

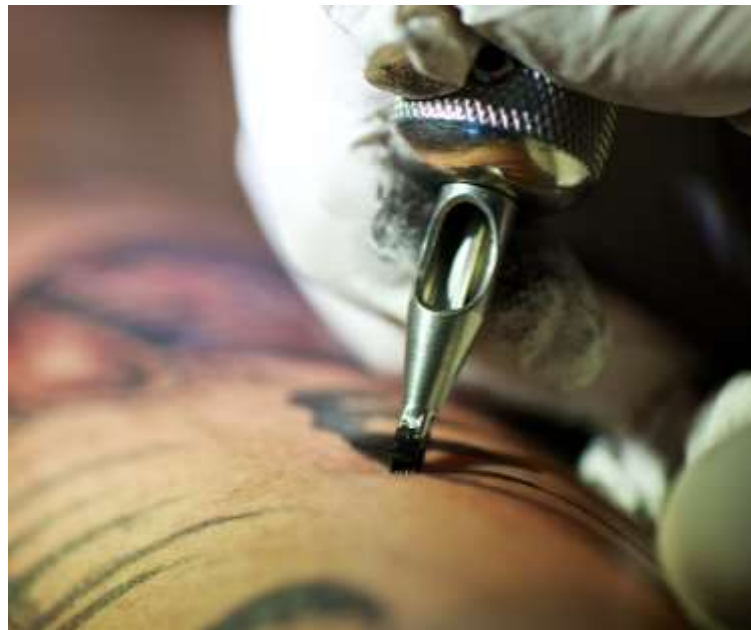
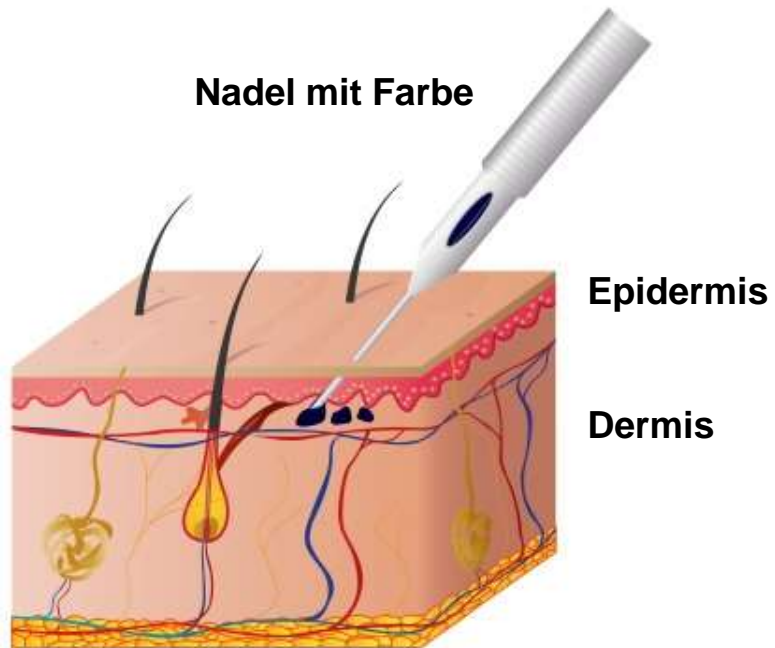
Tätowiermittel: Wo stehen wir derzeit in Bewertung und Forschung?

Ines Schreiver

06.04.2016, ÖGD Fortbildung

GEKÜRZT

Was ist eine Tätowierung / Permanent Make-up (PMU) ?



Woraus bestehen Tätowiermittel?

Lösungsmittel

- Wasser
- Alkohol (z.B. Isopropanol)

Konservierungstoffe

- Isothiazolinone
- Phenoxyethanol

Andere

- Duftstoffe
- Pflanzenextrakte
- Tenside

Dispergiermittel

- Glycerin
- Polyethylenglykole
- Polymere (Akrylate)

Pigmente

- Organisch (Azo- + Polyaromaten)
- Anorganisch (Eisenoxide, ..)



Wie ist die derzeitige Rechtsgrundlage?

Lebens- und Futtermittelgesetzbuch
(LFGB)

Europäische Resolution
ResAP(2008)1 (nicht bindend)

Tätowiermittelverordnung
(TätoV) 2009

„sicher“
„dürfen menschliche
Gesundheit nicht
schädigen“

+ Sterilitätsanforderung
+ Grenzwerte für best.
Verunreinigungen
+ „keine Kontamination oder
Freisetzung von aromatischen
Aminen [..]“
+ Verbot von Pigmenten mit
eingeschränkter
Anwendungsbereichen für
kosmetische Mittel (Negativliste)
+ Deklarationanforderungen
+ „Good Manufacturing Practice“

- **Keine toxikologischen Daten für die intradermale Exposition von Tätowiermitteln**
- **Keine Positivlisten von Pigmenten / anderen Inhaltsstoffen**
- **Verwendung neuer, ungetesteter Substanzen ist nicht verboten**

Welche toxikologischen Daten werden für eine Risikobewertung benötigt?

Kriterien für eine Bewertung von Farbmitteln für Tätowierungen und Permanent Make-up

Physiko-chemische Charakterisierung:

- Reinheit
- Verunreinigungen (Schwermetalle, Amine)
- Hilfsstoffe
- Stabilität (UV, Laser, Enzyme, Bakterien)
- Spaltprodukte (Aromatische Amine)

Toxikologische Daten:

- Reizung/Ätzung
- Phototoxizität
- Immunotoxizität (Sensibilisierung, Photosensibilisierung)
- Genotoxizität *in vitro* inkl. Untersuchung der Spaltprodukte und Photo-Genotoxizität

Weitere Angaben:

- *in vivo* Daten zur Toxizität nach subkutaner Applikation
- Biokinetik

Welche toxikologischen Daten werden für eine Risikobewertung benötigt?

Kriterien für eine Bewertung von Farbmitteln für Tätowierungen und Permanent Make-up

Physiko-chemische Charakterisierung:

- Reinheit
- Verunreinigungen (Schwermetalle, Amine)
- Hilfsstoffe
- Stabilität (UV, Laser, Enzyme, Bakterien)
- Spaltprodukte (Aromatische Amine)

Toxikologische Daten:

- Reizung/Ätzung
- Phototoxizität
- Immunotoxizität (Sensibilisierung, Photosensibilisierung)
- Genotoxizität *in vitro* inkl. Untersuchung der Spaltprodukte und Photo-Genotoxizität

Weitere Angaben:

- *in vivo* Daten nach subkutaner Applikation
- Kinetik

Qualität der Inhaltsstoffe

Welche toxikologischen Daten werden für eine Risikobewertung benötigt?

Kriterien für eine Bewertung von Farbmitteln für Tätowierungen und Permanent Make-up

Physiko-chemische Charakterisierung:

- Reinheit
- Verunreinigungen (Schwermetalle, Amine)
- Hilfsstoffe
- Stabilität (UV, Laser, Enzyme, Bakterien)
- Spaltprodukte (Aromatische Amine)

Toxikologische Daten:

- Reizung/Ätzung
- Phototoxizität
- Immunotoxizität (Sensibilisierung, Photosensibilisierung)
- Genotoxizität *in vitro* inkl. Untersuchung der Spaltprodukte und Photo-Genotoxizität

Weitere Angaben:

- *in vivo* Daten nach subkutaner Applikation
- Kinetik

Zersetzung von Inhaltsstoffen in toxische Produkte

Welche toxikologischen Daten werden für eine Risikobewertung benötigt?

Kriterien für eine Bewertung von Farbmitteln für Tätowierungen und Permanent Make-up

Physiko-chemische Charakterisierung:

- Reinheit
- Verunreinigungen (Schwermetalle, Amine)
- Hilfsstoffe
- Stabilität (UV, Laser, Enzyme, Bakterien)
- Spaltprodukte (Aromatische Amine)

Toxikologische Daten:

- Reizung/Ätzung
- Phototoxizität
- Immunotoxizität (Sensibilisierung, Photosensibilisierung)
- Genotoxizität *in vitro* inkl. Untersuchung der Spaltprodukte und Photo-Genotoxizität

Weitere Angaben:

- *in vivo* Daten nach subkutaner Applikation
- Kinetik

Nur *in vitro*-Studien erlaubt

Welche toxikologischen Daten werden für eine Risikobewertung benötigt?

Kriterien für eine Bewertung von Farbmitteln für Tätowierungen und Permanent Make-up

Physiko-chemische Charakterisierung:

- Reinheit
- Verunreinigungen (Schwermetalle, Amine)
- Hilfsstoffe
- Stabilität (UV, Laser, Enzyme, Bakterien)
- Spaltprodukte (Aromatische Amine)

Toxikologische Daten:

- Reizung/Ätzung
- Phototoxizität
- Immunotoxizität (Sensibilisierung, Photosensibilisierung)
- Genotoxizität *in vitro* inkl. Untersuchung der Spaltprodukte und Photo-Genotoxizität

Weitere Angaben:

- *in vivo* Daten nach subkutaner Applikation
- Kinetik

 **Nur in vitro-Studien erlaubt** 

Welche Risiken sind bekannt?

RAPEX - Meldungen

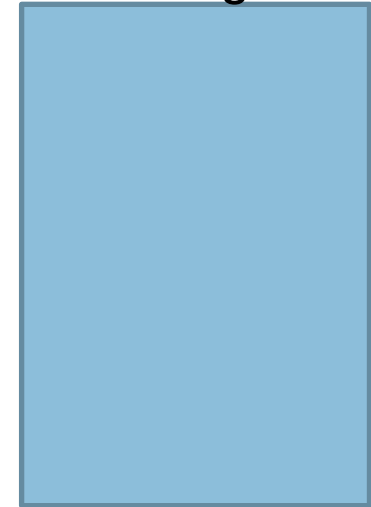
- Kontamination mit toxischen Substanzen
 - Schwermetalle / aromatische Amine / Konservierungsstoffe
- Infektion
 - Hygiene / Sterilität der Produkte
- Allergien
 - Pigmente / Kontaminanten?
- Unbekannte Nebeneffekte
 - Toxische Zersetzungsprodukte (?)
 - Verteilung der Pigmente im Körper

Infektion



Quelle: estpresearch.org

Allergie



Laser



Aktuelle Forschung zu Tätowiermitteln am BfR

1. Zersetzung von organischen Pigmenten unter Laserbestrahlung
2. Biokinetik
3. Untersuchung von Allergie-Proben

Toxikologische Aspekte der Pigmentzerersetzung für Konsumenten



Sonnenlicht

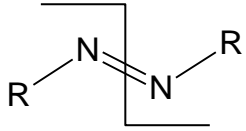


Laserlicht



Quelle: estpresearch.org

Azo-Spaltung



- Nebenwirkungen selten als Reaktion gegen Pigmente, Haptenbildung mit Zersetzungsprodukten möglich (-> Allergie).
- Abbau von Azopigmenten durch UV/VIS und Laserbestrahlung in primäre aromatische Amine wurde bereits gezeigt¹⁻⁴.
- Exposition gegenüber Karzinogenen kann das individuelle Krebsrisiko von Tätowierten erhöhen.
- Abbau von Nicht-Azopigmenten nur im Fall von Red 202 (C.I. 73907) mit 4-Chloranilin Freisetzung unter UV/VIS-Bestrahlung gezeigt⁴.

¹ Cui et al., *Photochem Photobiol* 2004

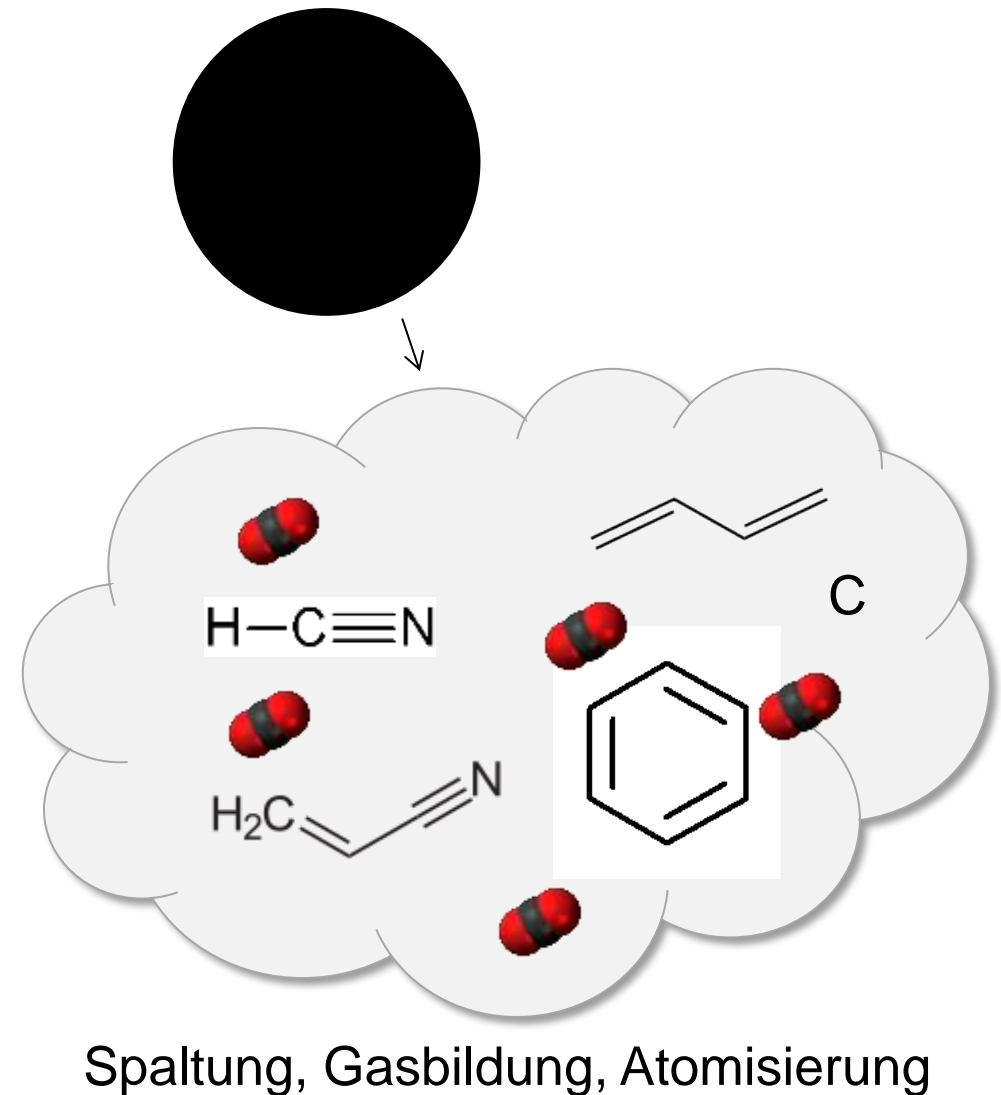
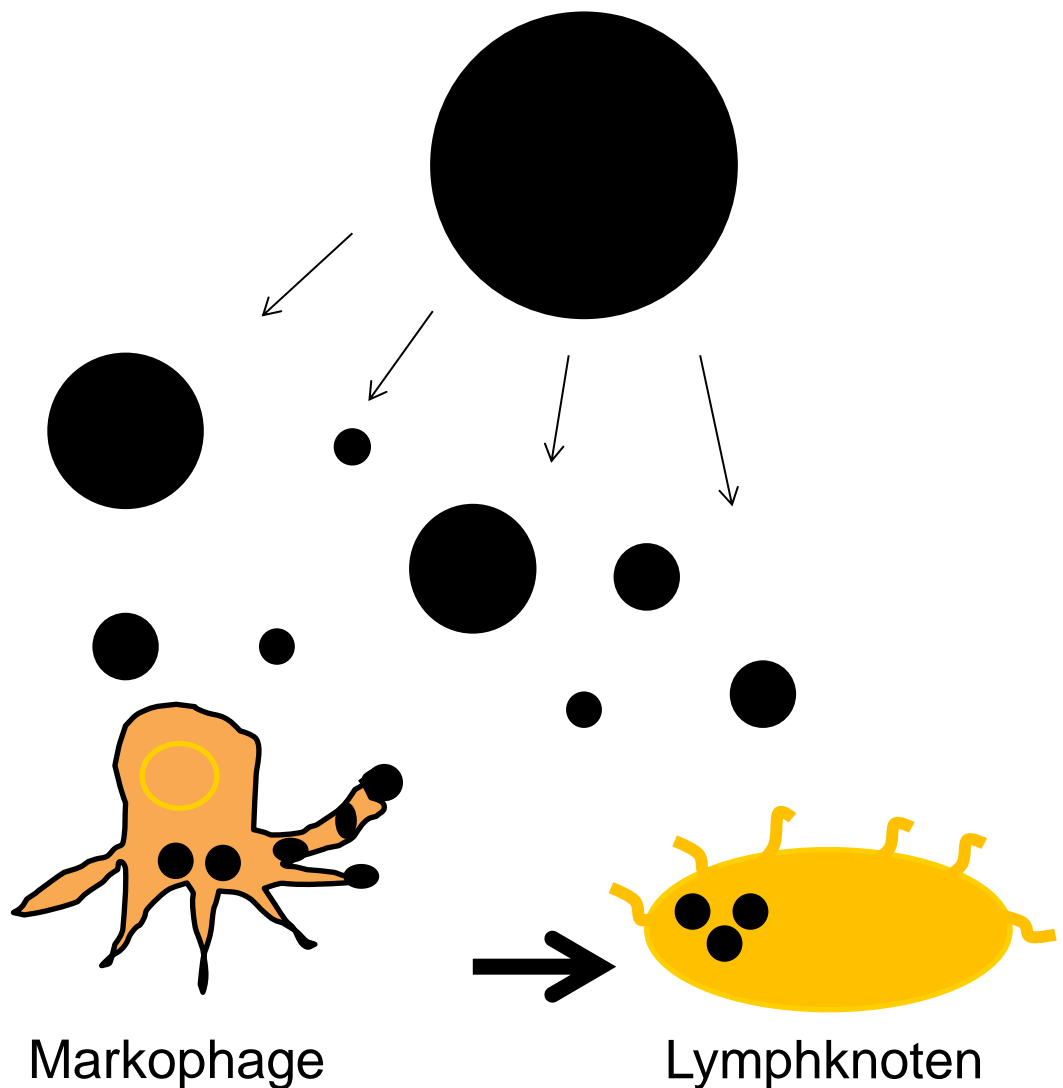
² Engel et al., *J Dtsch Dermatol Ges* 2007

³ Vasold et al., *Photochem Photobiol* 2004

⁴ Hauri and Hohl, *Curr Probl Dermatol*. 2015

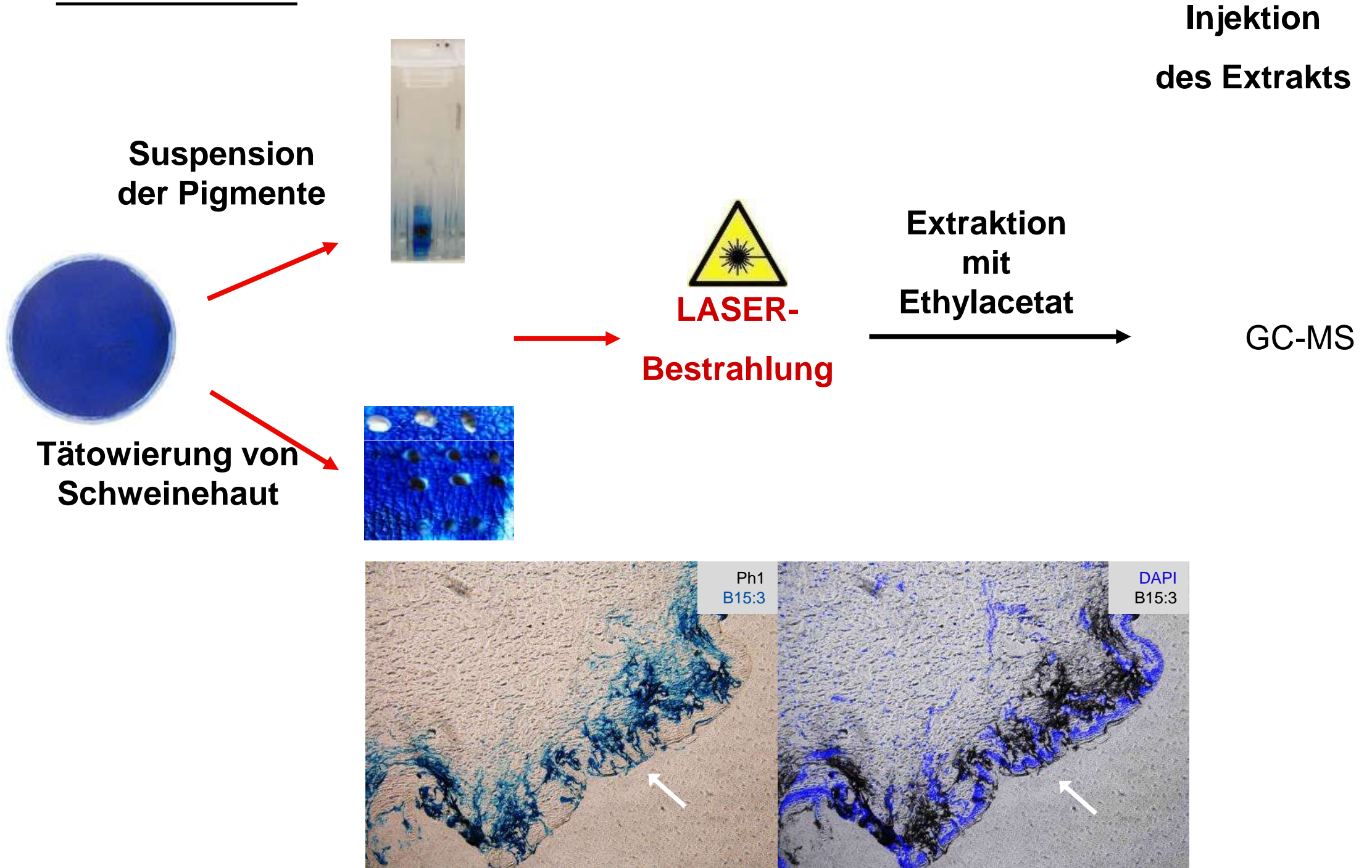
Theorien zum Mechanismus der Laserentfernung von Tätowierungen

Photodisruption (Phys. Zersetzung) vs. Photothermolyse (Chem. Zersetzung)

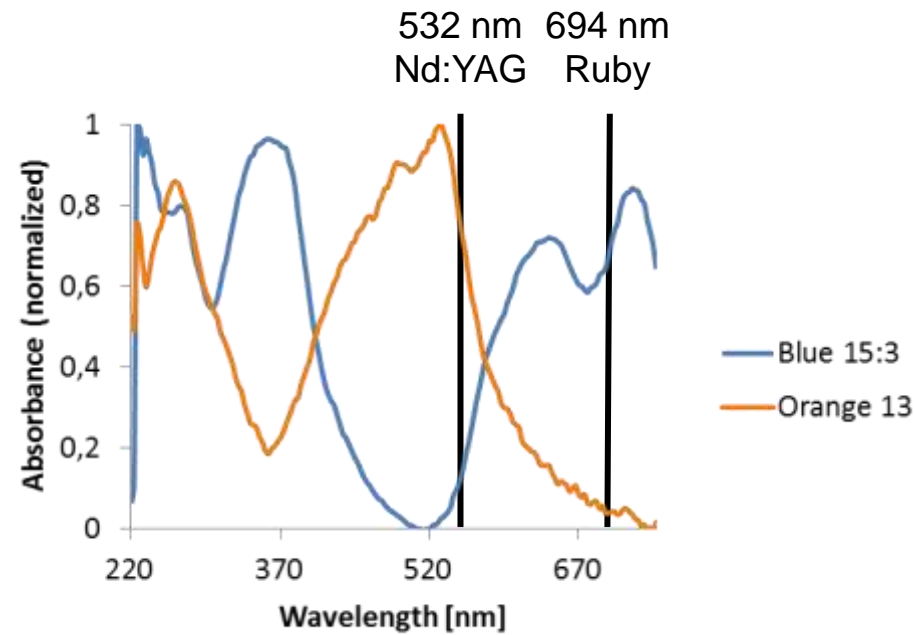
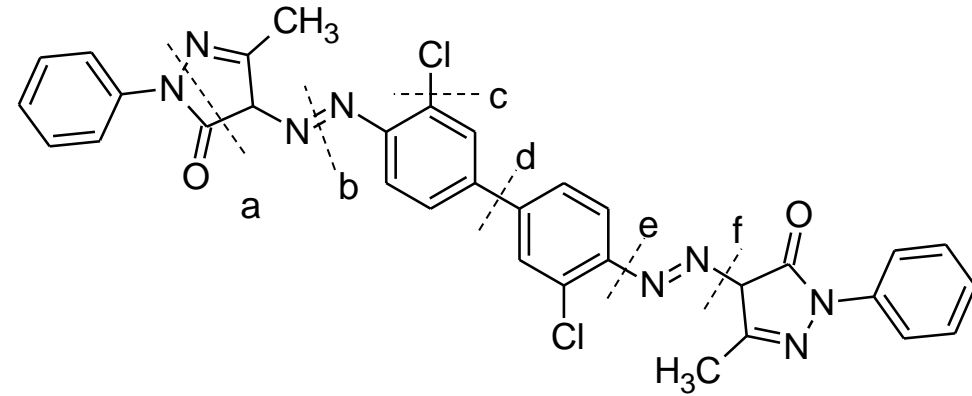
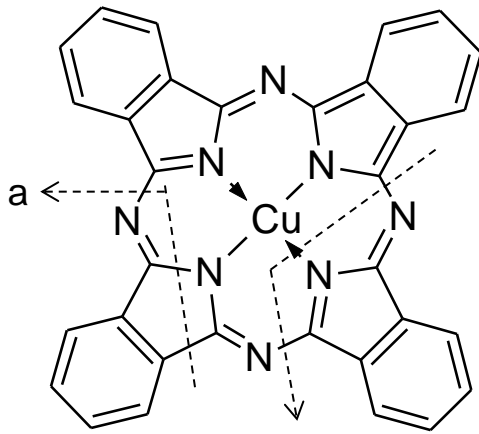


Laserbestrahlung von organischen Pigmenten

Arbeitsablauf:

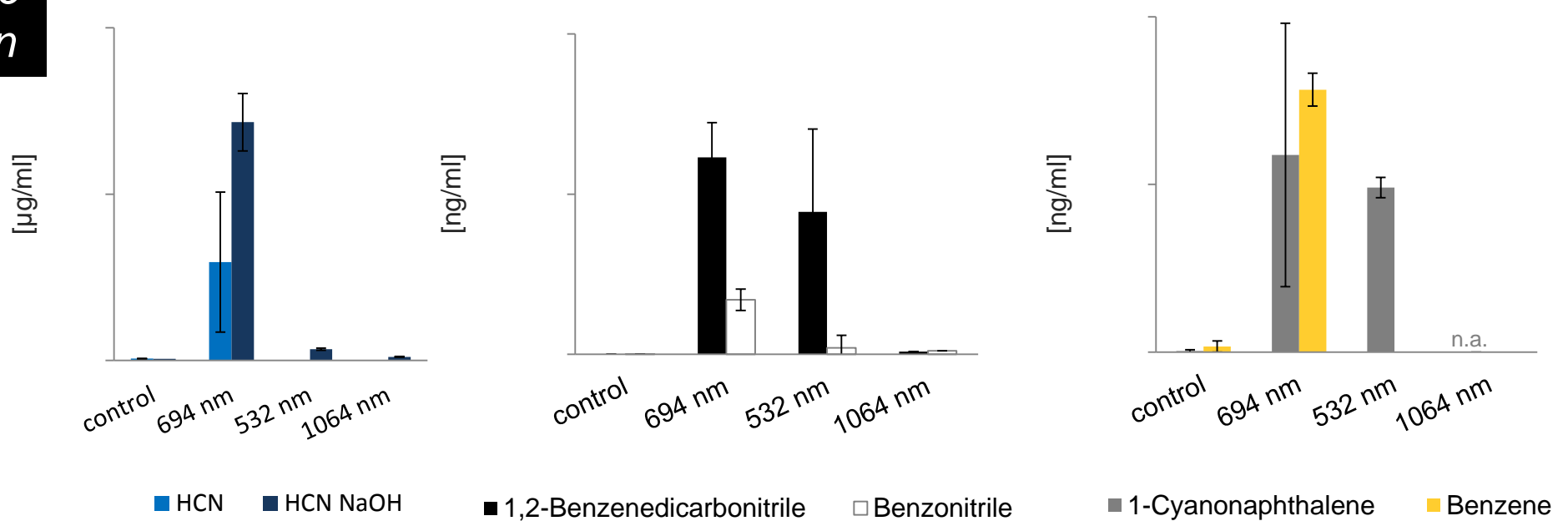


Laserbestrahlung von organischen Pigmenten

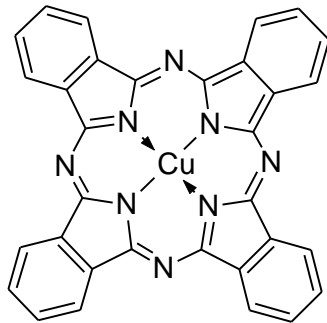


GC/MS-Analyse nach Laserbestrahlung von Phthalocyanin Blau 15:3 (C.I. 74160)

a) Wässrige Suspension



Kontrolle
Ruby
(694 nm)



Außerdem identifiziert:

- Acrylonitril (Cat. 1B Karzinogen)
- 1,3-Butadien (Cat. 1A Karzinogen)



HCN und Benzol entstehen bekanntermaßen durch Erhitzung von organischem Material, z.B. bei Bränden

Aktuelle Forschung zu Tätowiermitteln am BfR

1. Zersetzung von organischen Pigmenten unter Laserbestrahlung
- 2. Biokinetik**
3. Untersuchung von Allergie-Proben

Biokinetik

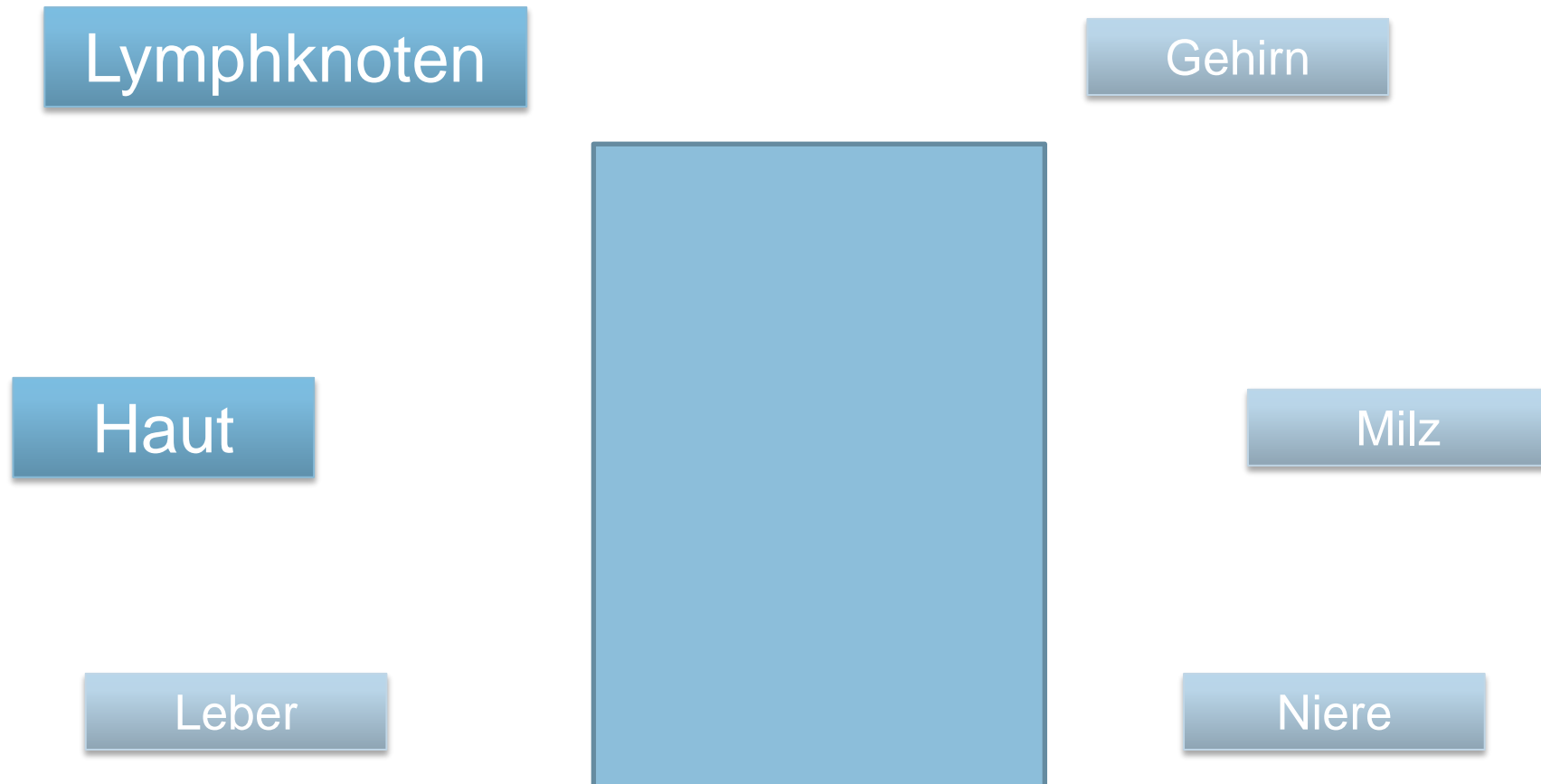
Ziel des Projektes:

- Identifizierung von toxischen Substanzen in Humanproben
- Verteilung von Pigmenten im menschlichen Körper

Was ist bereits bekannt?

- Beobachtung schwarzer (manchmal farbiger) Lymphknoten in tätowierten Personen
- Rote Lymphknoten im Mausexperiment
- 30 % der Pigmente werden aus der Haut von Mäusen innerhalb von 42 Tagen abtransportiert

Humanproben als Ersatz von Tierversuchsdaten



Keine „ADMET“-Studie möglich: Eingangskonzentration + Zeit sind unbekannt

Untersuchungen an Humanproben

Haut / Lymphknoten

Identifizierung der Pigmente

- organische Pigmente
 - Laser-Desorption/Ionization (LDI-ToF-MS)
- anorganische Pigmente
 - Elementanalytik mit Inductive-Coupled-Plasma (ICP-MS)

Verteilung der Pigmente mit bildgebenden Verfahren



Kryotom-Schnitte

- Elemente / Speziierung / Kristallkonfiguration
 - Synchrotron-Röntgenfluoreszenz (XRF)
- Partikelgröße

Zusammenfassung II - Biokinetik

- Hoher Elementgehalt in Haut und Lymphknoten (Cr, Ni, Ti)
- Andere toxische Elemente wahrscheinlich durch andere Quellen eingetragen (Cd)
- Verteilung und anorganische Tätowiermittelpigmentspezies kann bestimmt werden (TiO₂, Rutil)

Zukünftige Experimente:

- Speziierung weiterer Elemente -> Ni, Cr

Biokinetik:

- Suche in anderen Organen -> Nachweisgrenze vs. erwarteten Gehalt

Aktuelle Forschung zu Tätowiermitteln am BfR

1. Zersetzung von organischen Pigmenten unter Laserbestrahlung
2. Biokinetik
- 3. Untersuchung von Allergie-Proben**

Untersuchung von Allergie-Proben

Ziele:

- Identifizierung von Pigmenten mit erhöhtem allergenen Potential
- Screening von dermatologischen Proben mit allergener Reaktion gegen Tätowierung
- Aufklärung des allergenen Mechanismus (Hapten Identifizierung)

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch ein internes Sonderforschungsprojekt (SFP No. 1322-536) am Bundesinstitut für Risikobewertung finanziert (BfR).



Bundesinstitut für Risikobewertung

Prof. Dr. Dr. Andreas Luch

Dr. Christoph Hutzler

Dr. Peter Laux

Nadine Röder, Maria Gebhardt

.. und alle anderen involvierten
Kollegen in der Abteilung 7

”Chemikalien- und Produktsicherheit” !



Prof. Dr. H.-P. Berlien



Dr. Bernard Hesse und Dr. Hiram Castillo-Michel



Dr. Randolf Penning



Dr. Christian Seim

Max-Born-Institut

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Ines Schreiver

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dorn-Str. 8-10 • D- 10589 Berlin

Tel. 00 49 30 - 184 12 – 41 81

Ines.schreiver@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de