

Gesundheitsgefahren von Tätowierungen: Aufklärung der Bioverteilung und toxischer Zersetzungsprodukte von Pigmenten

Seit Jahrtausenden verzieren Menschen ihre Körper mit Tätowierungen. Aktuell liegt der Anteil von Tätowierten in Deutschland zwischen 12- 24%. Bis zu einem Dritten aller Tätowierten leiden unter Beschwerden durch ihre Tätowierung, die über die Heilungsphase hinausreichen. Dazu zählen vorübergehende, oft sonneninduzierte Effekte wie Juckreiz, Schwellung und Rötung bis hin zu Schmerzempfindung, Fremdkörpergranulomen oder Allergien. Welche Inhaltstoffe oder Stoffeigenschaften zu den beobachteten Beschwerden führen, ist mehrheitlich nicht bekannt. In der Abteilung von Prof. Dr. Dr. Andreas Luch am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) forscht Dr. Ines Schreiber seit 2013 an Tätowiermitteln. Ziel ist es, schädliche Substanzen im Zusammenhang mit Tätowierungen zu identifizieren und Gesundheitsrisiken für den Menschen abzuschätzen. Neben schwarzen und weißen anorganischen Pigmenten werden heute vor allem organische Buntpigmente wegen ihrer Farbbrillanz verwendet. Diese könnten sich durch chemische Spaltung in toxikologisch bedenkliche Stoffe zersetzen. Als erste Screening-Methode für potentiell toxische Spaltprodukte von organischen Pigmenten wurde am BfR mittels Pyrolyse die Zersetzung simuliert und mit gaschromatographischer Trennung und massenspektrometrischer Detektion die entstandenen Substanzen analysiert. Organische Azopigmente beginnen sich schon bei geringen Temperaturen um die 200°C zu zersetzen. Stabilere Pigmente, wie etwa das blaue Kupferphthalocyanin, lassen erst über 600°C eine deutliche Zersetzung erkennen (Schreiber *et al.* 2016).

Durch die Pyrolysedaten lassen sich die Hauptspaltprodukte von Pigmenten, die unter Sonnen- und Laserbestrahlung entstehen könnten, vorhersagen. Dies konnte durch entsprechende Experimente, unter Einsatz der zur Tattoo-Entfernung eingesetzten medizinischen Laser, in wässriger Dispersion und in Schweinehaut gezeigt werden (Schreiber *et al.* 2015, Hering *et al.* 2018). Unter der Vielzahl der gefundenen Spaltprodukte sind akut toxische Stoffe wie Blausäure, krebserregende Stoffe wie Benzol und primäre aromatische Amine sowie Allergene. Dass nach Laserbestrahlungen Allergien auftreten, wurde bereits bei Patienten beobachtet. Nicht unmittelbar nachvollziehbar sind die Langzeitwirkungen von bekannten krebserregenden Substanzen. An Hautzellen im Labor konnte gezeigt werden, dass beim Lasern des orangefarbenen Pigments P.O.13 das primäre aromatische Amin Dichlorbenzidin in Konzentrationen entsteht, welche zu detektierbaren DNA-Doppelstrangbrüchen führen. Solche DNA-Läsionen sind ein möglicher Auslöser für Mutationen und damit auch ein Risikofaktor für die Entstehung von Krebs.

Welche Auswirkungen die Pigmente auf die Zellen in der Haut haben, wird aktuell auch an 3D-Hautmodellen („tattooed human skin model“ – TatS) untersucht. Diese neu entwickelten *in vitro* Modelle aus primären humanen Hautzellen spiegeln, nach Einbringung von Pigmenten in die dermale Schicht, die Physiologie einer geheilten Tätowierung in menschlicher Haut wider. Insbesondere bei der Bestrahlung der Pigmente mit UV-Licht und der dabei entstehenden reaktiven Sauerstoff-Spezies („ROS“) ist eine Steigerung der Photo- und Genotoxizität zu erwarten. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei UV-Bestrahlung von Hautmodellen mit Pigmenten verstärkt inflammatorische Signalwege induziert werden. Andererseits können bestimmte Pigmente die UV-Strahlung in tieferen Hautschichten auch abschirmen und dadurch die dortigen Zellen schützen.

Ein Zusammenhang von Sonnenbestrahlung und der Entstehung von Allergien wird ebenfalls diskutiert.

Welche Pigmente bei den auftretenden allergischen Tätowiermittelreaktionen verwendet wurden, wurde in der Vergangenheit jedoch nur unzureichend erfasst. In einer großen Studie in Kooperation mit der Bispebjerg Klinik in Kopenhagen wurden am BfR zum ersten Mal die organischen Pigmente in Hautbiopsien von Tätowiermittelallergikern identifiziert. Vor allem Azopigmente auf Naphthol AS-Basis waren in der Haut dieser Patientengruppe nachweisbar. Diese Pigmente sind jedoch unlöslich und somit kaum reaktiv, was ihre Aktivierung durch Metabolisierung oder UV-Bestrahlung nahelegt.

Um das allergene Potential von Pigmenten und ihren Abbauprodukten oder Metaboliten zu untersuchen, wurden verschiedene *in vitro* Assays für diese spezielle Anwendung erweitert. Hier zeigte sich, dass Pigmente und andere Substanzen durch UVA-Bestrahlung aktiviert werden und als Allergene wirken können. Potentielle Allergene werden nun in einer klinischen Epikutanstudie in Amsterdam und Kopenhagen getestet. Sollten sich in der Folge diese Pigment als klinisch relevant erweisen, kann von der weiteren Verwendung dieser Stoffe in Tätowiermitteln abgeraten werden.

Eine weitere Fragestellung bezieht sich auf die Verteilung der Pigmente und anderer Inhaltsstoffe im menschlichen Körper. Die Tätowierung färbt nicht nur die Haut bunt, auch in nahegelegenen Lymphknoten werden Pigmente angereichert. Durch die Pigmentablagerung sind sie darüber hinaus teilweise stark vergrößert. Dieser Transport wurde anhand von Haut- und Lymphknotenschnitten am Europäischen Teilchenbeschleuniger in Grenoble genauer untersucht. Die dort erhaltenen analytischen Ergebnisse belegten zum ersten Mal, dass Pigmente aus der Haut in die Lymphknoten migrieren können. Für ein organisches Grünpigment konnte gezeigt werden, dass insbesondere die kleinen Pigmentpartikel im Nanobereich in die Lymphknoten gelangen. Zudem findet man häufige Verunreinigungen wie Nickel, Chrom und Cadmium in den betreffenden Lymphknoten (Schreiver *et al.* 2017). In einer neueren Studie wurde zudem gezeigt, dass die Verwendung von Titandioxid als Weißpigment zu einem starken Abrieb an der genutzten Tätowiernadel führt. Die Metallspäne der Legierung enthalten bis zu 20% Chrom und 8% Nickel, welche ebenfalls in Haut und Lymphknoten als Mikro- und Nanopartikel gefunden werden (Schreiver *et al.* 2019). In nachfolgenden Projekten sollen nun auch die Aufnahme und Verteilung der löslichen Farbanteile untersucht werden, um die Exposition gegenüber toxikologisch relevanten Stoffen in Zukunft besser abschätzen zu können. Die Beantwortung dieser wichtigen Forschungsfragen soll langfristig dazu führen, Empfehlungen für weniger bedenkliche Inhaltsstoffe für Tätowiermittel geben zu können.

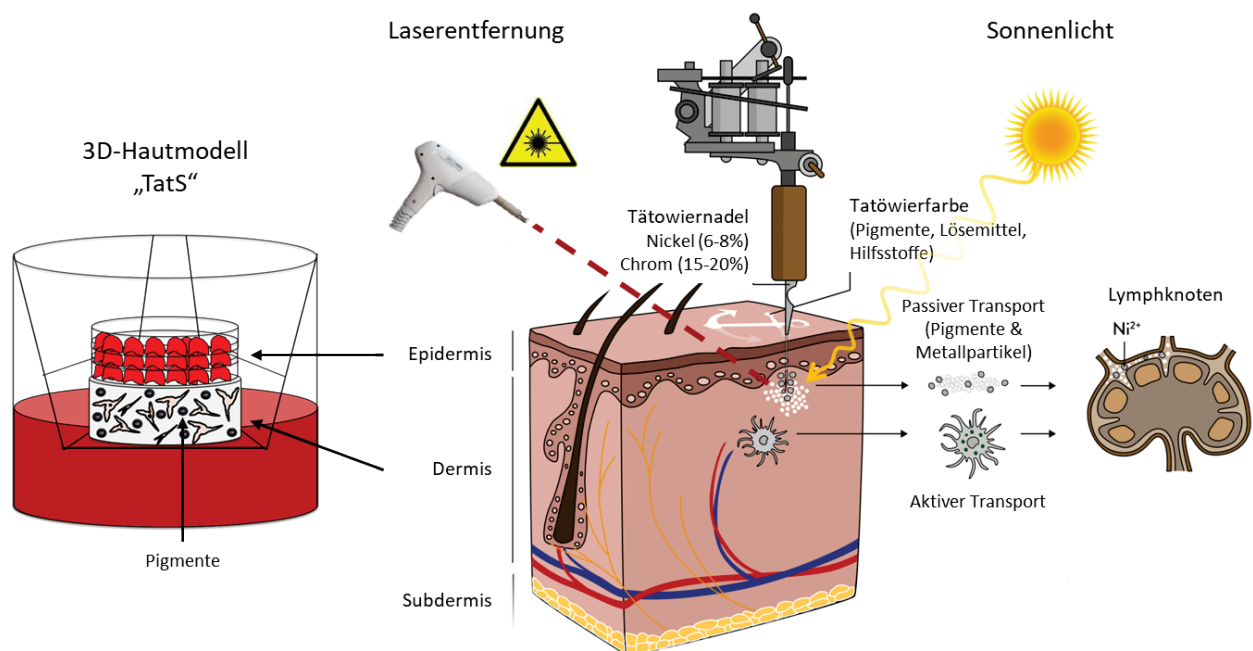


Abb. 1: Schematische Darstellung der Applikation und Verteilung von Tätowiermitteln. Die Hautbarriere wird durch eine Metallnadel durchbrochen, wodurch Pigmente und lösliche Farbbestandteile in die Dermis gelangen. Die Farbpartikel werden dort durch Makrophagen und Fibroblasten aufgenommen. Die Einlagerung der Pigmente in die mittlere Hautschicht wird im 3D-Hautmodell („tattooed human skin model“ – TatS) simuliert (links). Über Blut und Lymphgefäße können neben den Pigmenten auch möglicher Metallabrieb in die Lymphknoten und andere Gewebe transportiert werden (rechts). Sonnenlicht und Laserbestrahlung führen zur Zersetzung von organischen Pigmenten. Dies kann zur Freisetzung von krebserregenden oder allergenen Stoffen führen.

Literatur

- Hering, H, Sung, AY, Roder, N, Hutzler, C, Berlien, HP, Laux, P, Luch, A and Schreiber, I. Laser irradiation of organic tattoo pigments releases carcinogens with 3,3'-dichlorobenzidine inducing DNA strand breaks in human skin cells. *J Invest Dermatol* **138**(12): 2687-2690 (2018).
- Schreiber, I, Hesse, B, Seim, C, Castillo–Michel, H, Anklamm, L, Villanova, J, Dreiack, N, Lagrange, A, Penning, R, De Cuyper, C, Tucoulou, R, Bäumlner, W, Cotte, M & Luch, A. Distribution of nickel and chromium containing particles from tattoo needle wear in humans and its possible impact on allergic reactions. *Part Fibre Toxicol* **16**:33 (2019).
- Schreiber, I, Hesse, B, Seim, C, Castillo–Michel, H, Villanova, J, Laux, P, Dreiack, N, Penning, R, Tucoulou, R, Cotte, M & Luch, A. Synchrotron-based nano-XRF mapping and micro-FTIR microscopy enable to look into the fate and effects of tattoo pigments in human skin. *Sci Rep* **7**: 11395 (2017).
- Schreiber, I, Hutzler, C, Andree, S, Laux, P and Luch, A. Identification and hazard prediction of tattoo pigments by means of pyrolysis—gas chromatography/mass spectrometry. *Arch Toxicol* **90**(7): 1639–1650 (2016).
- Schreiber, I, Hutzler, C, Laux, P, Berlien, HP and Luch, A. Formation of highly toxic hydrogen cyanide upon ruby laser irradiation of the tattoo pigment phthalocyanine blue. *Sci Rep* **5**: 12915 (2015).

Korrespondenzadresse:

Dr. Ines Schreiber
Nachwuchsgruppenleitung Tätowiermittel
Abteilung Chemikalien- und Produktsicherheit
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
D-10589 Berlin
Tel.: 030-18412-27800
Fax.: 030-18412-99099
ines.schreiber@bfr.bund.de