

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT
VOOR GENEESKUNDE

HONDERD-EN-TIENDE JAARGANG

1966

II

HAARLEM, DE ERVEN F. BOHN N.V.

1966

SAMENVATTENDE OVERZICHTEN

Boriumverbindingen

VERLEDEN, HEDEN EN TOEKOMST

DOOR DR. E. G. VAN PROOSDIJ-HARTZEMA

Inleiding

De geschiedenis van de toepassing van borium begint ver terug in onze jaartelling bij het borax (natriumtetraboraat, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$). Deze naam is waarschijnlijk afgeleid van het Perzische of Arabische woord borak, dat wit betekent. Reeds in de Oudheid werd borax gebruikt door de medici van de Arabische school als purgeermiddel en abortivum. Het werd oorspronkelijk in Europa geïmporteerd uit Perzië, China en Japan onder de naam Tinkal of Tankar. In 1776 werd een relatief zuivere voorraad boorzuur ontdekt in de warme bronnen van Toscane. In 1856 werd borax in grote hoeveelheden gevonden in een bergmeer in Californië, waar in de Death Valley ook massale afzettingen werden aangetroffen.

HOMBERG bereidde in 1702 als eerste het boorzuur, door minerale zuren op borax te laten inwerken. Onder de naam: sal sedativum Hombergii werd boorzuur aan het farmaceutisch arsenaal toegevoegd. Het werd toegepast als sedativum, analgeticum en antispasmodicum. BINSWANGER (1847) verrichtte een uitgebreid onderzoek naar de farmacologische eigenschappen van borax en boorzuur. Zijn publikatie werd bekroond als Preisschrift des Jahres 1846.

LISTER (1875) was de eerste die in 1873 het boorzuur aan het antiseptisch armamentarium, dat toen bestond uit carbolzuur en zinkchloride, toevoegde. GODLEE (1873), die enige maanden in de afdeling van LISTER had mogen rondneuzen, schreef, dat de antiseptische kwaliteiten van boorzuur weliswaar in Zweden waren ontdekt, maar dat boorzuur daar voornamelijk werd gebruikt ter conservering van voedsel. De introductie ervan in de chirurgie was te danken aan LISTER, die gebruik maakte van de geringe oplosbaarheid van boorzuur in koud, maar grote oplosbaarheid in warm water, door verbandgaas in een verzadigde, kokende oplossing van boorzuur te dopen en dit vervolgens te laten afkoelen en drogen. Dit „boorlint” werd op de etterende wond aangebracht. LISTER ging van de veronderstelling uit, dat door inwerking van het wondvocht de boorzuurkristallen weer tot oplossing werden gebracht en gedurende een aanzienlijke tijd hun heilzame werking konden uitoefenen.

WATSON (1875) en CANE (1876) maakten eveneens melding van de voortreffelijke eigenschappen van boorzuur, welke tevens tevoorschijn kwamen bij de behandeling van door schimmels veroorzaakte huid-aandoeningen.

Uit de Dermatologische kliniek (hoofd: Prof. Dr. J. R. PRAK-KEN) in het Binnen Gasthuis, Universiteit van Amsterdam.

De latere literatuur over boorzuur is buitengewoon omvangrijk; ze betreft vooral de toepassing in de techniek, de landbouwkunde en de geneeskunde. Boorzuur wordt onder meer gebruikt bij het waterdicht maken van hout en het vuurbestendig maken van diverse materialen. Verder vindt het toepassing bij het vervaardigen van porselein, email, glas, lederwaren, hoeden, tapijten, zeep, valse juwelen en cosmetische artikelen. Het wordt gebruikt bij drukken, kleuren en verven, in nikkelbaden, bij de fotografie en bij het harden van staal. En hiermede zijn nog lang niet alle technische toepassingen van boorzuur genoemd.

Het is gebleken dat borium voor de plant een volstrekt noodzakelijk spoelement vormt. Toevoeging van geringe hoeveelheden boorzuur aan teelaarde veroorzaakt een duidelijk versterkte groei; gebrek aan boorzuur, evenals een teveel, leidt echter tot plantenziekten. Zo ontstaat bij de tabakspiant „top-sickness”, bij de raap „brown-heart”, bij appels „corkspot”, bij klaver „yellow-top” en bij suikerbieten „crown” of „heart-rot”. Er blijken duidelijke speciesverschillen te bestaan wat de optimale hoeveelheden boorzuur betreft. Er zijn vele publikaties verschenen over onderzoekingen op dit gebied, over kwalitatieve en kwantitatieve bepalingen van borium in grondmonsters, plantenmateriaal en kunstmest en over de optimale samenstelling hiervan voor verschillende plantensoorten.

Sporen borium worden in de weefsels van diverse diersoorten aangetroffen; het gehalte ervan is hoger bij zeedieren dan bij landdieren (BERTRAND en AGULHAN 1912, 1913). Er zijn een aantal proeven verricht om na te gaan of ook voor dieren borium een noodzakelijk spoelement vormt. Dit kon echter tot nu toe in de verschillende proefomstandigheden niet duidelijk worden vastgesteld, ook al omdat in alle diëten wel sporen borium aanwezig zijn.

Toepassing in de geneeskunde

Met de introductie door LISTER van het door hem als antisepticum beschouwde boorzuur in de chirurgische kliniek begon een periode, waarin het populair was op diverse gebieden van de geneeskunde. Waarschijnlijk hebben de opmerkelijke voordelen van boorzuur ten opzichte van carbolzuur er aanzienlijk toe bijgedragen dat het gebruik alom werd geaccepteerd. Merkwaardig is, dat er ook later zo weinig onderzoekingen werden verricht naar de veronderstelde gunstige eigenschappen.

Boorzuur bestaat uit kleurloze, glinsterende, vettig aanvoelende kristalschubben of uit een wit poeder. Het werd, afhankelijk van het vehiculum waarin het werd geoffreerd, in de vorm van poeder, schudsel, oplossing, zalf of pasta, in concentraties variërend van 1 tot 100 pct, in contact gebracht met de zieke of beschadigde huid en ontstoken slijmvliezen, bv. voor het verbinden van wonden en etterende oppervlakten, voor de behandeling van erysipelas, acuut eczeem, schim-

melinfecties en verbrandingen, voor het wassen van de conjunctivae, als mondspoeling, tegen voetzweet, enz. Boorzuurpoeder in diverse concentraties werd algemeen gebruikt voor het huidtoilet van de zuigeling. Bovendien werd een verzadigde boorzuuroplossing (4-5 pct) als ontsmettingsmiddel gebruikt, met name voor het ontsmetten van zuigspenen en van de tepels van zogende moeders. Ook de al dan niet ontstoken wanden van bijna alle open en gesloten lichaamsholten werden met min of meer geconcentreerde boorzuuroplossingen uitgespoeld.

Maar daarmee was de scala van therapeutische mogelijkheden nog niet uitgeput. Boorzuur en de daarvan afgeleide zouten, zoals borax, werden peroraal gebruikt voor diverse aandoeningen en afwijkingen, zoals epilepsie, spruw, amenorrhoea, dysenterie, febris typhoidea, en voor het oplossen van nierstenen. Curieus mag het voorschrift worden genoemd, bij hardnekkige constipatie drie gram gepulveriseerd boorzuur op het slijmvlies van het rectum aan te brengen. Ook het inblazen van zuiver boorzuurpoeder in neusgaten en oren bij ontstekingen vond algemeen toepassing. Als diureticum en vermageringsmiddel werd vooral borax aanbevolen. Deze indicaties werden vermeld aan het einde van de vorige eeuw. Experimentele gegevens omtrent bewijsmateriaal dat inderdaad gunstige effecten op al deze gebieden konden worden verwacht, zijn niet te vinden. Wel werd er toen reeds door verschillende auteurs op gewezen, dat boorzuur een zeer matig antiseptisch werkende verbinding was, dat het de ontwikkeling en vermenigvuldiging van bepaalde bacteriën wel tegenging, maar dat het nauwelijks in staat was bacteriën te doden.

Merkwaardig is, dat in de laatste uitgave van het *Pharmacotherapeutisch Vademecum* (1959) ongeveer dezelfde indicaties staan aangegeven als hierboven vermeld, alhoewel nog steeds niet de noodzakelijke experimentele bewijsvoeringen voor al deze gunstige effecten zijn geleverd.

Nog in de laatste jaren zijn er een aantal publikaties verschenen, waarin boriumverbindingen worden aanbevolen tegen ontstekingen en schimmelinfecties, en bij angsttoestanden. Zo adviseerden ROTH en RICHTER (1962) dagelijkse vaginale applicatie van zuiver boorzuurpoeder als adjuvans bij de bestrijding van colpitis door trichomonas en candida.

Voor al van Franse zijde bestaat er, gezien het aantal publikaties, veel belangstelling voor de veronderstelde antimycotische werking van boorzuur. In 1945 meenden WEIDMAN en medewerkers dat boorzuurpoeder in dit opzicht even doeltreffend zou zijn als de zalf van Whitfield. Om deze activiteit nog op te voeren, werden verschillende boriumverbindingen gesynthetiseerd, waaronder vooral organische boorzuurcomplexen. Er zijn ook enkele publikaties verschenen over de behandeling van chronische paronychia met dergelijke verbindingen. Volgens SHRANK en BLEEHEN (1965), die enkele preparaten, waaronder ook een placebo, met elkander vergeleken, zouden met het borium-bevatende preparaat wel de subjectieve symptomen eerder

worden opgeheven, maar het uiteindelijke resultaat zou niet van dat van het placebo verschillen.

Er zijn in Frankrijk verscheidene auteurs die van mening zijn dat boriumverbindingen nog steeds recht hebben op medische belangstelling, gezien de volgens hen karakteristieke sedatieve werking. Er werden een aantal organische boriumverbindingen gesynthetiseerd en farmacologisch onderzocht. Volgens CAUJOLLE en medewerkers (1960), die een van deze verbindingen, dioxaboranne, aan een uitvoerig farmacologisch en daarna klinisch onderzoek onderwierpen, zouden deze organische boriumverbindingen een geheel nieuwe klasse tranquilizers vertegenwoordigen. LOEPER (1961) legde onder de titel „La renaissance du bore en therapeutique interne” de nadruk op gunstige effecten van boriumverbindingen bij gastritis en aandoeningen van de schildklier en schreef „Le bore en effet n'est pas mort. Il renaît grâce aux travaux du Professeur CAUJOLLE et de son équipe à Toulouse”.

Waarschijnlijk is dit echter wel wat optimistisch gesteld, gezien de resultaten bij chronische toxiciteitsproeven bij ratten. Hierbij kwam een tot nu toe nog onbekende werking van het boorzuur aan het licht. Het bleek namelijk, dat mannetjesratten, die gedurende dertig dagen dagelijks een op zichzelf niet toxische dosis boorzuur verorberden, steriel werden. Histologisch bleek een duidelijke atrofie van het testikelweefsel te bestaan, met name van de zaadbuisjes. Bij de wijfjesratten werden aan de ovaria geen afwijkingen gevonden. Deze resultaten werden door verschillende onderzoekers, onafhankelijk van elkander verkregen (CAUJOLLE en medewerkers 1962; TRUHAUT en NGUYEN PHU-LICH 1964 en BOUISSOU en medewerkers 1965). Het door TRUHAUT tegelijkertijd met het boorzuur onderzochte dioxaboranne bleek ook steriliteit te veroorzaken, waarbij ongeveer dezelfde histologische afwijkingen werden gevonden. Deze bevindingen maken het waarschijnlijk, dat deze „nieuwe groep van tranquilizers” voor verder klinisch gebruik ongeschikt zullen worden geacht.

Een van de meest verrassende moderne toepassingen van borium vormt het gebruik ervan bij bestralings-therapie van hersentumoren. Bij proeven op muizen met experimentele veroorzaakte hersentumoren is gebleken dat intraveneus gespoten borax sneller en in hogere concentratie in het tumorweefsel wordt opgenomen dan in de omgeving (FARR c.s. 1954; LOCKSLY en SWEET 1954). KRUGER (1955) toonde aan, dat zulks in nog sterkere mate het geval was bij borium-bevattende kleurstoffen, zoals Evans blue. Bij bestraling van borium-10 met „langzame” neutronen worden alfadeeltjes uitgezonden (KRUGER 1940; ZAHL c.s. 1940). De mogelijkheid is gegeven de tumoren op deze wijze zeer selectief met α -stralen te behandelen. De eerste resultaten van de beschreven behandeling bij patiënten worden bemoedigend genoemd (FARR en medewerkers 1954, 1963).

Van de voorkeur voor tumorweefsel heeft men ook gebruik gemaakt bij de toepassing van een gemerkte boriumverbinding (KBF₄, kaliumfluoroboraat met

fluor-18), ter lokalisatie van ruimte-innemende hersenprocessen (ASKENASY e.a. 1962; ENTZIAN e.a. 1964).

Toepassing als conserveermiddel

Boorzuur en borax raakten, mede door hun smaakloosheid, algemeen in gebruik als conserveermiddelen, vooral voor vlees- en visprodukten. Omstreeks 1900 waren deze verbindingen de meest gebruikte conserveermiddelen, en de hoeveelheden die men zo ongemerkt naar binnen kon krijgen, waren bepaald niet te verwaarlozen. In Rusland werd bijvoorbeeld voor de conservering van kaviaar een poeder gebruikt, dat was samengesteld uit 10 pct natriumsalicylaat, 20 pct keukenzout en 70 pct boorzuur. Ook in Amerika werd bij het inblikken van mais rijkelijk boorzuur toegevoegd. HARRINGTON (1904) heeft ons zelfs voorgerekend dat men ten gevolge van het boorzuurgehalte van melk, boter en vlees, bij het nuttigen van een volgens hem niet overdreven overvloedige maaltijd, wel zeven gram boorzuur en borax tot zich kon nemen.

Uit de publikaties op dit terrein blijkt dat er reeds voor 1900 een heftige polemiek gaande was tussen voor- en tegenstanders van het genoemde gebruik. Argumenten werden ontleend aan proeven op konijnen, honden, varkens, paarden, kippen en ook op mensen. Aangezien doseringen en tijdsduur in de diverse proefopstellingen aanzienlijk verschilden, werden de meest tegenstrijdige uitspraken voor het nageslacht bewaard. Sommige onderzoekers beweerden dat doseringen van drie tot vijf gram per dag door de proefpersonen goed werden verdragen, anderen zagen vergiftigingsverschijnselen reeds bij dagelijkse toediening van een halve gram. KOBERT (1906) vermeldde in zijn overzichtsartikel vele wetenswaardigheden over deze proefnemingen.

HARRINGTON vermeldde veel bijzonderheden over het gebruik van borax en boorzuur bij het conserveren van vlees-, vis- en zuivelwaren. Het blijkt, dat dit gebruik ook populair was wegens de verhoging van het vermogen om water vast te houden, bv. bij ingeblikte worstjes, die daardoor fris en ongerimpeld blijven. Men kan zich afvragen, in hoeverre dit effect een tekortschieten van de conserverende werking camoufleerde. Belangwekkend zijn in dit verband de door HARRINGTON vermelde proeven van VON FODOR. Deze besmette een dier met anthraxbacillen, doodde het dier 24 uur later, en behandelde een deel van het vlees met borax. Na enkele dagen ging de rest van het vlees rotten, maar het met borax behandelde gedeelte behield een normaal uiterlijk, hoewel het enorm veel anthraxbacillen bevatte.

De talrijke publikaties, waarin de nadruk werd gelegd op de nadelige effecten die boriumverbindingen kunnen sorteren, hebben er tenslotte toe geleid, dat deze verbindingen in enkele landen, zoals Denemarken en het Verenigd Koninkrijk, als conserveringsmiddelen officieel in de ban werden gedaan. In Nederland is het gebruik van boorzuur in levensmiddelen alleen toegestaan bij „primaire” eiprodukten (tot maximaal 1½ pct). In West-Duitsland is het gebruik van boor-

zuur toegelaten in garnalenconserven. In Frankrijk mag boorzuur worden toegevoegd aan boerenboter; ook tegen het gebruik bij andere produkten wordt geen bezwaar gemaakt, mits de concentratie beneden 1 pct blijft, hoewel reeds in 1940 door de Académie Nationale de Médecine het gebruik van boorzuur ter conservering van boter met klem werd veroordeeld. In een recente mededeling in deze academie (GOUNELLE en ASTIER 1963) werd geschreven „Priorité à la santé publique ou aux beurres malpropres? Le voeu émis en 1940 sur l'acide borique est resté sans effet”.

Boriumvergiftigingen

Er is in de medische literatuur veel aandacht besteed aan vergiftiging door boriumverbindingen, met name door boorzuur. Casuïstische mededelingen verschenen reeds voor 1900, het eerste overzichtsartikel dateert van 1906 (KOBERT), het meest recente werd in 1962 gepubliceerd. In het laatstgenoemde artikel verzamelden VALDES-DAPENA en AREY 172 gevallen, waarvan 83 met dodelijke afloop. Al deze gevallen betroffen medisch gebruik van boorzuur. Een en ander is voor vele auteurs aanleiding geweest, er met nadruk op te wijzen dat boorzuur een gevaarlijk vergif is en allerminst het onschuldige middel, waarvoor het algemeen sinds jaar en dag werd gehouden. Bij herhaling werd erop aangedrongen, boorzuur uit de farmacopee te schrappen.

De laatste jaren zijn er ook mededelingen verschenen over vergiftigingen ten gevolge van de „boranen”; dit zijn nieuwe boriumverbindingen, die aan de brandstof voor auto's, straalvliegtuigen en raketten worden toegevoegd (STOCK 1933). Ook het probleem van atmosferische verontreiniging door industriële toepassingen van diverse boriumverbindingen wordt thans nader bestudeerd.

De boriumvergiftigingen vormen een onderwerp apart, ze zijn niet alleen nog steeds actueel door het huidige gebruik, maar illustreren historisch gezien tevens, hoe een algemeen aanvaard gebruik bijna niet is uit te roeien, zelfs wanneer achteraf de nadelen groter blijken te zijn dan de vermeende voordelen. In het volgend nummer van dit *Tijdschrift* (VAN PROOSDIJ-HARTZEMA 1966) zal een uitvoerig overzicht worden gegeven van de literatuur met name over vergiftiging door medisch gebruik van boorzuur.

Antimicrobiële eigenschappen

Voor vele practici vormen blijkbaar de antimicrobiële eigenschappen van boorzuur een belangrijk argument voor de toepassing. Uit een literatuuroverzicht van NOVAK (1950) blijkt dat boorzuur pas in een concentratie van 0,2 à 4 pct in vitro bacteriostatisch werkzaam is. Concentraties die op korte termijn bactericide werken, zijn wegens de beperkte oplosbaarheid van boorzuur niet bereikbaar. Het is dan ook onmogelijk gebleken, de antibacteriële werking van boorzuur te vergelijken met die van fenol: een „fenolcoëfficiënt” is niet vast te stellen. Aangenomen moet worden dat deze geringer is dan één.

De minieme antibacteriële werking van boorzuur krijgt een extra accent, indien wij deze vergelijken met de werking van moderne antiseptica, zoals chloorhexidine en jodoforen. Deze verbindingen hebben een fenolcoëfficiënt van omstreeks duizend. Dat boorzuur een vergelijking met antibiotica in het geheel niet kan doorstaan, wordt gedemonstreerd door het feit, dat stoffen zoals penicilline G reeds bij concentraties van slechts 0,01 tot 0,1 $\mu\text{g/ml}$ bacteriostatisch werken, en na enige uren bactericide.

Tegenover deze niet geringe tekortkomingen van boorzuur als bacteriostaticum staan vrijwel geen voordelen. Weliswaar is boorzuur in staat, in vitro ook bij schimmels groeiremming te veroorzaken, een effect, dat de meeste antibiotica niet bezitten, maar ook voor deze werking blijken relatief hoge concentraties noodzakelijk te zijn. Laboratoriumonderzoek heeft aangetoond dat de werkzaamheid bij virussen vrijwel te verwaarlozen is.

Een verder nadeel van boorzuur vormt het feit, dat er bij deze verbinding nauwelijks enige dieptewerking kan zijn. Wij moeten immers bedenken, dat bij applicatie op de huid een dergelijke werking slechts wordt verkregen bij concentraties, die tien- tot honderdmaal hoger liggen dan die, waarbij in vitro bacteriostatische effecten worden gezien. Wegens de beperkte oplosbaarheid van boorzuur in water — omstreeks 4 procent — is er vrijwel geen penetratie van werkzame concentraties in de huid mogelijk, evenmin als enig preventief effect.

Tot de nadelen van boorzuur kan vervolgens worden gerekend de omstandigheid dat concentraties, die een antimicrobiële werking hebben, tevens toxisch zijn voor de leukocyten. NOVAK en TAYLOR hebben reeds in 1951 aangetoond dat bij concentraties van 2 pct en hoger de fagocytose van de leukocyten wordt geremd. In de jaren twintig heeft FLEMING er reeds nadrukkelijk op gewezen dat een stof als antisepticum pas mogelijkheden tot praktische toepassing biedt, indien ze ter plaatse van de aandoening wel de bacteriën aantast, maar niet de werking van de leukocyten schaadt. Hieruit volgt, dat boorzuur niet kan gelden als specifiek antisepticum van enige betekenis. Men dient hierbij te bedenken, dat de stafylokokken — albus zowel als aureus — die hun natuurlijke zetel hebben in de huid, volgens NOVAK zelfs door een verzadigde oplossing van boorzuur niet op korte termijn worden gedood. De conclusie luidt dan ook dat boorzuur in deze concentratie schadelijker is voor de weefsels dan voor de bacteriën.

Waarschijnlijk is er wel enige reden tot een minder pessimistische beoordeling ten aanzien van het gebruik van boorzuur in de oogheelkunde. In een andere publikatie brachten bovengenoemde auteurs verslag uit over proeven, verricht naar aanleiding van het wijdverbreide gebruik van boorzauroplossingen in de oogheelkunde. Gebleken is namelijk (NOVAK en TAYLOR 1951) dat boorzuur in concentraties van 0,5 pct tot 2 pct een bacteriostatische werking uitoefent op culturen van de voor het oog pyogene organismen.

Bovendien werd nagegaan of deze werking door traanvocht werd geremd. Dit bleek niet het geval te zijn, de verkregen resultaten wekten zelfs de indruk, dat traanvocht de antibacteriële eigenschappen van boorzuur in geringe mate versterkt, mogelijk door de aanwezigheid van een enzym.

Indien men de antimicrobiële werking van boorzuur overziet, kan de conclusie moeilijk anders luiden dan dat de toepassing van deze verbinding, wellicht met uitzondering van het gebruik in de oogheelkunde, geen perspectieven biedt. Met de vele thans beschikbare, zeer werkzame en weinig toxische antimicrobiële agentia kan boorzuur zich in geen enkel opzicht meten.

Resorptie

De mededelingen over ernstige vergiftigingsgevallen ten gevolge van boorzauurgebruik, niet alleen als genees- maar ook als conserveermiddel, hebben ertoe geleid dat reeds aan het einde van de vorige eeuw het vraagstuk van de resorptie in de belangstelling kwam te staan. Het is wel gebleken dat dit een buitengewoon moeilijk onderwerp vormt.

De resultaten van de onderzoeken blijken niet eensluidend te zijn. Als oorzaken hiervoor kunnen worden genoemd, dat de onderzoekers verschillende methoden hebben toegepast om het boriumgehalte in het biologisch materiaal te meten, dat de nauwkeurigheid daarbij sterk uiteenloopt, en dat de proefopzet verschilt. Het is verwonderlijk dat er bij de meningsverschillen op dit terrein niet werd geattendeerd op het feit, dat vooral de duur van de behandeling met boorzuur en de tijd die verloopt tussen de applicatie en het moment waarop bloed en urine worden afgenomen, bepalend zijn voor de uitkomsten.

Boorzauroplossing

Er bestaat een duidelijk meningsverschil over de vraag of er wel of niet resorptie plaatsvindt van boorzuur uit een verzadigde oplossing, wanneer deze op de intacte huid wordt aangebracht. Volgens OCHSNER (1911) zou binnen een uur een aantoonbare concentratie in de urine aanwezig zijn. Dezelfde resultaten werden verkregen door KAHLENBERG (1925) en door KAHLENBERG en BARWASSER (1928). Bij proefpersonen die voetbaden kregen, bestaande uit een verzadigde boorzauroplossing, kon boorzuur binnen vijf minuten in de urine worden aangetoond. In de laatste serie experimenten was dit zelfs al binnen een minuut het geval. Andere onderzoekers, PFEIFFER e.a. (1945), GOLDBLOOM en GOLDBLOOM (1953) en DRAIZE en KELLEY (1959), konden echter geen resorptie door de intacte huid aantonen. Opgemerkt moet worden, dat het oplosmiddel van KAHLENBERG en waarschijnlijk ook van OCHSNER in tegenstelling tot dat van de andere onderzoekers dertig procent alcohol bevatte. Hierdoor zou de permeabiliteit van de huid kunnen zijn veranderd.

Er zijn ook dierproeven verricht om de resorptie na te gaan. MULINOS e.a. (1953) vonden een verhoogde uitscheiding van boorzuur in de urine van konijnen

en honden na applicatie van verzadigde boorzuur-oplossingen op de intacte huid. FREIMUTH en FISHER (1958) gebruikten voor hun proeven konijnen. Zij konden zowel in het bloed als in de urine verhoogde concentraties boorzuur aantonen. Ook borax in water opgelost bleek te kunnen worden geresorbeerd, dit laatste in tegenstelling tot de uitkomsten van KAHLBERG, die wel resorptie van boorzuur, maar niet van boorzouten door de intacte mensenhuid had kunnen vaststellen. Volgens FREIMUTH en FISHER zou de mate van resorptie ook afhankelijk zijn van de p_H : bij een p_H van 9 werd minder boorzuur geresorbeerd dan bij een lagere p_H ; de uitkomsten van MULINOS wijzen echter in tegengestelde richting. Volgens DRAIZE en KELLEY (1959), die eveneens hun proeven op konijnen verrichtten en boriumbepalingen deden in de urine, vormde de intacte huid echter een uitstekende barrière: de boriumconcentraties in de urine waren nauwelijks verhoogd. Een definitieve uitspraak of de intacte huid wel of niet boorzuur uit waterige oplossingen resorbeert, is dus niet te geven. Volgens de laatstgenoemde onderzoekers vond er echter wel degelijk resorptie plaats wanneer de konijnehuid was beschadigd: hoe ingrijpender de beschadiging was, des te hoger waren de boriumconcentraties die in de urine werden aangetroffen.

PFEIFFER e.a. (1945) spoelden gedurende drie uur de buikholte van honden met een 5 pct boorzuur-oplossing. Per minuut werd 5 ml doorgespceld, en elk uur werd onderzocht hoeveel boorzuur zich nog in de gebruikte vloeistof bevond. De resorptie bleek niet minder dan 75 tot 90 procent te bedragen, en de gemiddelde boorzuurconcentraties in hersenen, lever en vetweefsel van deze honden bleken hoger te zijn dan 2 mg per gram. Deze uitkomsten spreken voor zichzelf.

Boorzuurzalf

De gangbare boorzalf bevat 10 pct boorzuur. Volgens PFEIFFER en medewerkers (1945) zou applicatie hiervan gedurende 6 uur op de intacte mensenhuid geen meetbare boriumconcentraties in de urine veroorzaken. De behandelde oppervlakte besloeg het gehele bovenlichaam, en de urine werd gecontroleerd gedurende 24 uur na applicatie. Proeven op de intacte konijnehuid gaven dezelfde resultaten: de boorzuurconcentraties verschilden niet van elkander vóór en na applicatie van de boorzalf. Slechts wanneer de huid ernstig was beschadigd, vond er resorptie plaats; deze was bij de zalf naar verhouding echter geringer dan bij de verzadigde oplossing in water (DRAIZE en KELLEY 1959). PFEIFFER e.a. (1945) behandelde kunstmatig veroorzaakte brandwonden van ongeveer 13 cm² bij drie honden gedurende een periode van vier weken dagelijks met 50 gram boorzalf. Er vond een duidelijke resorptie plaats. Na beëindiging van de behandeling kon er nog gedurende drie dagen boorzuur in de urine worden aangetoond. Bij autopsie bleken de boorzuurconcentraties in de hersenen bij twee van de drie honden boven de 2 mg per gram te liggen. Bij applicatie van boorzalf op een beschadigde huid moet dus wel degelijk rekening worden gehouden met resorptie.

Boorzuurpoeder

Gezien het relatief grote aantal zuigelingen die door behandeling van luiereceem met zuiver boorzuurpoeder zijn gestorven, en omdat zich in bijna alle babyepoeders minstens 5 pct boorzuur bevindt, zijn er vrij veel onderzoeken gedaan naar de mogelijkheid van resorptie van boorzuur uit dergelijke strooipoeders. MULINOS en medewerkers (1953) onderzochten de urines van zes zuigelingen op boorzuur, nadat gedurende een dag de normale routine was gevolgd van het bepoederen bij iedere luierswisseling met 5 pct boorzuurpoeder. Twee van de zuigelingen hadden een intacte huid. Gedurende de daarop volgende 48 uur kon geen boorzuur in hun urine worden aangetoond. Dit was wel het geval bij drie van de vier zuigelingen, die aan luiereceem leden. Bij de zuigeling met de geringste afwijkingen kon geen boorzuur in de urine worden aangetoond.

DUCEY en BROOKE WILLIAMS (1953) rekenden uit dat, wanneer bij een luierswisseling 5 gram van een 5 pct boorzuur bevattende strooipoeder wordt gebruikt en er tien luierswisselingen per dag plaatsvinden, dagelijks 2,5 gram boorzuur wordt geapliceerd, een hoeveelheid, die bij een dagelijkse urineproductie van 600 tot 1000 ml geheel opgelost kan worden. Indien de huid beschadigd is, zou volgens hen gemakkelijk een toxische concentratie in het bloed (50 µg/ml) kunnen worden bereikt.

Waarschijnlijk als reactie op dit artikel verschenen al spoedig daarna drie publikaties over het gebruik van 5 pct boorzuurstrooipoeder bij kinderen met en zonder luiereceem. Zo verrichtten VIGNEC en ELLIS (1954) boriumbepalingen in bloed en urine bij 13 kinderen, bij wie gedurende een maand bij de huidverzorging alleen water en zeep waren gebruikt en geen strooipoeder. Dergelijke bepalingen werden ook verricht bij een groep kinderen, bij wie gedurende een maand bij elke luierswisseling een afgepaste hoeveelheid van een 5 pct boorzuurpoeder was gebruikt, terwijl bij 17 op dezelfde wijze behandelde baby's boriumbepalingen alleen in het bloed geschieden. Bij alle kinderen was de huid intact. De boriumconcentraties in bloed en urine bleken bij de verschillende groepen gelijk te zijn. Vervolgens werden dergelijke bepalingen verricht bij kinderen met licht tot matig eczeem, ontstaan gedurende het verloop van dit onderzoek. Ook bij deze kinderen bleken de boriumconcentraties niet af te wijken van de normale waarden. Boriumconcentraties in de urine werden niet vermeld.

JOHNSTONE e.a. (1955) verrichtten wekelijkse boriumbepalingen bij acht kinderen, die gedurende zes weken alleen met water en zeep werden verzorgd, waarna gedurende een zelfde periode bij iedere luierswisseling een twee maal zo grote dosis als gebruikelijk werd geapliceerd van een 5 pct boorzuurpoeder. Gedurende de twee perioden werden geen verschillen waargenomen in de boriumconcentraties van urine en bloed.

FISHER e.a. (1955) deden proeven bij 60 achterlijke kinderen in leeftijd variërend van vijf maanden tot

zeven jaar. Het gemiddeld maandelijks gebruik bedroeg 168 gram van een 5 pct boorzuurpoeder. Gedurende een jaar werd om de twee maanden het boriumgehalte van het bloed bepaald. Dit bleek niet hoger te zijn dan in de controleperiode. Merkwaardig is, dat niet werd vermeld of gedurende de poedervrije periode, de babyhuid er slechter aan toe raakte, zodat men hieruit ook zou kunnen concluderen, of al dat gepoeder alleen belangrijk is voor de handel, of ook voor de huid!

Proeven op de intacte konijne huid verschaffen de volgende gegevens. Een acht uur durende applicatie van een papje van vijf pct boorzuurpoeder of calciummetabolaatpoeder veroorzaakte geen verhoogde boorzuurconcentratie in het bloed (FREIMUTH en FISHER 1958). DRAIZE en KELLEY (1959) vonden geen verhoogde waarden in de urine van konijnen na applicatie van 5 en 10 pct boorzuurpoeder, ook niet na applicatie van zuiver boorzuurpoeder, indien de huid intact was. Weer werd gevonden dat de boorzuurconcentraties duidelijk verhoogd waren, wanneer de huid beschadigd was. Hoe ernstiger de beschadiging was, des te hoger waren de gevonden concentraties.

De conclusie kan dus luiden, dat na behandeling met boorzuurpoeder, in welke concentratie dan ook, wanneer het een intacte huid betrof, geen verhoogde concentraties in bloed of urine werden gevonden. Door een aantal van bovengenoemde onderzoekers wordt er dan ook op gewezen, dat er in de literatuur geen enkel geval van vergiftiging bekend is na behandeling van een intacte huid met 5 pct boorzuurpoeder. Is de huid echter beschadigd, dan moet men wel degelijk rekening houden met de mogelijkheid van resorptie. In welke mate dit geschiedt, is afhankelijk van de concentratie van het boorzuur in de gebruikte strooi-poeder, van de grootte van het resorberende oppervlak, en van de duur van de toediening. Verder vormt een belangrijk punt, hoeveel oplosmiddel, dus hoeveel wondvocht of urine, aanwezig is. Uit de proeven is namelijk gebleken, dat er geen duidelijk verschil bestaat tussen de resorptie van boorzuur uit water en die uit urine.

Een aantal van bovengenoemde auteurs meent dat 5 pct boorzuurstrooi-poeder, waarin talk over het algemeen het hoofdbestanddeel vormt, onschadelijk zou zijn door het ontstaan van een vrijwel onoplosbaar boorzout, het calciummetabolaat. Dit zou ontstaan doordat boorzuur, wanneer de talk vochtig wordt, reageert met de sporen calciumoxyde die zich altijd wel in de talk zouden bevinden. Zoals uit het voorgaande is gebleken, wordt uit een dergelijk papje geen boorzuur door de intacte konijne huid opgenomen. Dat men het nog steeds noodzakelijk vindt, de nadruk op deze onschadelijkheid te leggen, blijkt wel uit een recent kort overzichtsartikel (GEORGE 1965).

Wij vragen ons af, waarom men zo graag boorzuur aan de strooi-poeders toevoegt. VIGNEC en ELLIS (1954) en JOHNSTONE e.a. (1955) legden er de nadruk op, dat het hier niet gaat om de antiseptische kwaliteiten van boorzuur. Poeder, waaraan drie tot vijf pct boor-

zuur is toegevoegd, is in staat, de alkalische reactie van de urine, welke de tere babyhuid niet kan verdragen te neutraliseren. Een ander voordeel, door VALDES-DAPENA en AREY (1962) genoemd, zou liggen in gemakkelijker strooibaar zijn van boorzuur bevattende poeder. Gebleken is ook, dat van overigens identieke schudmixturen de 1 pct boorzuur bevattende mixtuur beter op de huid te appliceren is dan de mixtuur zonder boorzuur (BURBACH, persoonlijke mededeling). Een en ander blijkt samen te hangen met een meer vloeibare consistentie. Bovendien ligt de p_H van het boorzuur bevattende schudsel gunstiger.

Volgens MULINOS e.a. (1953) wordt boorzuurpoeder bij baby's toegepast om langs mechanische en chemische weg de huid tegen de macererende en irriterende effecten van de urine te beschermen. Speciaal de ammoniakale ontleding van urine zou aanleiding zijn tot het ontstaan van luiereczeem. De omzetting van ureum tot ammoniak wordt veroorzaakt door *Bacterium ammoniagenes*, die niet pathogeen is en in de faeces voorkomt (COOKE 1926). De warme urine vormt een goede voedingsbodem en de vrijgekomen ammoniak irriteert de babyhuid. COOKE wees er toentertijd al op, dat de behandeling en voorkoming van dit soort eczeem niet gaat om de behandeling van de babyhuid, maar om het tegengaan van de bacteriële groei, en dat men de luiers met een antisepticum moest behandelen. Hij raadde voor dit doel sublimaat aan, noemde als mogelijkheid ook boorzuur, maar meende, dat boorzuur veel minder effectief was. VAN DER HEYDEN beval in 1940 het gebruik van de boorzuurluier aan ter bestrijding van het eczema natum.

Het behandelen van de niet intacte babyhuid met boorzuurpoeder, hetgeen kennelijk thuis nog maar al te vaak geschiedt, moet als obsoleet en als een kunstfout worden beschouwd. Dat uit een vijf procent boorzuur bevattende strooi-poeder door de intacte babyhuid boorzuur zou worden opgenomen, is onwaarschijnlijk, maar wanneer, door welke oorzaak dan ook, een ontsteking van de huid ontstaat, zal de bezorgde moeder zeker niet minder maar wel meer poeder gaan gebruiken, en dan kan er wel degelijk boorzuur worden geresorbeerd. Deze resorptie zal dan niet zo groot zijn als MULINOS ons heeft voorgerekend, die immers geen rekening heeft gehouden met het ontstaan van slecht oplosbare zouten, en de urineproductie niet per keer, maar over de gehele dag in aanmerking nam, maar toch is er in dit opzicht voorzichtigheid geboden. Het is gebleken, dat baby's zeer gevoelig zijn voor boorzuur.

Mij is slechts één onderzoek bekend (JORDON en CRISSEY 1957), waarbij getracht is een indruk te verkrijgen van de mate van resorptie van boorzuur uit verschillende vehicula bij volwassen patiënten met huidaandoeningen. De resultaten zijn echter weinig overtuigend. De auteurs verstrekten namelijk geen exacte gegevens over de in het bloed aanwezige concentratie van boorzuur, het tijdstip van de bepaling en de mate waarin de huid was beschadigd. Volgens deze onderzoekers werd bij geen van de patiënten een

stijging van betekenis waargenomen van de boorzuurconcentratie in het bloed.

Tenslotte kan nog worden vermeld een onderzoek van ROTH en RICHTER (1962), die vele vrouwen behandelden met intravaginale applicatie van boorzuurpoeder. Bij vier vrouwen hebben deze onderzoekers boorzuurbepalingen in het bloedserum verricht. Bij twee van deze vrouwen, die aan colpitis leden, werden twee tot drie maal zo hoge boorzuurwaarden gevonden als bij de twee andere vrouwen die geen ontsteking hadden. Een eenmalige applicatie van veertig gram boorzuurpoeder of een dagelijkse applicatie gedurende vijf dagen van twintig gram veroorzaakte een boorzuurconcentratie in het serum van ongeveer 100 $\mu\text{g/ml}$. De auteurs zijn van mening, dat een dergelijke concentratie volkomen ongevaarlijk is, hoewel DUCEY en BROOKE WILLIAMS 50 $\mu\text{g/ml}$ als gevarengrens opgaven.

Het lot van borium in het organisme

Dank zij de vele onderzoeken in verband met de controverse over het gebruik van borax en boorzuur als conserveringsmiddelen, wist men aan het einde van de vorige eeuw al vrij veel over het lot van boorzuur c.q. borax in het organisme. Zo vermeldde VIGIER (1883) dat na een enkele orale dosis van 2,5 gram boorzuur, na twee uur boorzuur in de urine kon worden aangetoond en ook nog na 24 uur. Sporen boorzuur werden ook in het speeksel teruggevonden. Men was in die tijd de mening toegedaan, dat er via de nieren een snelle uitscheiding tot stand kwam, en dat er 24 tot 36 uren nodig waren voor een totale eliminatie. Gezien de snelle uitscheiding zou voortgezet dagelijks gebruik geen aanleiding kunnen geven tot accumulatie.

Latere onderzoeken bevestigden, dat de nier inderdaad het orgaan bij uitsteking is om het boorzuur c.q. borax uit te scheiden. De genoemde verbindingen zouden onveranderd in de urine overgaan (WILEY 1904, 1907; PFEIFFER e.a. 1945) en de uitscheiding begint binnen dertig minuten na de opname. Slechts kleine hoeveelheden konden in speeksel, gal, darm-sappen, moedermelk en faeces worden aangetoond. Toevoeging van boorzuur aan het voedsel van koeien, hennen en zwangere ratten resulteerde in verhoging van de concentratie van boorzuur in de koemelk, in de kippe-eieren en in de rattenmelk, terwijl bovendien kon worden aangetoond dat bij ratten het boorzuur de placenta passeerde (HOVE e.a. 1939).

De gegevens over de duur van de uitscheiding weken af van de oorspronkelijk verkregen uitkomsten. ROST (1903, 1905) toonde aan dat de helft van een eenmaal toegediende dosis binnen 12 uur werd uitgescheiden, maar dat de uitscheiding van de andere helft enkele dagen in beslag nam. Maximale uitscheiding vond plaats gedurende het tweede tot derde uur na de opname, daarna daalde het tempo. Bij voortgezet gebruik zou er dus wel degelijk boorzuur in de weefsels kunnen worden opgehoopt. Na oraal gebruik van 3 gram borax gedurende 10 dagen of 5 gram gedurende 3 dagen bleek dat volledige verwijdering hier-

van uit het lichaam 18 dagen in beslag nam. De uitscheidingsduur kon aanzienlijk verlengd zijn wanneer de nieren niet optimaal functioneerden. Uit deze gegevens kan dus worden geconcludeerd, dat bij langdurige toepassing waarbij resorptie plaatsheeft, zoals bij het behandelen van granulerend weefsel met boorzuro oplossingen en van brandwonden met boorzalf, accumulatie kan plaatsvinden. Deze opvatting werd gesteund door de resultaten, verkregen bij proefdieren.

PFEIFFER e.a. (1945) hebben over een lange periode een groot aantal proeven bij dieren verricht, zoals dagelijkse subcutane toediening van kleine hoeveelheden boorzuur en dagelijkse behandeling van kunstmatig aangebrachte wonden met boorzalf. Zij besloten hieruit dat boorzuur bij voortgezet gebruik een vergif zou zijn met cumulerende werking. Hun argumenten daarvoor waren: het lange tijdsverloop, namelijk 14 tot 18 dagen, nodig voor het bereiken van een constant uitscheidingsniveau bij dagelijkse toediening; de verhoudingsgewijze geringe uitscheiding gedurende de eerste twee dagen; het feit, dat 4 dagen na het staken van de toediening aanmerkelijke hoeveelheden boorzuur in hersenen en levers van de proefdieren konden worden aangetoond; tenslotte de bevinding dat de boorzuurconcentratie in het hersenweefsel hoger was dan die in de behandelde wond.

MGNALLY en RUST (1928) zijn de eersten geweest, die de aandacht hebben gevestigd op de verdeling van boorzuur over de verschillende weefsels na acute vergiftiging. Hun materiaal bestond uit de organen van 6 baby's, die gestorven waren, doordat zij bij vergiftiging een verzadigde boorzuro oplossing te drinken hadden gekregen. De hoogste concentraties boorzuur werden gevonden in de hersenen; meteen daarop volgde de lever. In de darmen was de concentratie de helft lager, en veel lagere concentraties werden aangetroffen in hart, longen, maag en nieren. PFEIFFER e.a. (1945), die na beëindiging van hun acute en chronische toxiciteitsproeven geregeld de diverse weefsels op hun boorzuurgehalte onderzochten, troffen deze voorkeur voor hersenweefsel ook bij dieren aan. Ook in de lever werden geregeld hoge concentraties aangetroffen en in mindere mate in het vetweefsel. Volgens deze auteurs bevatte het grijze hersenweefsel duidelijk meer boorzuur dan het witte; ook werden hoge concentraties in het ruggemerg en in de perifere zenuwen aangetroffen. Gegevens verkregen bij chemische analyse van de weefsels van menselijke slachtoffers van boorzuurvergiftiging en van proefdieren bevestigden in vele gevallen bovengenoemde voorkeursverdeling. Wel bleek tijdens de toxiciteitsproeven bij dieren, dat er wat de dodelijke doseringen betreft, duidelijke verschillen bestaan.

Belangwekkend zijn de resultaten die LOCKSLEY en SWEET (1954) verkregen bij konijnen en muizen na intraperitoneale toediening van borax. Het bleek dat resorptie met de daarop volgende distributie over de weefsels zeer snel geschiedde: binnen dertig minuten werd in alle weefsels, uitgezonderd de hersenen, een maximale concentratie bereikt. Vervolgens daalde

deze vrij sterk ten gevolge van uitscheiding door de nieren. Daarna bleken de hersenen met het verloop van de tijd een naar verhouding steeds groter gedeelte van de in het lichaam nog aanwezige borium vast te houden. Bij een van de konijnen bedroeg het boriumgehalte van de hersenen 24 uur na toediening 75 pct van de totale hoeveelheid borium, die op dat tijdstip in het lichaam aanwezig was. Men is het er dan ook wel over eens dat de toxische werking van de boriumverbindingen ongetwijfeld met deze voorkeur voor het zenuwweefsel samenhangt.

Chemische bepaling

Er is in het voorafgaande herhaaldelijk gesproken over concentraties van borium in diverse media. Uit het overzicht van KOBERT (1906) blijkt dat de aanwezigheid van borium in de urine reeds toentertijd op verschillende manieren kon worden aangetoond: volumetrisch, gravimetrisch, titrimetrisch, spectroscopisch en colorimetrisch. In de daarop volgende jaren is vooral de laatste methode het meest gebruikt voor de bepaling van borium, niet alleen in de urine, maar ook in bloed, liquor, gal en in organen. Vooral de „turmeric paper test”, oorspronkelijk beschreven door BERTRAND en AGULHAN (1912), werd veel gebruikt om borium in de urine aan te tonen. Strookjes papier, geïmpregneerd met tinctuur van de wortelstok van de *Curcuma magna*, verliezen hun gele kleur wanneer ze in aanraking worden gebracht met een oplossing waarin zich borium bevindt, en worden dan rood. Later heeft men getracht van deze kwalitatieve methode een meer kwantitatieve te maken door vergelijking met series standaardstrookjes.

Veel nauwkeuriger zijn de later ingevoerde kwantitatieve methoden, waarbij gebruik werd gemaakt van een foto-elektrische colorimeter of een spectrofotometer. De reagentia, die thans het meest worden gebruikt, zijn carminezuur en quinalizarine. Uit het feit dat er een groot aantal modificaties zijn gepubliceerd, kan worden geconcludeerd dat het nauwkeurig bepalen van de hoeveelheid borium in biologisch materiaal niet eenvoudig is. De methodes zijn zeer bewerkelijk, en de recovery laat, evenals de reproduceerbaarheid vaak te wensen over, vooral voor lage boriumconcentraties. HILL en medewerkers (1958) rieden zelfs aan, de bepaling in vijf- of zesvoud te doen.

Wanneer men de verschillende vergiftigingsgevallen nagaat, waarbij chemische analyse werd uitgevoerd van urine, bloed, liquor en weefsels, dan blijkt het uiterst moeilijk te zijn, een bepaalde kritische waarde aan te geven. Een abnormaal hoge boorzuurconcentratie in het bloed, die dodelijke gevolgen kan hebben, wordt door DUCEY en BROOKE WILLIAMS (1953) op 50 µg/ml gesteld; andere menen, dat deze tien tot twintig maal zo hoog ligt. Er zijn dodelijk verlopen vergiftigingsgevallen beschreven, waarbij de boorzuurconcentratie in de hersenen 10 tot 20 µg per gram bedroeg, terwijl HALLETT (1955) aangaf, dat deze dan minstens 500 µg per gram behoorde te bedragen. Deze sterk uiteenlopende bevindingen zijn gedeeltelijk te

verklaren uit de lotgevallen van het borium in het lichaam. De concentratie in een bepaald weefsel is afhankelijk van de tijd die is verlopen tussen de opname van het boorzuur en de bepaling daarvan. Ook de gevolgde bepalingsmethode is van groot belang.

Werkingsmechanisme

Men heeft een aantal onderzoeken verricht om na te gaan, welke werking boorzuur had op de stofwisseling. Duidelijk specifieke effecten konden niet worden aangetoond. De gaswisseling van geïsoleerd weefsel werd verhoogd door concentraties van 1 op 10^{-7} tot 1 op 10^{-9} , maar werd geremd bij hogere concentraties. Het eiwitmetabolisme bij het intacte dier veranderde niet bij doseringen tot 5 gram per dag gedurende enkele dagen. Hogere doseringen werkten als salinische laxantia, ze veroorzaakten een verhoogde uitscheiding van stikstof in de urine, en diarree, met als gevolgen dehydratie en verminderde opname van eiwit en vetzuren uit het maagdarmkanaal. Wat het vetmetabolisme betreft, hierover zijn de gegevens tegenstrijdig. Het verlies aan lichaamsgewicht zou niet alleen kunnen worden verklaard door een diuretisch effect. Matige tot hoge doseringen zouden de vetverbranding intensiveren en de resorptie van vet vanuit het maagdarmkanaal verstoren. Voor meer bijzonderheden verwijs ik naar het overzichtsartikel van PFEIFFER en JENNEY (1950).

Het is gebleken, dat na toediening van boorzuur aan mens en dier, in de urine een verhoogde fosfaatuitscheiding plaatsvindt. Zo constateerden PFEIFFER e.a. (1945) dat na een intraveneuze dosis van 250 mg/kg aan een hond, op de vijfde dag na de injectie de fosfaatuitscheiding in de urine tot het vijfvoudige kon stijgen. Proeven met radioactieve fosfor wezen echter niet uit, dat er een duidelijk verschil bestond tussen de radioactiviteit van hersenen, lever, nieren en spieren van met boorzuur behandelde dieren en controledieren. De auteurs veronderstelden, dat de herhaaldelijk vastgestelde excretie van fosfaten wellicht een gevolg zou kunnen zijn van hemolyse van erythrocyten of van beschadigde endotheelcellen. Volgens hen bestaat ook de mogelijkheid, dat borium fosfor verdringt, bv. uit de fosfolipiden. Een dergelijke uitwisseling neemt echter veel tijd in beslag en de duur van de proeven zou daarvoor niet lang genoeg zijn geweest. Men is het er wel over eens, dat de chemische samenstelling van het bloed weinig veranderingen ondergaat. Het serumgehalte aan natrium, chloor, calcium en fosfor zou vrijwel gelijk blijven. Gedurende een intoxicatiestadium bestaat er een duidelijke acidose.

Het spreekt vanzelf dat men, gezien de voorkeur van borium voor hersenweefsel, heeft getracht het effect van boorzuur op het metabolisme van het hersenweefsel na te gaan. Wanneer boorzuur werd toegevoegd aan het medium waarin het geïsoleerde hersenweefsel zich bevond, en het zuurstofgebruik werd gemeten volgens de warburg-methode, werden er geen (TRAUTNER en MESSER 1953; TRUHAUT en NGUYEN

PHU-LICH 1964) of licht remmende effecten (LING e.a. 1957) geconstateerd. Volgens TRAUTNER en MESSER (1953) wordt door boorzuur zowel de ammoniumvorming als de glutamine-synthese in het hersenweefsel geremd.

ZITTLE (1951) heeft een opsomming gegeven van de effecten, die boriumverbindingen kunnen hebben op verschillende biologische substanties: ze gaan reacties aan met allerlei verbindingen, die polyhydroxylgroepen bevatten, met polysacchariden, enzymen, vitamines, enz. Vooral enzymsystemen zouden worden geremd. ADRIAN (1962) beschouwt boorzuur als een antagonist van riboflavine. Dit zou al zijn gebleken bij de proeven van LANDAUER (1952, 1953), die kon vaststellen dat injectie van boorzuur in bebroede kippeieren dezelfde afwijkingen bij het embryo veroorzaakte, als die welke ontstaan bij een tekort aan vitamine B₂. Analoge afwijkingen na boorzuurinjecties eveneens bij kippeembryo's werden door RIDGWAY en KARNOFSKY (1952) geconstateerd.

Nabeschuiving

Sinds boorzuur in het begin van de achttiende eeuw als sedativum, analgeticum en antispasmodicum werd geïntroduceerd, en vooral na de toepassing ervan als antisepticum door LISTER, is het medisch gebruik van boriumverbindingen algemeen verbreid, niet alleen in geografisch opzicht, maar ook wat de verschillende terreinen van ons medisch handelen betreft. Chirurgen, urologen, dermatologen, neurologen, vrouwenartsen, kinderartsen, oogartsen en keel-neus-oorartsen gebruikten boriumverbindingen en sommigen doen dit nóg. In de huisartsgeneeskunde en zelfs in de huisapotheken worden boorzuurbevattende zalven, poeders en oplossingen nog veelvuldig toegepast en aangehouden. Het feit, dat wetenschappelijke bewijzen voor de veronderstelde gunstige eigenschappen vrijwel geheel ontbraken, heeft merkwaardig genoeg op de populariteit van dit gebruik nooit invloed van betekenis gehad. Vermoedelijk was men zo vast overtuigd van de nuttige effecten, dat men meende deze inderdaad te zien, zodat aan een kritisch onderzoek geen behoefte werd gevoeld. De vele publikaties over vergiftigingsgevallen hebben pas in het recente verleden geleid tot enige beperkingen, met name van het gebruik in diverse klinieken. Als conserveermiddel mogen boriumverbindingen vrijwel niet meer worden toegepast.

De medische historie van het boorzuurgebruik blijkt in vele opzichten de geschiedenis van een mythe te zijn. Zelfs wat de antimicrobiële werking betreft, schiet boorzuur, vergeleken met de moderne agentia, schromelijk tekort. Bij de huidige neiging tot aanzienlijke verzwaaring van de eisen waaraan nieuwe geneesmiddelen moeten voldoen, lijkt het hoogst onwaarschijnlijk dat boriumverbindingen, indien ze thans waren ontdekt, voor medisch gebruik zouden worden toegelaten.

Literatuur: ADRIAN, J. (1962) Antagonisme nutritionnel entre l'acide borique et la riboflavine. *Arch. Sci. physiol.* **16**, 139. — ASKENASY, H. M., M. ANBAR, J. LAOR, Z. LEWITUS, I. KOSANY en S. GUTTMAN (1962) The localisation of intracranial space-occupying lesions by fluoroborate ions labelled with fluorine H. *Amer. J. Roentgenol.* **88**, 350. — BERTRAND, G. en H. AGULHAN (1912) Sur la présence normale du bore chez les animaux. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **155**, 248; (1913) Sur la présence du bore dans la série animale. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **156**, 732; (1913) Sur la présence du bore dans le lait et dans les oeufs. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **156**, 2027. — BINSWANGER, L. (1847) *Pharmakol. Würdigung der Borsäure, des Borax und anderer borsaurer Verbindungen in ihrer Einwirkung auf den gesunden und kranken tierischen Organen*. Preisschrift des Jahres 1846. — BOUISSOU, H., F. CAUJOLLE, R. CASTAGNOL en R. GOUT (1965) Sensibilité du testicule à l'acide borique au cours de son évolution histophysique. *Bull. Acad. nat. Méd. (Paris)* **149**, 137. — CANE, L. (1876) On boracic acid as an ordinary dressing for wounds. *Lancet* **I**, 734. — CAUJOLLE, F., P. DE BOIS LAMBERT, R. GOUT en Y. GOUT-TARBOURIECK (1960) Recherches pharmacologiques sur les dérivés organiques du bore. *Thérapie* **15**, 791. — CAUJOLLE, F., J. FAMILIADES-SOUARD en R. GOUT (1962) Limite de tolérance du rat à l'acide borique. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **254**, 3449. — COOKE, J. VAN (1926) Dermatitis of the diaper region in infants (Jacquets dermatitis). *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* **14**, 539. — DRAIZE, J. H. en E. A. KELLEY (1959) The urinary excretion of boric acid preparations following oral administration and topical applications to intact and damaged skin of rabbits. *Toxicol. appl. Pharmacol.* **1**, 267. — DUCEY, J. en D. BROOKE WILLIAMS (1953) Transcutaneous absorption of boric acid. *J. Pediat.* **43**, 644. — ENTZIAN, W., S. ARONOW, A. H. SOLOWAY en W. H. SWEET (1964) A preliminary evaluation of F-18-labeled tetrafluoroborate as a scanning agent for intracranial tumors. *J. nucl. Med.* **5**, 542. — FARR, L. E., J. S. ROBERTSON en E. STICKLEY (1954) Physics and physiology of neutron-capture therapy. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **40**, 1087. — FARR, L. E. en T. KONIKOWSKY (1963) The renal clearance of sodium pentaborate in mice and men. *Clin. Chem.* **9**, 717. — FIRHES, R. S., H. C. FREIMUTH, K. A. O'CONNOR en V. JOHNS (1955) Boron absorption from borated talc. *J. Amer. med. Ass.* **157**, 503. — FISHER, R. S. en H. C. FREIMUTH (1958) Blood boron levels in human infants. *J. invest. Derm.* **30**, 85. — FREIMUTH, H. C. en R. S. FISHER (1958) The effect of p_H and the presence of other elements in solution on the absorption of boron. *J. invest. Derm.* **30**, 83. — GEORGE, A. J. (1965) Toxicity of boric acid through skin and mucous membranes. *Food Cosmet. Tox.* **3**, 99. — GODLEE, R. J. (1873) On the antiseptic system as seen in Professor Lister's wards at Edinburgh. *Lancet* **I**, 694. — GOLDBLOOM, R. B. en A. GOLDBLOOM (1953) Boric acid poisoning. Report of four cases and a review of 109 cases from the world literature. *J. Pediat.* **43**, 631. — GOUNELLE, H. en M. ASTIER (1963) Priorité à la santé publique ou aux beurres malpropres? Le voeu émis en 1940 sur l'acide borique est resté sans effet. *Bull. Acad. nat. Méd. (Paris)* **147**, 383. — HALLETT JR., G. W. (1955) Boric acid poisoning; case. *J. Maine med. Ass.* **46**, 93. — HARRINGTON, C. (1904) Borated food as a cause of lesions of the kidneys. *Amer. J. med. Sci.* **128**, 418. — HEYDEN, I. VAN DER (1940) Boorzuurliuvers bij eczema natum van zuigelingen. *Ned. T. Geneesk.* **84**, 4162. — HILL, W. H., J. M. MERRILL, B. J. PALM, E. C. MONTIEGEL, J. SCHMITT en M. SCHULTE (1958) Analysis of biological materials for boron. *Arch. Derm.* **17**, 210. — HOMBERG, W. (1702) *Essays de chimie*. *Mém. Acad. Sci. (Paris)*, bl. 33. — HOVE, E., C. A. ELVEHJEM en

E. B. HART (1939) Boron in animal nutrition. *Amer. J. Physiol.* **127**, 689. — JOHNSTONE, D. E., N. BASILA en J. GLASER (1955) A study on boric acid absorption in infants from the use of baby powders. *J. Pediat.* **46**, 160. — JORDON, J. W. en J. T. CRISSEY (1957) Boric acid poisoning. *Arch. Derm.* **75**, 720. — KAHLBERG, L. (1925) On the passage of boric acid through the skin by osmosis. *J. biol. Chem.* **62**, 149. — KAHLBERG, L. en N. BARWASSER (1928) On the time of absorption and excretion of boric acid in man. *J. biol. Chem.* **79**, 405. — KOBERT, R. (1906) *Bibliothek des Arztes, eine Sammlung medizinischer Lehrbücher*. II. Band. Ferdinand Enke, Verlag, Stuttgart. — KRUGER, P. G. (1940) Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **26**, 181; (1955) Boron uptake in mouse brain neoplasm. *Radiat. Res.* **3**, 1. — LANDAUER, W. (1952) Malformations of chicken embryos produced by boric acid and the probable role of riboflavin in their origin. *J. exp. Zool.* **120**, 469; (1953) Complex formation and chemical specificity of boric acid in production of chicken embryo malformations. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **82**, 633. — LING, A. S. C., E. B. TRUITT JR. en J. C. KRANTZ JR. (1957) The effect of boric acid and sodium metaborate on the oxygen uptake of brain tissue. *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.* **46**, 569. — LISTER, J. (1875) On recent improvements in the details of antiseptic surgery. *Lancet* **I**, 603, 717 en 787. — LOCKSLEY, H. B. en W. H. SWEET (1954) Tissue distribution of boron compounds in relation to neutron-capture therapy of cancer. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **86**, 56. — LOEPER, M. (1961) La renaissance du bore en thérapeutique interne. *Progr. méd. (Paris)* **89**, 91. — MCNALLY, W. D. en C. A. RUST (1928) The distribution of boric acid in human organs in 6 deaths due to boric acid poisoning. *J. Amer. med. Ass.* **90**, 382. — MESSER, M. en E. M. TRAUTNER (1955) Inhibition by borate of ammonia formation and glutamine synthesis in brain tissue. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* **33**, 199. — MULINOS, G., C. CONNANT en E. HAUSER (1953) The toxicity of boric acid and the clinical implications of the use of borated baby powders. *Bull. N.Y. med. Coll.* **16**, 92. — NOVAK, M. (1950) Antibacterial action of boric acid and boron compounds. *Bull. nat. Formulary Comm.* **18**, 94. — NOVAK, M. en W. I. TAYLOR (1951) Phagocytocidal and antibacterial action of boric acid. *J. Amer. pharm. Ass.* **40**, 428; (1951) Antibacterial action of boric acid in lacrima (tears). *J. Amer. pharm. Ass.* **40**, 430. — OCHSNER, E. H. (1911) The treatment of septic infections of the extremities. *Med. Herald* **30**, 33. — PFEIFFER, C. C., L. F. HALLMAN en I. GERSH (1945) Boric acid ointment. A study of possible intoxication in the treatment of burns. *J. Amer. med. Ass.* **128**, 266. — PFEIFFER, C. C. en E. H. JENNEY (1950) The pharmacology of boric acid and boron compounds. *Bull. nat. Formulary Comm.* **18**, 57. — PROOSDIJ-HARTZEMA, E. G. VAN (1966) Boorzuurvergiftigingen. *Ned. T. Geneesk.* **110**, 2291. — RIDGWAY, L. P. en D. A. KARNOFSKY (1952) The effects of metals on the chick embryo; toxicity and production of abnormalities in development. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **55**, 203. — ROST, E. (1903) Zur pharmakologische Beurteilung der Borsäure unter besonderer Berücksichtigung ihrer Ausscheidung. *Verh. physiol. Ges. Berlin*. bl. 35; (1905) Zur Kenntnis der Ausscheidung der Borsäure. *Arch. int. Pharmacodyn.* **15**, 291. — ROTH, F. en R. H. H. RICHTER (1962) Über die vaginale Resorption von Borsäure. *Gynaecologia (Basel)* **153**, 97. — SHRANK, A. B. en S. S. BLEEHE (1965) The treatment of chronic paronychia. *Brit. J. Derm.* **77**, 385. — STOCK, A. E. (1933) *Hydrides of boron and silicon*. Cornell University Press, Ithaca N.Y. — TRAUTNER, E. M. en M. MESSER (1953) The effect

of borate on the oxygen uptake of brain tissue in krebs phosphate Ringer solution. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* **6**, 501. — TRUHAUT, R. en NGUYEN PHU-LICH (1964) Sur les effets de l'ingestion répétée de petites doses de dérivés du bore sur les fonctions de reproduction du rat. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **258**, 5099. VALDES-DAPENA, M. A. en J. B. AREY (1962) Boric acid poisoning. Three fatal cases with pancreatic inclusions and a review of the literature. *J. Pediat.* **61**, 531. — VIGIER, F. (1883) Note préliminaire sur l'action physiologique du borate de soude. Son élimination par la salive et les urines. Son action en médecine et en odontologie. Ses préparations pharmaceutiques. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **5**, 44. — VIGNEC, A. J. en R. ELLIS (1954) Inabsorbability of boric acid in infant powder. *Amer. J. Dis. Child.* **88**, 72. — WATSON (1875) Boracic acid in the treatment of ringworm. *Lancet* **II**, 750. — WEIDMAN, F. D., C. W. EMMONS, J. G. HOPKINS en G. M. LEWIS (1945) The war and dermatophytosis. *J. Amer. med. Ass.* **128**, 805. — WILEY, H. W. (1904) *Influence of food preservatives and artificial colors on digestion and health*: I. Boric acid and borax. U.S. Dep. Agriculture, Bureau of Chemistry, Bull. 84-I, circular 15, bl. 27; (1907) The excretion of boric acid from the human body. *J. biol. Chem.* **3**, 11. — ZAHL, P. A., F. S. COOPER en J. R. DUNNING (1940) Some in vivo effects of localized nuclear disintegration products on a transplantable mouse sarcoma. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **26**, 589. — ZITTLE, C. A. (1951) Reaction of borate with substances of biological interest. *Advanc. Enzymol.* **12**, 493.

Juli 1966

BLADVULLING

EEN EEUW GELEDEN

(Verzorging van doktersweduwen). — Deelname in eene goede Levensverzekeringsmaatschappij, in het algemeen van verstandig overleg getuigende, is niet het minst te verwachten bij den praktischen geneeskundigen. Al gevoelt hij misschien minder wat hij te dikwerf reeds zag, de droeve nood, waarin de dood van den huisvader het gezin achterlaat; hij weet des te beter, dat hij zelve evenzeer, ja meer nog dan een ander, door typhus enz. kan vallen... Hij kan inlichting zoeken bij eene publieke autoriteit en raadplegen b.v. Mr. VON BAUMHAUER; maar krijgt in de *Inleiding tot de Twaalfjarige Staten* (1856) den welgemeenden raad zich zorgvuldig van elke deelneming in eene Nederlandsche Maatschappij, welke aan zijne weduwe of nagelaten betrekkingen een kapitaal of pensioen zou willen verzekeren, te onthouden! — Die raad hoe welmeenend, dunkt hem uitermate onpraktisch. Zal hij zijn toevlugt dan nemen tot eene inrigting, die door kunstbroeders hem wordt aanbevolen? ... Het voorstel om van wege onze Maatschappij ten nutte harer leden, in deze gewigtige zaak eene zooveel mogelijk deskundige voorlichting te zoeken, zal te eer bijval moeten vinden, omdat de geneeskundigen, hoe innig overtuigd van het bestaan van levens- en sterftewetten, toch de toepassing daarvan, als eersten grondslag voor de tarieven der Levensverzekering, slechts bij uitzondering zich zelve ter beoordeling zullen toevertrouwen. (Uit de „Toelichting” van secretaris J. ZEE-MAN tot de agenda van de „Veertiende algemeene vergadering van de Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst, welke gehouden zal worden te Tilburg, op Woensdag en Donderdag, 25 en 26 Junij 1862”; *Ned. T. Geneesk.* 1862, bl. 260).

Affidavit of Accuracy

This is to certify that the following is, to the best of my knowledge and belief, a true and accurate translation into English of the document: Nederlands TG (1966).pdf, written in Dutch.

I am well versed in both the Dutch and English languages and have over 10 years experience translating Dutch technical documents into English.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the results of these proceedings.

I declare under penalty of perjury under the laws of the United States of America that the foregoing is true and accurate.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'LChin', with a horizontal line extending from the end of the signature.

**Linda Chin
dragonTransform
May 25, 2016**

NETHERLANDS JOURNAL OF MEDICINE

ONE HUNDRED AND TENTH VOLUME

1966

II

HAARLEM, DE ERVEN F. BOHN N.V.

1966

SUMMARIZED OVERVIEWS

Boron Compounds

PAST, PRESENT AND FUTURE

BY DR. E. G. VAN PROOSDIJ-HARTZEMA

Introduction

The history of the application of boron begins far back in our era with borax (sodium tetraborate, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_{10}\cdot 10\text{H}_2\text{O}$). This name was probably derived from the Persian or Arabic word, borak, which means white. Borax was already used in ancient times by Arabic doctors as a laxative and an abortifacient. It was originally imported into Europe from Persia, China and Japan under the name Tinkal or Tankar. A relatively pure supply of boric acid was discovered in 1776 in the warm springs of Tuscany. Borax was found in large quantities in 1856 in a mountain lake in California, where massive deposits were also found in Death Valley.

HOMBERG was the first to prepare boric acid in 1702 by letting mineral acids act on borax. Boric acid was added to the collection of pharmaceuticals under the name: sal sedativum Hombergii. It was applied as a sedative, analgesic and antispasmodic. BINSWANGER (1847) performed a comprehensive study into the pharmacological properties of borax and boric acid. His publication was awarded the 1846 Book of the Year.

In 1873, LISTER (1875) was the first to add boric acid to the antiseptic armamentarium, which consisted, at that time, of carbolic acid and zinc chloride. GODLEE (1873), who was allowed to look around a few months in LISTER'S department, wrote that the antiseptic qualities of boric acid might have been discovered in Sweden, but that boric acid was used there primarily for the preservation of food. Its introduction in surgery was due to LISTER, who used boric acid's limited solubility in cold, but great solubility in hot water, by dipping sterilized gauze in a saturated, boiling solution of boric acid and then letting this cool off and dry. This "boron ribbon" was applied on the festering wound. LISTER made the assumption that through the effect of the fluid from the wound, the boric acid crystals would be dissolved once again and could perform their curative action for a significant time.

WATSON (1875) and CANE (1876) also made a report of boric acid's excellent properties, which also appeared in the treatment of skin disorders caused by fungi.

From the Dermatological clinic (Head: Prof. Dr. J. R. PRAKKEN) in the Hospital, University of Amsterdam.

The later literature about boric acid is extraordinarily voluminous; it mainly regards the application in technology, agriculture and medicine. Boric acid, among other things, is used to make wood waterproof and to make various materials fire-resistant. It is applied further in the manufacture of porcelain, enamel, glass, leather goods, hats, rugs, soap, costume jewelry and cosmetics. It is used in printing, colors and paints, in nickel-plating solutions, in photography and in the tempering of steel. And this list is just a sample of all the technical applications of boric acid.

It appears that boron is an absolutely necessary trace element for plants. Addition of nominal amounts of boric acid to soil causes a clearly enhanced growth; lack of boric acid, as well as an excess, however, leads to plant diseases. For example, "top-sickness" arises in the tobacco plant, "brown-heart" in rutabaga, "corkspot" in apples, "yellow-top" in clover and "crown" or "heart-rot" in sugar beets. There appear to be clear differences between species with regard to what the optimal quantities of boric acid are. Many publications have appeared about studies in this area, about qualitative and quantitative specifications of boron in soil samples, plant material and chemical fertilizer and about its optimal composition for different types of plants.

Traces of boron are found in the tissues of various animal species; its level is higher in sea animals than in land animals (BERTRAND and AGULHAN 1912, 1913). A number of experiments were performed in order to determine whether boron is also a necessary trace element for animals. So far, however, this hypothesis could not be clearly established in the various test situations, even though there were, indeed, traces of boron present in all of the diets.

Application in medicine

The introduction by LISTER, of his consideration of boric acid as an antiseptic in the surgical clinic, started a period in which it was popular in various medical areas. The noticeable benefits of boric acid compared to carbolic acid probably contributed significantly to its use being widely accepted. It is worth noting that also later, so few studies were conducted into the assumed beneficial properties.

Boric acid consists of colorless, glistening, oily feeling crystal scales or a white powder. It was, depending on the vehicle in which it was offered, brought in contact with the afflicted or damaged skin and inflamed mucous membranes in the form of powder, lotion, solution, salve or paste, in concentrations varying from 1 to 100 percent, for example, for the binding of wounds and festering surfaces, for the treatment of erysipelas, acute eczema, fungus infections and burns, for the washing of conjunctivae, as mouthwash, against foot odor, etc. Boric acid powder was generally used in various concentrations for infant skin care.

Furthermore, a saturated boric acid solution (4 to 5 percent) was used as a disinfectant, in particular for disinfecting pacifiers and the nipples of breastfeeding mothers. The walls of almost all of the open and closed body cavities, whether or not infected, were also rinsed out with more or less concentrated boric acid solutions.

But with that, the range of therapeutic possibilities was still not exhausted. Boric acid and the salts derived from it, such as borax, were used perorally for various disorders and impediments, such as epilepsy, thrush, Asherman's syndrome, dysentery, typhus, and for dissolving kidney stones. A curious prescription called for three grams of pulverized boric acid to be applied on the mucous membrane of the rectum in the case of persistent constipation. Blowing pure boric acid powder in nostrils and ears in cases of inflammation also occurred as a general application. Borax was especially recommended as a diuretic and slimming agent. These indications were reported at the end of the previous century. Experimental data regarding evidence that beneficial effects could indeed be expected in all of these areas is not to be found. At that time, however, various authors had already pointed out that boric acid was a very moderately functioning antiseptic compound, that it did counter the development and multiplication of specific bacteria, but that it was barely capable of killing bacteria.

It is worth noting that in the last issue of the *Pharmacotherapeutisch Vademecum [Pharmacotherapeutic Handbook]* (1959), approximately the same indications are indicated as stated above, although the necessary experimental evidence is still not provided for all of these beneficial effects.

A number of publications have appeared still in recent years in which boron compounds are recommended against infections and fungus infections, and for conditions of anxiety. For example, ROTH and RICHTER (1962) recommended daily vaginal application of pure boric acid powder as an adjuvant in combating vaginitis due to trichomonas and candida.

Given the number of publications, there is a lot of interest, particularly from the French, for the assumed antimycotic effect of boric acid. In 1945, WEIDMAN and staff surmised that boric acid powder would be just as effective in this respect as Whitfield's salve. In order to further boost this activity, various boron compounds were synthesized, including mainly organic boric acid complexes. A number of publications also appeared about the treatment of chronic paronychia with similar compounds. According to SHRANK and BLEEHEN (1965), who compared a number of preparations to each other, also including a placebo, the subjective symptoms would indeed be remedied earlier with the preparation containing boron, but the final result would not differ from that of the placebo.

There are different authors in France who are of the opinion that boron compounds are still entitled to medical interest, given what they consider the characteristic sedative effect to be. A number of organic boron compounds were studied synthetically and pharmacologically. According to CAUJOLLE and staff (1960), who subjected one of these compounds, dioxaborolane, to an extensive pharmacological and subsequent clinical study, these organic boron compounds would represent an entirely new class of tranquilizers. LOEPER (1961), under the title "The renaissance of boron and internal therapeutic", placed the emphasis on beneficial effects of boron compounds in gastritis and thyroid gland disorders and wrote, "Indeed, boron is not dead. It has been reborn through the work of Professor CAUJOLLE and his team in Toulouse".

This is, however, stated somewhat optimistically, given the results in chronic toxicity experiments in rats. With this, an effect of boric acid came to light that was still unknown until now. In particular, it appeared that male rats that consumed a dosage of boric acid, which in itself was not toxic, for 30 days on a daily basis, became sterile. Histologically, it appeared to be a clear atrophy of the testicle tissue, in particular, of the seminiferous tubules. No deviations were found in the ovaries of the female rats. These results were obtained by different researchers, independent of each other (CAUJOLLE and staff 1962; TRUHAUT and NGUYEN PHY-LICH 1964 and BOUISSOU and staff 1965). The dioxaborolane studied by TRUHAUT at the same time with the boric acid also appeared to cause sterility, whereby approximately the same histological deviations were found. These findings make it probable that this "new group of tranquilizer" will be considered unsuitable for further clinical use.

One of the most surprising modern applications of boron is its use in radiation therapy of brain tumors. In experiments on mice with brain tumors caused experimentally, it appears that borax injected intravenously is absorbed in the tumor tissue faster and in higher concentration than in the vicinity (FARR and associates 1954; LOCKSLY and SWEET 1954). KRUGER (1955) demonstrated that such was the case to an even greater degree with pigments containing boron, such as Evans blue. Alpha particles are sent out in boron-10 radiation with "slow" neutrons (KRUGER 1940; ZAHL and associates 1940). The option is given to treat the tumors extremely selectively in this manner with α radiation. The first results of the described treatment in patients are called encouraging (FARR and staff 1954, 1963).

The preference for tumor tissue was also used in the application of an earmarked boron compound (KBF_4 , potassium fluoroborate with fluorine-18, for the localization of space-taking brain processes (ASKENASY and others 1962; ENTZIAN and others 1964).

Application as preservative

Boric acid and borax, in part due to their lack of flavor, came into general use as preservatives, particularly for meat and fish products. Around 1900, these compounds were the preservatives most used, and the quantities that people could consume so unnoticeably were definitely not negligible. In Russia, for example, a powder was used for preserving caviar. The powder was composed of 10 percent sodium salicylate, 20 percent table salt and 70 percent boric acid. Boric acid was also generously added in the canning of corn in America. HARRINGTON (1904) even calculated that a person, as a result of the boric acid content in milk, butter and meat, could take seven grams of boric acid and borax in the consumption of a meal he considered not excessively abundant.

From the publications on this subject, it is apparent that there was already a fierce polemic going on before 1900 between supporters and opponents of the stated use. Arguments were derived from experiments on rabbits, dogs, pigs, horses, chickens and also on humans. Since doses and time spans in the various experimental setups differed significantly, the most contradictory pronouncements were saved for posterity. Some researchers asserted that doses of 3 to 5 grams per day were tolerated well by the test subjects, others already saw symptoms of poisoning in daily administration of 0.5 gram. In his overview article, KOBERT (1906) reported many items worth knowing about these experiments.

HARRINGTON reported many peculiarities about the use of borax and boric acid in the preservation of meat, fish and dairy products. It appears that this use was also popular due to the increase in the ability to retain water, for example, in canned sausages, which remained fresh and unwrinkled. One can wonder to what extent this effect camouflaged a failure in the preservation effect. The VON FODOR experiments reported by HARRINGTON are interesting in this context. VON FODOR infected an animal with *Bacillus anthracis*, killed the animal 24 hours later and treated a portion of the meat with borax. After a few days, the rest of the meat went rotten, but the part treated with borax retained a normal appearance, even though it contained an enormous quantity of *Bacillus anthracis*.

The numerous publications, in which the emphasis was placed on the detrimental effects that boron compounds can have, finally led to these compounds being officially banned as preservatives in a number of countries such as Denmark and the United Kingdom. In the Netherlands, the use of boric acid in food is only permitted in "primary" egg products (up to a maximum of 1.5 percent). In West Germany, the use of boric acid is permitted in canned shrimp. In France, boric acid may be added to farm butter;

also no objection is made against the use in other products, provided the concentration remains below 1 percent, although already in 1940, the use of boric acid for the preservation of butter was firmly condemned by the National Academy of Medicine. A recent publication from this academy (GOUNELLE and ASTIER 1963) asked, "Is the priority public health or contaminated butter? The desire expressed in 1940 about boric acid remains without effect".

Boron poisonings

There has been a lot of attention paid in the medical literature to poisoning through boron compounds, in particular through boric acid. Casuistic publications appeared already before 1900, the first overview article dated from 1906 (KOBERT), the most recent was published in 1962. In the latter article, VALDES-DAPENA and AREY collected 172 cases, of which 83 ended fatally. All of these cases involved medical use of boric acid. It has all been cause for many authors to point out emphatically that boric acid is a dangerous poison and not at all the benign resource for which it was held in general for years. It was urged repeatedly to remove boric acid from the pharmacopoeia.

There have also been publications appearing in recent years about poisonings as a result of the "boranes"; these are new boron compounds that are added to the fuel for cars, jet planes and rockets (STOCK 1933). The problem of atmospheric pollution by industrial applications of various boron compounds is also currently being studied in detail.

The boron poisonings are a separate subject, they are not only still current due to the current usage, but also illustrate, viewed historically, how generally accepted usage can almost not be eradicated, even when the disadvantages appear to be greater afterward than the alleged advantages. The next edition of this *Journal* (VAN PROOSDIJ-HARTZEMA 1966) will provide a comprehensive overview of the literature, in particular regarding poisoning through medical use of boric acid.

Antimicrobial properties

For many practitioners, the antimicrobial properties of boric acid are apparently an important argument for the application. From a literature overview of NOVAK (1950), it appears that boric acid is only effective in vitro bacteriostatically in a concentration of 0.2 to 4 percent. Concentrations that work as short-term bactericide cannot be reached due to the limited solubility of boric acid. It has then also appeared to be impossible to compare the antibacterial effect of boric acid with that of phenol: a "phenol coefficient" cannot be established. It must be assumed that this coefficient is less than one.

The minimal antibacterial effect of boric acid is highlighted even further if we compare it to the effect of modern antiseptics such as chlorhexidine and iodophors. These compounds have a phenol coefficient of around 1000. The fact that substances such as penicillin G already work bacteriostatically in concentrations of only 0.01 to 0.1 µg/ml and as a bactericide after a few hours, demonstrates that boric acid cannot compare at all with antibiotics.

There are practically no advantages opposite these major deficiencies of boric acid as bacteriostat. It is true that boric acid is also capable of causing fungus growth inhibition *in vitro*, an effect that most antibiotics do not possess, but it also appears that relatively high concentrations are necessary for this effect. Laboratory research has demonstrated that the effectiveness in viruses is practically negligible.

A further disadvantage of boric acid is the fact that there can be scarcely any depth in this compound. After all, we must remember that in application on the skin, a similar effect is only obtained in concentrations that are 10 to 100 times higher than those where *in vitro* bacteriostatic effects are seen. Due to the limited solubility of boric acid in water - approximately 4 percent - there is practically no penetration of effective concentrations possible in the skin, nor as a preventive effect.

The disadvantages of boric acid can then also include the circumstance that concentrations, which have an antimicrobial effect, are also toxic for the leukocytes. NOVAK and TAYLOR have already shown in 1951 that in concentrations of 2 percent and higher, the phagocytosis of the leukocytes is inhibited. In the 1920s, FLEMING already explicitly pointed out that a substance only offers possibilities for practical application as an antiseptic if it impairs the bacteria at the site of the affliction, but does not harm the operation of the leukocytes. It follows from this point that boric acid cannot be applied specifically as an antiseptic of any meaning. It must also be remembered that, according to NOVAK, the staphylococci - albus as well as aureus - that naturally reside on the skin, are not even killed in the short-term by a saturated solution of boric acid. The conclusion is then that boric acid in this concentration is more harmful for the tissues than for the bacteria.

There is probably some reason for a less pessimistic view regarding the use of boric acid in ophthalmology. In a different publication, the aforementioned authors reported on experiments conducted as a result of the widespread use of boric acid solutions in ophthalmology. In particular, it appears (NOVAK and TAYLOR 1951) that boric acid, in concentrations of 0.5 percent to 2 percent, exerts a bacteriostatic effect on cultures of the pyogenic organisms for the eye. In addition, it was examined whether this effect was inhibited by tear fluid. This appeared not to be the case, the results obtained even generated the impression that tear

fluid reinforces the antibacterial properties of boric acid to a minor degree, possibly through the presence of an enzyme.

In assessing the antimicrobial effect of boric acid, it is difficult to conclude anything other than that the application of this compound, possibly with the exception of the use in ophthalmology, does not offer any perspectives. Boric acid cannot measure up in any respect to the many currently available, extremely effective and minimally toxic antimicrobial agents.

Resorption

The publications about serious cases of poisoning as a result of boric acid use, not only as a medicine but also as a preservative, had already led to the generation at the end of the last century of the important issue of resorption. It has indeed appeared that this is an exceptionally difficult subject.

The results of the studies do not appear to be in unison. Reasons for this lack of conformity could be that the researchers applied different methods in order to measure the boron level in the biological material, that the accuracy thereby differed widely, and that the experiment setup differed. It is astonishing that in the differences of opinion in this area, there was no pointing to the fact that in particular, the duration of the treatment with boric acid and the time that elapses between the application and the moment at which blood and urine is taken are determining factors for the results.

Boric acid solution

There is a clear difference of opinion about the question of whether or not resorption of boric acid takes place from a saturated solution when it is applied on intact skin. According to OCHSNER (1911), a demonstrable concentration would be present in the urine within one hour. The same results were obtained by KAHLENBERG (1925) and by KAHLENBERG and BARWASSER (1928). In test subjects who received footbaths consisting of a saturated boric acid solution, boric acid could be demonstrated in the urine within five minutes. This was the case already within even one minute in the last series of experiments. However, other researchers, PFEIFFER and others (1945), GOLDBLOOM and GOLDBLOOM (1953) and DRAIZE and KELLEY (1959), could not demonstrate any resorption through the intact skin. It must be noted that KAHLENBERG'S solution, and probably also that of OCHSNER, contained 30 percent alcohol, in contrast to the solutions of the other researchers. As a result, the permeability of the skin could have changed.

There were also experiments conducted on animals in order to determine the resorption. MULINOS and others (1953) found an increased excretion of boric acid in the urine of rabbits and dogs after application of saturated boric acid solutions on intact skin.

FREIMUTH and FISHER (1958) used rabbits for their experiments. They could demonstrate increased concentrations of boric acid in the blood as well as in the urine. Borax dissolved in water also appeared to be able to be reabsorbed, the latter in contrast to KAHLENBERG'S results, which were able to establish resorption of boric acid through intact human skin but not resorption of boron salts. According to FREIMUTH and FISHER, the degree of resorption would also depend on the pH: less boric acid was reabsorbed in a pH of 9 than in a lower pH; MULINOS' results, however, indicate the opposite. However, according to DRAIZE and KELLEY (1959), who also conducted their experiments on rabbits and made boron determinations in the urine, the intact skin made an excellent barrier: the boron concentrations in the urine were barely increased. Thus, a definitive pronouncement whether or not intact skin reabsorbs boric acid from watery solutions cannot be provided. According to the latter researchers, however, resorption did thoroughly occur when the rabbit skin was damaged: the more drastic the damage, the higher the boron concentrations found in the urine.

PFEIFFER and others (1945) flushed the stomach cavity of dogs for three hours with a 5 percent boric acid solution. Five ml was flushed per minute and each hour it was determined how much boric acid still remained in the used fluid. The resorption appeared to amount to no less than 75 to 90 percent and the average boric acid concentrations in brain, liver and fat tissue of these dogs appeared to be higher than 2 mg per gram. These results speak for themselves.

Boric acid salve

The common boron salve contains 10 percent boric acid. According to PFEIFFER and staff (1945), application of this salve for six hours on intact human skin would not cause any measurable boron concentrations in the urine. The treated surface covered the entire upper body and the urine was checked for 24 hours after application. Experiments on intact rabbit skin gave the same results: the boric acid concentrations did not differ from each other before and after application of the boron salve. Only when the skin was seriously damaged did resorption occur; however, this was proportionally more modest with the salve than with the saturated solution in water (DRAIZE and KELLEY 1959). PFEIFFER and associates (1945) treated artificially produced burns of approximately 13 cm² in three dogs with 50 grams of boron salve on a daily basis for a period of four weeks. A clear resorption took place. Boric acid could still be demonstrated in the urine for 3 days after termination of the treatment. It appeared in the autopsy that the boric acid concentrations in the brains of two of the three dogs were above 2 mg per gram. Thus, resorption must indeed be thoroughly taken into account when applying boron salve on damaged skin.

Given the relatively large number of infants who have died due to treatment of diaper rash with pure boric acid powder and because at least 5 percent boric acid can be found in almost all baby powders, there have been quite a few studies done regarding the possibility of boric acid resorption from such dusting powders. MULINOS and staff (1953) examined the urine from six infants for boric acid after the normal routine was followed during the day of powdering with 5 percent boric acid powder at each diaper change. Two of the infants had intact skin. No boric acid could be demonstrated in their urine for the following 48 hours. This was, however, the case in three of the four infants who suffered diaper rash. No boric acid could be demonstrated in the urine of the infant with the most minor rash.

DUCEY and BROOKE WILLIAMS (1953) calculated that when 5 grams of dusting powder containing 5 percent boric acid is used during a diaper change and ten diaper changes take place per day, 2.5 grams of boric acid are applied on a daily basis, a quantity that can be entirely dissolved in a daily urine production of 600 to 1000 ml. According to the authors, if the skin is damaged, a toxic concentration in the blood (50 µg/ml) can easily be reached.

Probably as a response to this article, three publications quickly appeared afterward regarding the use of 5 percent boric acid dusting powder in children with and without diaper rash. For example, VIGNEC and ELLIS (1954) performed boron determinations in blood and urine in 13 children on whom only water and soap were used for skin care and no dusting powder for one month. Such determinations were also performed in a group of children on whom an exact quantity of a 5 percent boric acid powder was used at each diaper change for one month, while in 17 of the babies treated in the same manner, boron determinations occurred only in the blood. The skin was intact in all of the children. The boron concentrations in blood and urine appeared to be the same in the different groups. Similar determinations were then performed in children with minor to moderate diaper rash, generated during the course of this study. The boron concentrations in these children also appeared not to differ from the normal values. Boron concentrations in the urine were not reported.

JOHNSTONE and others (1955) performed weekly boron determinations in eight children, who were cared for with only water and soap for six weeks, after which a dose of a 5 percent boric acid powder two times larger than the normal dose was applied for the same period at each diaper change. No differences in the boron concentrations in urine and blood were observed for the two periods.

FISHER and others (1955) did experiments in 60 mentally deficient children varying in age from five months up to seven years. The average monthly usage amounted to 168 grams of a 5 percent boric acid powder. For one year, the boron level in the

blood was determined every two months. This level did not appear to be higher than in the control period. It is remarkable that it was not reported whether the baby skin became worse during the powder-free period, so that a conclusion in this regard could also be made, either all that powder is only important for the business, or also for the skin!

Experiments on intact rabbit skin provided the following information. An application over eight hours of a paste of 5 percent boric acid powder or calcium metaborate powder did not cause any increased boric acid concentration in the blood (FREIMUTH and FISHER 1958). DRAIZE and KELLEY (1959) did not find any increased values in the urine of rabbits after application of 5 and 10 percent boric acid powder, also not after application of pure boric acid powder, if the skin was intact. Once again, the boric acid concentrations were found to be clearly increased when the skin was damaged. The more serious the damage, the higher the concentrations.

Thus, the conclusion can be that after treatment with boric acid powder, in whatever concentration, when it regards an intact skin, no increased concentrations were found in blood or urine. A number of aforementioned researchers also then point out that in the literature, there is not a single case of poisoning known after treatment of an intact skin with 5 percent boric acid powder. If the skin, however, is damaged, then the possibility of resorption must be thoroughly taken into account. The extent to which this occurs depends on the concentration of the boric acid in the dusting powder used, on the size of the reabsorbing surface and on the duration of the administration. An additional important point is the quantity of solvent, thus the quantity of wound fluid or urine, which is present. In particular, it is apparent from the experiments that there is no clear difference between the resorption of boric acid from water and that from urine.

A number of aforementioned authors are of the opinion that 5 percent boric acid dusting powder, in which talc is, in general, the main ingredient, should be harmless due to the generation of a practically insoluble boron salt, the calcium metaborate. This would be generated because boric acid, when the talc becomes moist, reacts with the traces of calcium oxide that can always be found in the talc. As was apparent from the aforementioned, no boric acid was absorbed through intact rabbit skin from such a paste. It is apparent from a recent brief overview article (GEORGE 1965) that people still find it necessary to place the emphasis on this harmlessness.

We wonder why people want so much to add boric acid to the dusting powders. VIGNEC and ELLIS (1954) and JOHNSTONE and others (1955) placed the emphasis on the fact that it is not about the antiseptic qualities of boric acid. Powder, to which 3 to 5 percent boric acid has been added, is capable of neutralizing the alkaline reaction of the urine, which the fragile baby skin cannot tolerate. A different advantage, stated by VALDES-DAPENA and AREY (1962), would be in making powder containing boric acid easier to sprinkle. It also appears that in otherwise identical mixtures, the mixture containing 1 percent boric acid can be applied better on the skin than the mixture without boric acid

(BURBACH, personal publication). It all appears to be related to a more fluid consistency. In addition, the pH of the mixture containing boric acid is more favorable.

According to MULINOS and others (1953), boric acid powder is applied to babies in order to protect the skin mechanically and chemically against the macerating and irritating effects of the urine. In particular, the ammoniacal decomposition of urine would be cause for the generation of diaper rash. The conversion of urea to ammonia is caused by *Bacterium ammoniagenes*, which is not a pathogen and is found in the feces (COOKE 1926). The warm urine forms a good breeding ground and the released ammonia irritates the baby skin. COOKE pointed out already at that time that the treatment and prevention of this type of rash is not about the treatment of the baby skin, but about countering the bacterial growth, and that the diapers had to be treated with an antiseptic. He sublimated his recommendation for this purpose, also mentioning boric acid as an option, but was of the opinion that boric acid was much less effective. In 1940, VAN DER HEYDEN recommended the use of the boric acid diaper for combating diaper rash.

The treatment of the non-intact baby skin with boric acid powder, which apparently still occurs at home all too often, must be considered as obsolete and a professional error. That boric acid from a dusting powder containing 5 percent boric acid would be absorbed through intact baby skin is improbable, but when, due to whatever reason, an infection of the skin arises, the concerned mother will certainly use not less, but indeed, more powder, and then a substantial amount of boric acid can be absorbed. This resorption will then not be as great as MULINOS calculated, which did not take into account the generation of poorly soluble salts, and did not take into consideration the urine production per occurrence, but over the entire day, but still caution is suggested in this respect. It has become apparent that babies are extremely sensitive to boric acid.

I know of only one study (JORDON and CRISSEY 1957) where there is an attempt to obtain an impression of the degree of resorption of boric acid from different vehicles in adult patients with skin disorders. The results, however, are not convincing. In particular, the authors did not provide any exact data about the concentration of boric acid present in the blood, the time of the determination and the degree in which the skin was damaged. According to these researchers, in none of the patients was a meaningful increase observed in the concentration of boric acid.

Finally, a study from ROTH and RICHTER (1962) can also be reported that treated many women with intravaginal application of boric acid powder. These researchers performed boric acid determinations in the blood serum of four women. In two of these women, who suffered from vaginitis, boric acid values were found that were two to three times higher than those of the other two women who did not have any infection. A one-time application of 40 grams of boric acid powder or one daily application of 20 grams for five days caused a boric acid concentration in the serum of approximately 100 µg/ml. The authors are of the opinion that such a concentration is completely harmless, although DUCEY and BROOKE WILLIAMS indicated 50 µg/ml as the danger limit.

The fate of boron in the organism

Due to the many studies in connection with the controversy about the use of borax and boric acid as preservatives, people already knew at the end of the last century quite a lot about the fate of boric acid and/or borax in the organism. For example, VIGIER (1883) reported that after a single oral dosage of 2.5 grams of boric acid, after two hours and also still after 24 hours, boric acid could be demonstrated in the urine. Traces of boric acid were also found in the saliva. At that time, the opinion was that a quick excretion occurred via the kidneys and that 24 to 36 hours were necessary for total elimination. Given the quick excretion, continued daily use could not cause cumulation.

Later studies confirmed that the kidney is indeed the organ of choice for the excretion of boric acid and/or borax. The stated compounds would pass unchanged in the urine (WILEY 1904, 1907; PFEIFFER and others 1945) and the excretion starts within 30 minutes after the intake. Only small quantities could be demonstrated in saliva, bile, intestinal fluids, breast milk and feces. An addition of boric acid to the food for cows, hens and pregnant rats resulted in an increase in the concentration of boric acid in the cow milk, in the chicken eggs and in the rat milk, while it could also be demonstrated that the boric acid passed the placenta in rats (HOVE and others 1939).

The data regarding the duration of the excretion differed from the results obtained originally. ROST (1903, 1905) demonstrated that half of a dose administered once was excreted within 12 hours, but that the excretion of the other half took a few days. The maximum excretion took place during the second to third hour after the intake, after which the pace decreased. In continued use, there could therefore, indeed, be a substantial amount of boric acid accumulated in the tissues. After oral use of 3 grams of borax for ten days or 5 grams for three days, it appeared that complete removal of the borax from the body took 18 days. The duration of excretion could be significantly extended when the kidneys did not function optimally. It can therefore be concluded from this data that in long-term application where resorption occurs, such as in the treatment of granulation tissue with boric acid solutions and of burns with boron salve, cumulation can occur. This view was supported by the results obtained in test animals.

PFEIFFER and others (1945) conducted a large number of experiments in animals over a long period, such as daily subcutaneous administration of small quantities of boric acid and daily treatment of artificially applied wounds with boron salve. From these experiments, they decided that boric acid in continued use would be a poison with cumulating effect. Their arguments for this were: the long

course of time, specifically 14 to 18 days, necessary for reaching a constant excretion level in daily administration; the proportionally minor excretion during the first two days; the fact that four days after terminating the administration, significant quantities of boric acid could be demonstrated in brains and livers of the test animals; finally, the finding that the boric acid concentration in the brain tissue was higher than that in the treated wound.

MCNALLY and RUST (1928) were the first to have attention placed on the distribution of boric acid over the various tissues after acute poisoning. Their material consisted of the organs from six babies who had died because they had mistakenly been given a saturated boric acid solution to drink. The highest concentrations of boric acid were found in the brain; immediately followed by the liver. The concentration in the intestines was one-half lower and many lower concentrations were found in the heart, lungs, stomach and kidneys. PFEIFFER and others (1945), who regularly tested the various tissues for their boric acid level after ending their acute and chronic toxicity experiments, also encountered this preference for brain tissue in animals. High concentrations were also found regularly in the liver and to a lesser degree in the fat tissue. According to these authors, the gray brain tissue clearly contained more boric acid than the white; high concentrations were also encountered in the spinal cord and in the peripheral nerves. Data obtained in chemical analysis of the tissues of human victims of boric acid poisoning and of test animals confirmed in many cases the aforementioned distribution preference. In terms of the deadly dosages, it became apparent during the toxicity experiments in animals that there are clear differences in species.

The results that LOCKSLEY and SWEET (1954) obtained in rabbits and mice after intraperitoneal administration of borax are interesting. It appears that resorption occurred very quickly with the following subsequent distribution over the tissues: a maximum concentration was reached within 30 minutes in all of the tissues, except the brain. This amount then fell rather sharply as a result of excretion by the kidneys. It then appeared that the brain, over the course of time, retained a continually proportionally larger portion of the boron still present in the body. In one of the rabbits, the boron level in the brain 24 hours after administration amounted to 75 percent of the total quantity of boron that was present in the body at that time. It can then be agreed that the toxic effect of boron compounds is undoubtedly related to this preference for the nerve tissue.

Chemical determination

The aforementioned repeatedly discusses concentrations of boron in various media. From KOBERT'S (1906) overview, it appears that the presence of boron in the urine could already be demonstrated at that time in various ways: volumetrical, gravimetric, titrimetric, spectroscopic and colorimetric. In the following subsequent years, particularly the latter method has been used the most for the determination of boron, not only in the urine but also in blood, spinal fluid, bile and in organs. In particular, the "turmeric paper test", originally described by BERTRAND and AGULHAN (1912), was used a lot in order to demonstrate boron in urine. Strips of paper, impregnated with tincture from the rhizome of the *Curcuma magna*, lose their yellow color when they are brought into contact with a solution in which boron is found, and then become red. An attempt was made later to make this qualitative method more quantitative by comparing with a series of standard strips.

The quantitative methods introduced later were much more accurate, where a photoelectric colorimeter or a spectrophotometer were used. The reagents, which are currently used the most, are carmine and quinalizarine. From the fact that a large number of modifications have been published, it can be concluded that the accurate determination of the quantity of boron in biological material is not simple. The methods are extremely laborious and the recovery, as well as the reproducibility, often leaves much to be desired, especially for low boron concentrations. HILL and staff (1912) even recommended performing the determination five or six times.

When the various cases of poisoning were examined, whereby chemical analysis was conducted on urine, blood, spinal fluid and tissues, then it appears to be extremely difficult to indicate a specific critical value. An abnormally high boric acid concentration in the blood, which can have fatal consequences, was set at 50 µg/ml by DUCEY and BROOKE WILLIAMS (1953); others are of the opinion that this amount is 10 to 20 times higher. There are cases of fatal poisoning described where the boric acid concentration in the brain amounted to 10 to 20 µg per gram, while HALLETT (1955) indicated that this amount ought to then amount to at least 500 µg per gram. These very diverse findings can be partially explained by the experience of boron in the body. The concentration in a specific tissue depends on the time that has passed between the intake of the boric acid and its determination. The determination method used is also of great importance.

Effect mechanism

A number of studies have been conducted in order to determine which effect boric acid had on metabolism. Clearly specific effects could not be demonstrated. The gas exchange of isolated tissue was increased through concentrations of 1 on 10^{-7} up to 1 on 10^{-9} , but was inhibited at higher concentrations. The protein metabolism in an intact animal did not change in doses up to 5 grams per day for a number of days. Higher doses worked as saline laxatives; they caused an increased excretion of nitrogen in the urine and diarrhea, with the consequences of dehydration and reduced absorption of protein and fatty acids from the gastrointestinal tract. The data in terms of fat metabolism is contradictory. The loss of body weight could not only be explained by a diuretic effect. Moderate to high doses would intensify the burning of fat and interrupt the resorption of fat from the gastrointestinal tract. For more details, refer to the overview article by PFEIFFER and JENNEY (1950).

It has become apparent that after administration of boric acid to humans and animals, an increased phosphate excretion occurs in the urine. For example, PFEIFFER and others (1945) observed that after an intravenous dosage of 250 mg/kg to a dog, the phosphate excretion in the urine could increase up to fivefold on the fifth day after the injection. Experiments with radioactive phosphorous, however, did not indicate that a clear difference existed between the radioactivity of brain, liver, kidneys and muscles of animals treated with boric acid and control animals. The authors presumed that the repeatedly established excretion of phosphates could possibly be a result of hemolysis of erythrocytes or of damaged endothelial cells. According to the authors, it is also possible that boron phosphorous is displaced, for example, out of the phospholipids. Such an exchange, however, takes a lot of time and the duration of the experiments would not have been long enough for that purpose. It is agreed, however, that the chemical composition of the blood undergoes little change. The serum content of sodium, chlorine, calcium and phosphorous would remain practically the same. A clear acidosis exists during an intoxication stage.

It goes without saying that given the preference of boron for brain tissue, people have tried to find out the effect of boric acid on the metabolism of the brain tissue. When boric acid was added to the medium in which the isolated brain tissue was located, and the oxygen use was measured in accordance with the Warburg method, there were no (TRAUTNER and MESSER 1953; TRUHAUT and NGUYEN PHU-LICH 1964) or slightly inhibiting effects (LING and associates 1957) identified. According to TRAUTNER and MESSER (1953), the formation of ammonium as well as the glutamine synthesis in the brain tissue is inhibited by boric acid.

ZITTLE (1951) gave a summary of the effects that boron compounds can have on various biological substances: they regard reactions with all types of compounds that contain polyhydroxyl groups, with polysaccharides, enzymes, vitamins, etc. In particular, enzyme systems would be inhibited. ADRIAN (1962) considers boric acid as a riboflavin antagonist. This would have already been apparent in the experiments by LANDAUER (1952, 1953), who could establish that injection of boric acid in incubated chicken eggs caused the same deviations in the embryo as those that arise in a lack of vitamin B₂. Analogous deviations after boric acid injections were also established in chicken embryos by RIDGWAY and KARNOFSKY (1952).

Commentary

Since boric acid was introduced in the beginning of the 18th century as a sedative, analgesic and antispasmodic, and especially after its application as an antiseptic by LISTER, the medical use of boron compounds has generally expanded, not only in terms of geography, but also with regard to the different areas of our medical procedures. Surgeons, urologists, dermatologists, neurologists, gynecologists, pediatricians, ophthalmologists and ENT doctors used boron compounds and some still do. Salves, powders and solutions containing boric acid are still frequently applied and encountered in general practitioner practice and even in pharmacies. The fact that scientific proof for the assumed beneficial properties is almost completely lacking has never, remarkably enough, had any meaningful effect on the popularity of this use. Probably people were so strongly convinced of the useful effects that they thought they had indeed seen them so that there was no need for a critical study. The many publications about cases of poisoning have only led to a few restrictions in the recent past, in particular, regarding the use in various clinics. Boron compounds may no longer be added as preservative.

The medical history of boric acid use appears to be in many aspects the history of a myth. Even in terms of the antimicrobial effect, boric acid, compared to modern agents, fails terribly. With the current penchant for significant loading of the requirements to which new medicines must satisfy, it seems highly unlikely that boron compounds, if they were discovered today, would be allowed for medical use.

Literature: ADRIAN, J. (1962) Nutritional antagonism between boric acid and riboflavin. *Arch. Sci. physiol.* 16, 139 ASKENASY, H. M., M. ANBAR, J. LAOR, Z. LEWITUS, I. KOSANY in S. GUTTMAN (1962) The localisation of intracranial space-occupying lesions by fluoroborate ions labelled with fluorine H. *Amer. J. Roentgenol.* 88, 350. — BERTRAND, G. en H. AGULHAN (1912) On the normal presence of boron in animals. *Reports Acad. Sci. (Paris)* 155, 248; (1913) On the presence of boron in milk and in eggs. *Reports Acad. Sci. (Paris)* 156, 732 BINSWANGER, L. (1847) pharmacological effect of boric acid, Borax, and other boron compounds and their impact on healthy and diseased animal organs. Preisschrift des Jahres 1846. — BOUISSOU, H., F. CAUJOLLE, R. CASTAGNOL in R. Gout (1965) Sensitivity of the testes to boric acid during its histophysiological evolution. *Bull. Acad. nat. Med. (Paris)* 149, 137 CANE, L. (1876) On boric acid as an ordinary dressing for wounds. *Lancet* I, 734 — CAUJOLLE, F.P. de BOIS LAMBERT, R. GOUR in Y. GOUT-TARBOURIECK (1960) Pharmacologic investigations into the organic derivatives of boron. *Thérapie* 15, 791. — CAUJOLLE, F.P., J. FAMILIADES-SOUARD in R. GOUT (1962) *Tolerance Limits of boric acid* C.R. Acad. Sci. (Paris) 254, 3449.-

COOKE, J. VAN (1926) Dermatitis of the diaper region in infants (Jacquets dermatitis). *Arch. Derm. Syph. (Chic.)* 14, 539. — DRAIZE, J. H. en E. A. KELLEY (1959) The urinary excretion of boric acid preparations following oral administration and topical applications to intact and damaged skin of rabbits. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 1, 267. — DUCEY, J. en D. BROOKE WILLIAMS (1953) Transcutaneous absorption of boric acid. *J. Pediat.* 43, 644. — ENTZIAN, W., S. ARONOW, A. H. SOLOWAY en W. H. SWEET (1964) A preliminary evaluation of F-18-labeled tetrafluoroborate as a scanning agent for intracranial tumors. *J. nucl. Med.* 5, 542. — FARR, L. E., J. S. ROBERTSON en E. STICKLEY (1954) Physics and physiology of neutron-capture therapy. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 40, 1087. — FARR, L. E. en T. KONKOWSKY (1963) The renal clearance of sodium pentaborate in mice and men. *Clin. Chem.* 9, 717. — FIRHES, R. S., H. C. FREIMUTH, K. A. O'CONNOR en V. JOHNS (1955) Boron absorption from borated talc. *J. Amer. med. Ass.* 157, 503. — FISHER, R. S. en H. C. FREIMUTH (1958) Blood boron levels in human infants. *J. invest. Derm.* 30, 85. — FREIMUTH, H. C. en R. S. FISHER (1958) The effect of p_H and the presence of other elements in solution on the absorption of boron. *J. invest. Derm.* 30, 83. — GEORGE, A. J. (1965) Toxicity of boric acid through skin and mucous membranes. *Food Cosmet. Tox.* 3, 99. — GODLEE, R. J. (1873) On the antiseptic system as seen in Professor Lister's wards at Edinburgh. *Lancet* I, 694. — GOLDBLOOM, R. B. en A. GOLDBLOOM (1953) Boric acid poisoning. Report of four cases and a review of 100 cases from the world literature. *J. Pediat.* 43, 631 Gounelle, H. in M. Astier (1963) Public health priority or poorly cleaned butter? The resolution made in 1940 regarding boric acid has been ineffective. *Bull. Acad. nat. Méd (Paris)* 147, 383

— HALLETT Jr., G. W. (1955) Boric acid poisoning; case. *J. Maine med. Ass.* 46, 93. — HARRINGTON, C. (1904) Borated food as a cause of lesions of the kidneys. *Amer. J. med. Sci.* 128, 418. — HEYDEN, I. VAN DER (1940) Boric acid diapers in infant diaper rash, *Netherlands Journal of Medicine*.

Ned. T. Geneesk. **84**, 4162. — HILL, W. H., J. M. MERRILL, B. J. PALM, E. C. MONTIEGEL, J. SCHMITT en M. SCHULTE (1958) Analysis of biological materials for boron. *Arch. Derm.* **17**, 210. — HOMBERG, W. (1702) Chemistry tests. *Mém. Acad. Sci. (Paris)*, bl. 33. — HOVE, E., C. A. ELVEHJEM en E. B. HART (1939) Boron in animal nutrition. *Amer. J. Physiol.* **127**, 689. — JOHNSTONE, D. E., N. BASILA en J. GLASER (1955) A study on boric acid absorption in infants from the use of baby powders. *J. Pediat.* **46**, 160. — JORDON, J. W. en J. T. CRISSEY (1957) Boric acid poisoning. *Arch. Derm.* **75**, 720. — KAHLBERG, L. (1925) On the passage of boric acid through the skin by osmosis. *J. biol. Chem.* **62**, 149. — KAHLBERG, L. en N. BARWASSER (1928) On the time of absorption and excretion of boric acid in man. *J. biol. Chem.* **79**, 405. — KOBERT, R. (1906) Physician's Library, a collection of medical teaching books

II. Band.

Ferdinand Enke, Verlag, Stuttgart. — KRUGER, P. G. (1940) Some biological effects of nuclear desintegration products on neoplastic tissue. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **26**, 181; (1955) Boron uptake in mouse brain neoplasm. *Radiat. Res.* **3**, 1. — LANDAUER, W. (1952) Malformations of chicken embryos produced by boric acid and the probable role of riboflavin in their origin. *J. exp. Zool.* **120**, 469; (1953) Complex formation and chemical specificity of boric acid in production of chicken embryo malformations. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **82**, 633. — LING, A. S. C., E. B. TRUITT Jr. en J. C. KRANTZ Jr. (1957) The effect of boric acid and sodium metaborate on the oxygen uptake of brain tissue. *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.* **46**, 569. — LISTER, J. (1875) On recent improvements in the details of antiseptic surgery. *Lancet* **I**, 603, 717 en 787. — LOCKSLEY, H. B. en W. H. SWEET (1954) Tissue distribution of boron compounds in relation to neutron-capture therapy of cancer. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **86**, 56. — LOEPER, M. (1961) The renaissance of boron in internal therapy *Progr. méd. (Paris)* **89**, 91. — McNALLY, W. D. en C. A. RUST (1928) The distribution of boric acid in human organs in 6 deaths due to boric acid poisoning. *J. Amer. med. Ass.* **90**, 382. — MESSER, M. en E. M. TRAUTNER (1955) Inhibition by borate of ammonia formation and glutamine synthesis in brain tissue. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* **33**, 199. — MULINOS, G., C. CONNANT en E. HAUSER (1953) The toxicity of boric acid and the clinical implications of the use of borated baby powders. *Bull. N.Y. med. Coll.* **16**, 92. — NOVAK, M. (1950) Antibacterial action of boric acid and boron compounds. *Bull. nat. Formulary. Comm.* **18**, 94. — NOVAK, M. en W. I. TAYLOR (1951) Phagocytocidal and antibacterial action of boric acid. *J. Amer. pharm. Ass.* **40**, 428; (1951) Antibacterial action of boric acid in lacrima (tears). *J. Amer. pharm. Ass.* **40**, 430. — OCHSNER, E. H. (1911) The treatment of septic infections of the extremities. *Med. Herald* **30**, 33. — PFEIFFER, C. C., L. F. HALLMAN en I. GERSH (1945) Boric acid ointment. A study of possible intoxication in the treatment of burns. *J. Amer. med. Ass.* **128**, 266. — PFEIFFER, C. C. en E. H. JENNEY (1950) The pharmacology of boric acid and boron compounds. *Bull. nat. Formulary Comm.* **18**, 57. — PROOSDIJ-

HARTZEMA, E. G. VAN (1966) Boric acid poisonings.

Netherlands Journal of Medicine.

T. Geneesk. **110**, 2291. — RIDGWAY, L. P. en D. A. KARNOFSKY (1952) The effects of metals on the chick embryo; toxicity and production of abnormalities in development. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **55**, 203. — ROST, E. (1903) — Regarding pharmacological assessment of borate under special consideration of elimination *Verh. physiol.*

Ges. Berlin. bl. 35; (1905) Regarding knowledge of the elimination by boron *int. Pharmacodyn.* **15**, 291. — ROTH, F. en R. H. H. RICHTER (1962) Vaginal absorption of boron

Gynaecologia (Basel) **153**, 97. — SHRANK, A. B. en S. S. BLEEHEEN (1965) The treatment of chronic paronychia. *Brit. J. Derm.* **77**, 385. — STOCK, A. E. (1933) *Hydrides of boron and silicon.* Cornell University Press, Ithaca N.Y. — TRAUTNER, E. M. en M. MESSER (1953) The effect of borate on the oxygen uptake of brain tissue in krebs phosphate Ringer solution. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* **6**, 501. — TRUHAUT, R. en NGUYEN PHU-LICH (1964)

On the effects of repeated ingestion of small doses of boron derivatives on the reproductive system of rats. *Reports Acad. Sci. (Paris)*

258, 5099. VALDES-DAPENA, M. A. en J. B. AREY (1962) Boric acid poisoning. Three fatal cases with pancreatic inclusions and a review of the literature. *J. Pediat* **61**, 531. — VIGIER, F. (1883) Preliminary note on the physiological action of sodium borate. Its elimination by saliva and urine. Its action in medicine and odontology. Its pharmaceutical preparations. *Reports Soc. Biol. (Paris)* **5**, 44

— VIGNEC, A. J. en R. ELLIS (1954) Inabsorbability of boric acid in infant powder. *Amer. J. Dis. Child.* **88**, 72. — WATSON (1875) Boracic acid in the treatment of ringworm. *Lancet* **II**, 750. — WEIDMAN, F. D., C. W. EMMONS, J. G. HOPKINS en G. M. LEWIS (1945) The war and dermatophytosis. *J. Amer. med. Ass.* **128**, 805. — WILEY, H. W. (1904) *Influence of food preservatives and artificial colors on digestion and health: I.* Boric acid and borax. U.S. Dep. Agriculture, Bureau of Chemistry, Bull. 84-I, circular 15, bl. 27; (1907) The excretion of boric acid from the human body. *J. biol. Chem.* **3**, 11. — ZAHL, P. A., F. S. COOPER en J. R. DUNNING (1940) Some in vivo effects of localized nuclear disintegration products on a transplantable mouse sarcoma. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **26**, 589. — ZITTLE, C. A. (1951) Reaction of borate with substances of biological interest. *Advanc. Enzymol.* **12**, 493.

July 1966