

# Noxious substances in hair dye cosmetics

Bożena Karbowska<sup>1</sup>, Edyta Janeba-Bartoszewicz<sup>2</sup>, Wioleta Jankowiak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Chemical Technology PP, Poznań, Poland, <sup>2</sup>Faculty of Civil Engineering and Transport PP, Poznań, Poland,

<sup>3</sup>Institute of Health Sciences, Pomeranian University of Slupsk, Slupsk, Poland

**Corresponding author:** Wioleta Jankowiak Pharm. D, E-mail: wioleta.jankowiak@gmail.com

---

## ABSTRACT

Hair dyeing has been popular since ancient times, when pigments were mainly extracted from plants. With the development of technology and cultural trends, the search began not only for new pigments but also for new substances, which would make hair dyeing more durable and intense. The addition of synthetic compounds to the composition of hair coloring cosmetics, in addition to the indicated benefits also resulted in side effects. The most often listed substances with toxic properties are PPD (p-phenylenediamine), PTD (p-toluenediamine), persulfates (e.g. sodium persulfate), lavson, m-aminophenol or resorcinol. The adverse effects of these substances on the organism of the client or the hairdresser may manifest in the form of skin redness, swelling, purulent rash, urticaria or even chemical leucoderma, asthma or rhinitis.

**Key words:** Hair dye; PPD; Henna; Contact allergy

---

**How to cite this article:** Karbowska B, Janeba-Bartoszewicz E, Jankowiak W. Noxious substances in hair dye cosmetics. Our Dermatol Online. 2022;13(e):e24.

**Submission:** 29.04.2022; **Acceptance:** 08.06.2022

**DOI:** 10.7241/ourd.2022e.24

# Substancje szkodliwe występujące w preparatach do koloryzacji

Bożena Karbowska<sup>1</sup>, Edyta Janeba-Bartoszewicz<sup>2</sup>, Wioleta Jankowiak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Chemical Technology PP, Poznań, Poland, <sup>2</sup>Faculty of Civil Engineering and Transport PP, Poznań, Poland,

<sup>3</sup>Institute of Health Sciences, Pomeranian University of Słupsk, Słupsk, Poland

**Corresponding author:** Wioleta Jankowiak Pharm. D, E-mail: wioleta.jankowiak@gmail.com

## STRESZCZENIE

Koloryzacja owłosienia była popularna już w epoce starożytności, kiedy pigmenty pozyskiwano głównie z roślin. Wraz z rozwojem technologii i kulturowych trendów, zaczęto poszukiwać nie tylko nowych barwników, ale również nowych substancji, które umożliwiałyby trwalszą i intensywniejszą koloryzację. Uzupełnienie składów kosmetyków koloryzujących do włosów o związki syntetyczne, oprócz wskazanych korzyści skutkowało także ubocznymi konsekwencjami. Najczęściej wymienianymi substancjami o toksycznych właściwościach są PPD (p-fenylendiamina), PTD (p-toluenodiamina), nadsiarczany (np. nadsiarczan sodu), lawson, m-aminofenol czy rezorcynol. Niekorzystny wpływ tych substancji na organizm osoby poddającej się koloryzacji włosów lub wykonującej taki zabieg, może przejawiać się pod postacią zaczerwienienia skóry, obrzęku, wysypki o ropnym charakterze, pokrzywki, a nawet leukodermy chemicznej, astmy czy zapalenia błony śluzowej nosa.

**Słowa kluczowe:** Farbowanie włosów; PPD; Henna; Alergia kontaktowa

## WSTĘP

Obecnie farbowanie włosów jest usługą, którą świadczy się osobom z niemal każdej grupy wiekowej. Tymczasowej koloryzacji poddają się coraz młodsze osoby, co wynika z postępujących w kulturze trendów. Wśród grupy usługobiorców nie brakuje też osób starszych, dla których głównym celem koloryzacji jest ukrycie siwych włosów czy odrostów. W przypadku młodszych jednostek coraz chętniej wykonywana jest nie tylko koloryzacja owłosienia głowy, ale także brwi – nie tylko henną, lecz również przy użyciu kolorowych, syntetycznych pigmentów. Choć do tej pory zmiana koloru włosów była częściej podejmowana przez żeńską część populacji, teraz w salonach kosmetycznych coraz liczniejszą grupę stanowią mężczyźni. W związku z tym, że koloryzacja owłosienia zyskuje na popularności wśród osób pochodzących z różnych grup wiekowych, w tej populacji może zwiększyć się liczba pokolorowacyjnych skutków ubocznych.

Koloryzacja włosów była popularna już w starożytności, szczególnie na terenach Egiptu. Tam dostęp do naturalnych barwników miały przede wszystkim osoby z bogatszych sfer, np. faraonowie i kleopatry. Pigmenty te stosowano nie tylko do barwienia włosów, ale także pożywienia czy ubrań – wykorzystywano w tym celu występujące lokalnie rośliny, m.in. łupiny orzecha włoskiego czy liście lawsonii bezbronnej [1]. W zależności od regionu i uwarunkowań kulturowych, koloryzacja miała na celu uzyskanie innego efektu. Przykładowo, w Egipcie kolor włosów miał być wzmocniony i intensywny, natomiast na terenach Grecji preferowane było ich rozjaśnianie [2]. Stąd potrzebne były substancje o różnej charakterystyce – zarówno bogate w barwniki, jak i te o właściwościach wybielających. Na bazie roślin o silnych pigmentach powstawały głównie henny, które pozwalały często na uzyskanie koloru w odcieniach czerwieni i brązu. W przypadku wybielającego efektu, stosowano roztwór potasowy oraz ekstrakt z pyłków i płatków kwiatów o żółtej barwie [1,2].

**How to cite this article:** Karbowska B, Janeba-Bartoszewicz E, Jankowiak W. Substancje szkodliwe występujące w preparatach do koloryzacji. Our Dermatology Online. 2022;13(e):e24.

**Submission:** 29.04.2022; **Acceptance:** 08.06.2022

**DOI:** 10.7241/ourd.2022e.24

Początkowo składki substancji koloryzujących były pochodzenia naturalnego, jednak wraz z rozwojem nauki i mechanizacji procesów chemicznych w kosmetykach zaczęło pojawiać się coraz więcej związków syntetycznych oraz potencjalnie szkodliwych dla organizmu. W XIX w. do kosmetyków wykorzystywano barwniki tekstylne, które cechowały się dużą intensywnością działania. Do niegdyś naturalnych wyciągów roślinnych zaczęto dodawać metale, takie jak żelazo czy miedź. Przez to bardzo częstym powikłaniem po koloryzacji włosów były oparzenia, wysypki, stany zapalne skóry a także miejscowe łysienie [1].

Obecnie poszukuje się nowych, bezpiecznych barwników syntetycznych, które ograniczą listę skutków ubocznych koloryzacji włosów. Dalej stosowane są preparaty naturalne (np. henna), półsyntetyczne i syntetyczne, które wraz z potencjalnymi skutkami niepożądanymi zostaną opisane poniżej.

## PREPARATY KOLORYZUJĄCE

### Preparaty Naturalne

Henna to pigment pochodzenia roślinnego. Najczęściej uzyskiwany jest z liścioraz pędów lawsonii bezbronnej (łac. *Lawsonia inermis*) [3]. Pierwotna obróbka części rośliny skutkuje otrzymaniem suchego proszku, który jest gotowy do użycia po wymieszaniu z substancją w stanie ciekłym (oleistą lub wodnistą). Uzyskany preparat aplikowany jest na włosy, a im dłużej utrzymywany, tym trwalszy i intensywniejszy jest efekt, jednak sama henna nie jest najtrwalszą substancją koloryzującą. Naturalna henna powoduje zmianę barwy włosów na pomarańczowo-czerwone lub kasztanowe odcienie (w zależności od wyjściowego tonu włosów). Ponadto czysta substancja oddziałuje na strukturę włosa w sposób wygładzający, odżywiający i zwiększający objętość [4]. Substancją aktywną odpowiedzialną za nadawanie pigmentu jest białko - lawson (2-hydroksyl-2,4-naftochinon), który przyłącza się do obecnej we włosach keratyny, tworząc wokół niego warstwę (nie wnika do wnętrza struktury) [1].

Oprócz henny w kosmetykach koloryzujących stosuje się także inne naturalne substancje. Przykładowo, marzanna barwierska (łac. *Rubia tinctorum*) zawiera czerwony pigment – antrachinon, który w zależności od budowy strukturalnej może występować pod postacią alizaryny lub purpuryny [5]. Inną rośliną wykorzystywaną we wskazanym celu również o

pigmentacji w odcieniach czerwieni jest drzewo brazylijskie. Zawarta w nim brazylina pod wpływem tlenu ulega reakcji chemicznej i modyfikowana jest w brazyleinę (utleniona zostaje grupa hydroksylowa do karbonylowej) [6].

### Sztuczna Henna

Substancja ta jest półsyntetykiem o zawartości PPD (p-fenylendiaminy) [2]. Mimo właściwości alergicznych powodujących zaczerwienienie, wypryski, świąd, pęcherze czy nadmierną utratę włosów, jest wykorzystywana w farbach i hennach do koloryzacji włosów, brwi i rzęs. Wówczas na opakowaniu musi znajdować się ostrzeżenie o skutkach ubocznych [7]. Stężenia PPD obecne w produktach do farbowania włosów są często ograniczonea w przypadku preparatów do barwienia brwi i rzęs – całkowicie zabronione. Mimo tego, niektórzy fryzjerzy używają farb z p-fenylendiaminą do koloryzacji innego rodzaju owłosienia, np. brody, co również może skutkować dyskomfortem i zmianami alergicznymi [8]. Sztuczna henna jest jednak wykorzystywana z uwagi na fakt, że dzięki jej obecności proces barwienia zachodzi bardzo szybko – owłosienie głowy zajmuje około 50-60 minut, natomiast brwi i rzęs – około 15 minut.

### Preparaty Syntetyczne

Substancje syntetyczne można podzielić na trwałe i półtrwałe. Pierwsze z nich to standardowe farby koloryzujące, natomiast drugie to tzw. szamponetki, czyli farby o formule szamponu, które tymczasowo (4-6 myć) barwią owłosienie. Zawierają one cząsteczki pigmentu o dużej masie, które nie wnikają w strukturę włosa [2]. Nie posiada właściwości rozjaśniających. Po aplikacji na włosy, pigment wiąże się z keratyną, przez co czysta woda nie jest w stanie go zmyć (jednak woda z detergentem, np. szamponem – tak). W odróżnieniu do nich, trwałe preparaty syntetyczne są odporne na mycie oraz czynniki zewnętrzne mogące wpływać na kolor włosów (np. temperatura, światło). Substancje zawarte w tego rodzaju kosmetyku wnikają w głąb struktury włosa, dzięki wcześniejszemu działaniu środka utleniającego. Sama reakcja zachodzi także na wierzchniej warstwie włosa, jednak jej produkty usuwane są po kilku myciach [2].

### Skutki uboczne koloryzacji włosów

Mimo faktu, że aktualnie produkowane preparaty koloryzujące cechują się mniej toksycznym składem

niż te stosowane w XIX w., nadal mogą powodować niepożądany efekt na skórze i jej przydatkach. Skutkami ubocznymi koloryzacji mogą być m.in. [9,10]:

- alergiczne/kontaktowe zapalenie skóry,
- wyprysk rąk (szczególnie u fryzjerów),
- wysypka ropna,
- obrzęk,
- pokrzywka,
- zapalenie błony śluzowej nosa,
- nadwrażliwość na światło,
- astma,
- leukoderma chemiczna.

Chociaż koloryzacja henną jest w większości przypadków bezpieczna i bezproblemowa w aplikacji, zdarzają się osoby z reakcją alergiczną. Zawsze przed wykonaniem zabiegu zaleca się wykonanie próby alergicznej na mniejszym, mało widocznym obszarze skóry – polega ona na aplikacji niewielkiej ilości preparatu koloryzującego i obserwację, czy pod wpływem substancji nastąpiły niepokojące objawy. Można zaaplikować preparat np. za uchem i pozostawić na minimum dwie doby [11]. Sam obraz alergii powstałej na skutek zabiegu koloryzacyjnego zawiera się głównie w zaczerwienieniu skóry, jej pieczeniu lub świądzie, jednak możliwe są poważniejsze objawy uczuleniowe, pojawiające się nawet w późniejszym czasie od wykonania barwienia. Przykładowo, u szesnastoletniej pacjentki reakcja alergiczna na farbę wystąpiła po ok. 36 godzinach, przy czym w pierwszej kolejności wystąpił rumień, następnie wysypka na skórze uszu, głowy i szyi, a po kolejnych 12 godzinach pojawił się obrzęk wymienionych obszarów wraz ze zmianami ropnymi [12].

Trudno ustalić, jaka dokładnie substancja jest odpowiedzialna za wywoływanie reakcji alergicznej podczas koloryzacji, natomiast nieliczne badania wskazują, że w kwestii koloryzacji owłosienia henną, najprawdopodobniej jest to lawson lub dodawane do kosmetyków olejki eteryczne, np. olejek Mahalabiya [3].

W przypadku innych niż naturalne substancje barwiące, można mówić o potencjalnie negatywnym wpływie metyloizotiazolinonów, p-fenylendiaminy (PPD) oraz jej pochodnych, np. o-nitro-p-fenylendiaminy czy p-toluenodiaminy (PTD) o właściwościach silnie uczulających [13]. Przykładowo, u czterdziestoletniej pacjentki zaobserwowano rumień wielopostaciowy spowodowany właśnie obecnością PPD w zastosowanej podczas koloryzacji farbie [14]. Efekt alergiczny tworzy się jednak po szeregu reakcji – po przekształceniu się PPD w monoacetyl-PPD oraz diacetyl-PPD pod wpływem

N-acetylotransferazy, następuje synteza produktów przemiany z aminokwasami i wówczas takie kompleksy mogą wywoływać reakcję alergiczną [15]. Zdaje się, że nie jest to zatem bezpośrednio oddziaływanie PPD, a wynik zachodzących podczas kontaktu ze skórą i jej przydatków reakcji. Podobne działanie wykazuje wyżej wspomniana p-toluenodiamina, która niekiedy stosowana jest jako zamiennik PPD [16]. Obok uczulających PPD i PTD wymienia się też m-aminofenol, a rzadziej rezorcynol [17]. Niektóre badania wskazują też na potencjalnie alergiczne działanie chininy. W kontakcie ze skórą może ona powodować wypryski pojawiające się nie tylko w miejscu, w którym został nałożony preparat kosmetyczny, ale także w okolicach miejsca zabiegowego, np. powiekach. U nielicznych jednostek występowały także obrzęk twarzy oraz rozległe zapalenie skóry [13].

Inne skutki uboczne mogą dotyczyć nie tylko obszaru skóry, ale także układu oddechowego, jak w przypadku zapalenia błony śluzowej nosa. Jest to przypadłość dotycząca nie tylko klientów salonów kosmetycznych, ale także samych fryzjerów. To oni szczególnie często mają kontakt z substancjami toksycznymi zawartymi w farbach do włosów. Podczas pracy koloryzacyjnej, w powietrzu ulatniają się sole nadsiarczanowe najczęściej spotykanew składach rozjaśniaczy, drażniące nie tylko błony śluzowe, ale po dłuższej ekspozycji mogące powodować astmę [18]. Nadsiarczany to związki o małej masie cząsteczkowej, które ulegają syntezie z białkami obecnymi w drogach oddechowych i w ten sposób tworzą kompleksy alergenowe mogące powodować astmę oskrzelową. Wśród nadsiarczanów obecnych w preparatach kosmetycznych używanych przez fryzjerów wyróżnia się m.in. nadsiarczan amonu, nadsiarczan sodu i nadsiarczan potasu [19]. Oprócz nadsiarczanów, szkodliwy wpływ na układ oddechowy i skórę zanotowano przy używaniu kosmetyków z zawartością roślinnych barwników (np. indygo) oraz wcześniej wskazanego PPD. Na tle układu oddechowego, u specjalistów objawiało się to dusznościami, świszczącym oddechemi kaszlem a także przewlekłym nieżytem nosa o wodnistym charakterze oraz jego zatkaniem, które nie ustępowały nawet po przyjmowaniu leków na katar [20].

W cięższych przypadkach mówi się nawet o leukodermii spowodowanej preparatem koloryzującym, która także może wynikać z PPD i jego działania toksycznego na komórki pigmentacyjne - melanocyty [11]. Leukodermia to miejscowa utrata pigmentu skórznego spowodowanego kontaktem z substancją chemiczną zawierającą pochodne fenoli [21]. Obraz kliniczny

manifestacji skórnej przypomina bielactwo idiopatyczne czy też hipopigmentację wrodzoną.

Występowanie coraz nowszych, syntetycznych związków może z jednej strony przyczyniać się do niwelowania listy skutków ubocznych, a z drugiej powodować jej wydłużenie. Niektóre badania wskazują, że barwniki takie jak 2,7-naftalenodiol czy chlorowodorek 2-aminometylo-p-aminofenolu mają właściwości toksyczne mogące przyczyniać się do powstawania różnych zaburzeń, innych niż miejscowe stany zapalne (np. dysfunkcjonalność nerkowa spowodowana obecnością toksyn czy obrzęk naczyńioruchowy) [22]. Drugi z nich jest szczególnie zauważalny, gdyż obejmuje nie tylko głębiej ułożone tkanki podskórne, ale także wierzchni ich obszar. Oprócz obrzęku może pojawić się wysypka przypominająca pokrzywkę.

Wskazuje się również na możliwą rakotwórczą aktywność związków zawartych w trwałych farbach do włosów. Związkami kancerogennymi mogą być w tym przypadku benzydyna, 4-aminobifenyl oraz 2-naftyloamina. Chociaż obecnie Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (agenda WHO) wskazuje na brak istotnie rakotwórczego wpływu kosmetyków koloryzujących, to nie zaleca się koloryzacji włosów kobietom w ciąży, gdyż wpływ kancerogeny może zaistnieć w przypadku ich potomstwa [13]. W tej kwestii wyniki badań również nie są spójne – niektóre z nich nie wykazywały istotnie statystycznego związku między substancjami potencjalnie toksycznymi obecnymi w farbach a rozwijaniem się chorób nowotworowych, natomiast inne ten związek wykazują. Odnosi się on przede wszystkim do farb o ciemnej kolorystyce, które mogą powodować ryzyko wystąpienia białaczki szpikowej czy rzadkiej niedokrwistości odpornej na leczenie z nadmiarem blastów [9]. Jeszcze inne badanie wskazuje na pewne prawdopodobieństwo wystąpienia choroby podłożu nowotworowym, które wzrasta wraz z częstotliwością koloryzacji produktami trwałymi oraz wcześniej podjętą decyzją o koloryzacji włosów (im młodsze osoby badane, tym większe prawdopodobieństwo; najprawdopodobniej związane jest to zatem z większą liczbą ekspozycji na substancje barwiące) [23]. Teza ta wymaga jednak dalszych badań, gdyż mowa tu o prawdopodobieństwie pojawienia się zaburzeń, a nie o ich faktycznym występowaniu spowodowanym pigmentami zawartymi w farbach do włosów.

## Podsumowanie

Obecność substancji syntetycznych w składach farb do włosów z jednej strony wzmacnia efekt koloryzacji

oraz przedłuża jego trwałość. Z drugiej strony, może to powodować szereg skutków niepożądanych, dotyczących skóry i układu oddechowy. Najczęściej po kontakcie z substancją toksyczną pojawia się skórna reakcja alergiczna w postaci rumienia, świądu, obrzęku czy wysypki, jednak skutki uboczne mogą być poważniejsze – szczególnie widoczne jest to w przypadku fryzjerów, którzy ulegają długotrwałej ekspozycji na substancje zawarte w farbach czy rozjaśniaczach. Poddając się koloryzacji, warto zatem zwrócić uwagę na skład kosmetyków oraz wykonać próbę alergiczną. Szczególna ostrożność wskazana jest przy barwieniu włosów młodszych osób, które dopiero zaczynają ekspozycję na substancje potencjalnie szkodliwe.

## BIBLIOGRAFIA

- Shahi Z, Khajeh Mehrizi M, Hadizadeh M. A review of the natural resources used to color and hair care product. *J Pharm Sci Res.* 2017;9:1026-30.
- De Franca S, Dario M, Esteves V, Baby A, Valesco M. Types of hair dye and their mechanism of action. *Cosmetics.* 2015;2:110-26.
- De Groot AC. Side-effects of henna and semi-permanent black henna tattoos: a full review. *Contact Dermatitis.* 2013;69:1-25.
- Cartmell T. The good henna guide. How to use henna effectively for hair colouring. 2013:19-20.
- Green CL. Food and agriculture organization of the united nations. 1995:1-116.
- Rondao R, Seixas de Melo JS, Pina J, Melo MJ, Vitorino T, Parola AJ. Brazilwood reds: the (photo) chemistry of braziliin and brazilin. *J Phys Chem.* 2013;117:10650-60.
- Goliszevska A, Gromek M, Padlewska K, Smolińska M, Sobolewska E, Witkowska D. Kosmetologia pielęgnacyjna. Wydawnictwo Wyższej Szkoły Zawodowej Kosmetyki i Pielęgnacji Zdrowia, Warszawa 2014:48.
- Mai S, Meziane M, Senouci K. Acute dermatitis to beard coloration. *Our Dermatol Online.* 2020;11:e75.1-e75.2.
- Denl M, Dundaroz R, Degim Z, Degim T, Akin M, Baltaci V. Effect of long term use of hair dyes on the DNA damage in healthy female subjects. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2002;3:57-62.
- Hassan I, Shah FY, Saqib N, Bhat MA, Shah AA, Bashir Y, Tasaduq I, Dar UK, Shah SA. Prevalence of dermatoses among hairdressers and beauticians in Srinagar, the capital city of Kashmir, India. *Our Dermatol Online.* 2021;12:367-73.
- George NM, Potlupati A. Hair colouring: what a dermatologist should know? *Int J Res Dermatol.* 2021;7:496-502.
- Hink E, Winter JP. Hair-dye allergy: a coloured case. *Eur J Pediatr.* 2006;165:195-6.
- Guerra-Tapia A, Gonzalez-Guerra E. Hair cosmetics: Dyes. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:833-9.
- Gupta M. Hair-dye induced erythema multiforme like allergic contact dermatitis. *Our Dermatol Online.* 2017;8:177-8.
- Pot LM, Scheitza SM, Coenraads PJ, Blomeke B. Penetration and haptentation of p-phenylenediamine. *Contact Dermatitis.* 2013;68:193-207.
- Krasteva M, Caratas-Perifan M, Kock M, Koch T, Schlotmann K, Renl-Schmehl P, et al. Contact allergy to hair-colouring products: a cosmetovigilance follow-up study by four companies in Europe from 2014 to 2017. *Eur J Dermatol.* 2020;30:377-88.
- Søsted H, Rustemeyer T, Goncalo M, Bruze M, Goossens A,

- Gimenez-Arnau AM, et al. Contact allergy to common ingredients in hair dyes. *Contact Dermatitis*. 2013;69:32-9.
18. Helaskoski E, Soujalehto H, Virtanen H, Airaksinen L, Kuuliala O, Aalto-Korte K, et al. Occupational asthma, rhinitis and contact urticaria caused by oxidative hair dyes in hairdressers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:46-52.
  19. Golińska-Zach A, Krawczyk-Szulc P, Walusiak-Skorupa J. Współczesne poglądy na etiologię, uwarunkowania, diagnostykę i profilaktykę zawodowej alergii dróg oddechowych u fryzjerów. *Med Pracy*. 2011;62:517-26.
  20. Haltia T, Jungewelter S, Airaksinen L, Suomela S, Lindström I, Suojalehto H. Occupational asthma, rhinitis and contact urticaria from indigo (*Indigofera tinctoria*) hair dye. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:3500-2.
  21. Bonamonte D, Vestita M, Romita P, Filoni A, Foti C, et al. Chemical Leukoderma. *Dermatitis Society*. 2016;27:90-9.
  22. Gupta M. Study of knowledge, attitude and practices regarding hair dye use among general population. *Our Dermatol Online*. 2017;9:15-8.
  23. Andrew AS, Schned AR, Heaney JA, Karagas MR. Bladder cancer risk and personal hair dye use. *Int J Cancer*. 2004;109:581-6.

Copyright by Bożena Karbowska, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Source of Support:** Nil, **Conflict of Interest:** None declared.