Dembitsky VM, Srebnik M. Borhaltige Verbindungen als Proteasehemmer. *Chem Rev*. 2012;112(7):4156-4220.
90. Diederich WE, Wegscheid-Gerlach C. Die medizinische Chemie von Proteasehemmern. *Curr Top Med Chem*. 2010;10(3):231.
91. Artibani W. Meilensteine in der Prostatakrebsdiagnostik: die Biomarker. *BJU Int*. 2012;110(Beilage 1):8-13.
92. Arnaldez F, Helman LJ. Der Insulin-Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 als Zielmolekül. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(3):527-542.
93. Barranco WT, Eckhart CD. Zelluläre Veränderungen in mit Borsäure behandelten DU-145-Prostatakrebszellen. *Br J Cancer*. 2006;94(6):884-890.
94. Barranco WT, Kim DH, Stella SL Jr, Eckhart CD. Borsäure hemmt die Freisetzung von gespeichertem Ca²⁺ in DU-145-Prostatakrebszellen. *Cell Biol Toxicol*. 2009;25(4):309-320.
95. Black A, Pinsky PF, Grubb RL III, et al. Der Stoffwechsel von Sexualsteroidhormonen im Zusammenhang mit dem Risiko für aggressiven Prostatakrebs. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(11):2374-2382.
96. Carruba G. Östrogen und Prostatakrebs: eine verschleierte Wahrheit in einem androgendominierten Szenario. *J Cell Biochem*. 2007;102(4):899-911.
97. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospektive Studie zu Sexualhormonspiegeln und dem Risiko für Prostatakrebs. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(16):1118-1126.
98. Ellem SJ, Risbridger GP. Aromatase und die Regulierung des Östrogen-Androgen-Verhältnisses in der Prostata. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;118(4-5):246-251.
99. Hirata M, Inada M, Matsumoto C, et al. Ein neuartiges Carboran-Analogon, BE360, mit einem kohlenstoffhaltigen polyedrischen Borcluster ist ein neuer selektiver Östrogenrezeptormodulator für Knochen. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;380(2):218-222.
100. Ohta K, Ogawa T, Kaise A, Endo Y. Verbesserte Östrogenrezeptor-beta (ERβ)-Selektivität von fluorierten, Carboran enthaltenden ER-Modulatoren. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013;23(24):6555-6558.
101. Türkische Forschungsgruppe für Gebärmutterhalskrebs und Zervixzytologie. Prävalenz zervikaler zytologischer Anomalien in der Türkei. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;106(3):206-209.
102. Simsek A, Velioglu YS, Coskun AL, Sayli BS. Borkonzentrationen in ausgewählten Lebensmitteln aus Borat produzierenden Regionen in der Türkei. *J Sci Food Agric*. 2003;83(6):586-592.
103. Drubin DA, McLaughlin-Drubin ME, Clawson GA, Meyers C. Ein Proteaseinhibitor hemmt spezifisch das Wachstum von HPV-infizierten Keratinozyten. *Mol Ther*. 2006;13(6):1142-1148.
104. Stöppler H, Stöppler MC, Adduci A, Koval D, Schlegel R. Die Serinprotease-Inhibitoren TLCK und TPCK reagieren mit dem RB-bindenden Kern des HPV-18-E7-Proteins und heben dessen RB-Bindungsaffinität auf. *Virology*. 1996;217(2):542-553.
105. Stöppler H, Koval D, Schlegel R. Die Serinprotease-Inhibitoren TLCK und TPCK hemmen die in-vitro-Immortalisierung primärer humaner Keratinozyten durch HPV-18-DNA. *Oncogene*. 1996;13(7):1545-1548.
106. Wise-Draper TM, Wells SI. Papillomavirus-E6- und E7-Proteine und ihre zellulären Zielstrukturen. *Front Biosci*. Januar 2008;13:1003-1017.
107. Korkmaz M, Uzgören E, Bakirdere S, Aydin F, Ataman OY. Auswirkungen von Bor in der Ernährung auf die zervikale Zytopathologie und die Mikronukleusfrequenz in abgeschilferten Wangenzellen. *Environ Toxicol*. 2007;22(1):17-25.
108. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, et al. Hormonanwendung und Lungenkrebsrisiko: eine gepoolte Analyse des International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Br J Cancer*. 2013;109(7):1954-1964.
109. Yao Y, Gu X, Zhu J, Yuan D, Song Y. Die Hormonersatztherapie bei Frauen kann das Lungenkrebsrisiko senken: eine Metaanalyse. *PLoS One*. 2013;8(8):e71236.
110. Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, Dong YQ, Eastham C, Forman MR. Bor in der Ernährung und Hormonersatztherapie als Risikofaktoren für Lungenkrebs bei Frauen. *Am J Epidemiol*. 2008;167(9):1070-1080.
111. Shimizu K, Maruyama M, Yasui Y, Minegishi H, Ban HS, Nakamura H. Borhaltige Phenoxyacetanilid-Derivate als Inhibitoren des Hypoxie-induzierbaren Faktors (HIF)-1α. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20(4):1453-1456.
112. Scorei RI, Pupa R. Zucker-Borat-Ester – potenzielle chemische Wirkstoffe in der Chemoprävention von Prostatakrebs. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013;13(6):901-909.
113. Genadiev-Stavric S, Cavallo F, Palumbo A. Neue Ansätze zur Behandlung des multiplen Myeloms. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15(2):157-170.
114. Das BC, Thapa P, Karki R, et al. Borchemikalien in Diagnose und Therapie. *Future Med Chem*. 2013;5(6):653-676.
115. Javed A, Ashraf M, Riaz A, Ghafoor A, Afzal S, Mukhtar MM. Paclitaxel und das Immunsystem. *Eur J Pharm Sci*. 2009;38(4):283-290.
116. Turkez H, Tatar A, Hacimuftuoglu A, Ozdemir E. Borsäure als Schutz vor der Genotoxizität von Paclitaxel. *Acta Biochim Pol*. 2010;57(1):95-97.
117. Scorei R. Ist Bor ein präbiotisches Element? Ein kurzer Überblick über die Unentbehrlichkeit von Bor für die Entstehung des Lebens auf der Erde. *Orig Life Evol Biosph*. 2012;42(1):3-17.
118. Larralde R, Robertson MP, Miller SL. Abbaurate von Ribose und anderen Zuckern: Implikationen für die chemische Evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(18):8158-8160.
119. Banfalvi G. Warum Ribose als Zuckerkomponente der Nukleinsäuren ausgewählt wurde. *DNA Cell Biol*. 2006;25(3):189-196.
120. Furukawa Y, Horiuchi M, Kakegawa T. Selektive Stabilisierung von Ribose durch Borat. *Orig Life Evol Biosph*. 2013;43(4-5):353-361.
121. Naghii MR, Wall PM, Samman S. Der Borgehalt ausgewählter Lebensmittel und die Schätzung der täglichen Aufnahme bei Personen in freier Lebensführung. *J Am Coll Nutr*. 1996;15(6):614-619.
122. Meacham S, Karakas S, Wallace A, Altun F. Bor und die menschliche Gesundheit: Evidenz für Ernährungsempfehlungen und öffentliche Maßnahmen. *Open Miner Process J*. 2010;3(1):36-53.
123. Naghii MR, Samman S. Die Wirkung von Bor auf Plasma-Testosteron und Plasma-Lipide bei Ratten. *Nutr Res*. 1997;17(3):523-531.
124. Nielsen FH. Bor – ein übersehene Element von potenzieller ernährungsphysiologischer Bedeutung. *Nutr Today*. 1988;23(1):4-7.
125. Rainey C, Nyquist L. Ländergenaue Schätzung der Bor-Aufnahme über die Nahrung. *Biol Trace Elem Res*. 1998;66(1-3):79-86.
126. Kim MH, Bae YJ, Lee YS, Choi MK. Schätzung der Boraufnahme und deren Zusammenhang mit der Knochenmineraldichte bei koreanischen Frauen in freier Lebensführung. *Biol Trace Elem Res*. 2008;125(3):213-222.
127. Richold M. Borbelastung durch Konsumgüter. *Biol Trace Elem Res*. 1998;66(1-3):121-129.
128. Rainey CJ, Nyquist LA, Christensen RE, Strong PL, Culver BD, Coughlin JR. Tägliche Bor-Aufnahme über die amerikanische Ernährung. *J Am Diet Assoc*. 1999;99(3):335-340.
129. Gremium für Mikronährstoffe, Unterausschüsse für obere Referenzwerte von Nährstoffen sowie für die Interpretation und Anwendung von Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr; Ständiger Ausschuss für die wissenschaftliche Bewertung von Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr; Ausschuss für Ernährung und Lebensmittel; Institut für Medizin. *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr für Vitamin A, Vitamin K, Arsen, Bor, Chrom, Kupfer, Jod, Eisen, Mangan, Molybdän, Nickel, Silizium, Vanadium und Zink*. Washington, DC: National Academy Press; 2002.
130. Casagrande SS, Wang Y, Anderson C, Gary TL. Haben die Amerikaner ihren Obst- und Gemüsekonsum erhöht? Die Trends zwischen 1988 und 2002. *Am J Prev Med*. 2007;32(4):257-263.
131. Guenther PM, Dodd KW, Reedy J, Krebs-Smith SM. Die meisten Amerikaner essen deutlich weniger Obst und Gemüse als empfohlen. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(9):1371-1379.
132. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. National Academies, Dietary Reference Intakes (DRIs): Empfohlene Zufuhrmengen für Einzelpersonen, Vitamine, 2001.
133. Meacham SL, Taper LJ, Volpe SL. Auswirkungen einer Bor-Supplementierung auf die Knochenmineraldichte sowie auf die Kalzium-, Phosphor-, Magnesium- und Borgehalte in der Nahrung, im Blut und im Urin bei Sportlerinnen. *Environ Health Perspect*. 1994;102(Beilage 7):79-82.
134. Başaran N, Duydu Y, Bolt HM. Reproduktionstoxizität bei borbelasteten Arbeitern in Bandirma, Türkei. *Trace Elem Med Biol*. 2012;26(2-3):165-167.
135. Cöl M, Cöl C. Umweltbedingte Borbelastung in Gewässern des Hisarcik-Gebiets in der türkischen Provinz Kutahya. *Food Chem Toxicol*. 2003;41(10):1417-1420.