

Indium und seine anorganischen Verbindungen

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords

Indium; anorganische Indiumverbindungen; Lunge; Kanzerogenität; Toxizität; Genotoxizität; Keimzellmutagenität; Toxikokinetik; pulmonal-alveoläre Proteinose

Abstract

The German Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) summarized and evaluated the data for indium [7440-74-6] and its inorganic compounds to derive an occupational exposure limit value (maximum concentration at the workplace, MAK value) considering all toxicological end points. Relevant studies were identified from a literature search and also unpublished study reports were used. The critical effects of indium and its inorganic compounds after inhalation exposure are pulmonary toxicity in humans and rodents and lung carcinogenicity in rodents. Indium tin oxide (ITO) and indium phosphide induced bronchioalveolar adenomas and carcinomas in mice and rats. Very rare adenosquamous and squamous cell carcinomas also occurred in the lungs of rats after exposure to ITO. Additionally, indium phosphide caused pheochromocytomas of the adrenal glands in male rats and hepatocellular adenomas and carcinomas in mice.

Chronic inflammation, interstitial fibrosis and/or pulmonary alveolar proteinosis have been found in the lungs of rodents exposed to various inorganic indium compounds. Workers exposed to indium have shown similar signs of pulmonary toxicity, known as “indium lung”. These toxic effects are thought to be induced mainly by dissolved indium ions that cause inflammation and the formation of reactive oxygen and nitrogen species, leading ultimately to indirect genotoxicity. For this reason, all inorganic indium compounds have been included in the evaluation. The exact mechanism of action, however, has not been fully elucidated and particle overload effects may contribute to toxicity. As a NOAEC (no observed effect concentration) and a MAK value cannot be derived for either the inflammatory lung effects in humans and rodents or the carcinogenic effects in animals, indium and its inorganic compounds have been classified in Carcinogen Category 2.

Inorganic indium compounds caused (nitritive) DNA damage and clastogenic effects in vitro. In vivo exposure led to micronuclei in the blood and bone marrow of rats and mice and in the lungs of rats. These effects were often accompanied by the induction of reactive oxygen species and markers of inflammation. Although no distinction can be made between cytotoxicity and genotoxicity based on the available data, secondary genotoxic effects cannot be ruled out, as indium has been found to accumulate in the testes of animals. Indium and its inorganic compounds have therefore been assigned to Germ Cell Mutagenicity Category 3B.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Indium und seine anorganischen Verbindungen. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2024 Jun;9(2):Doc029. https://doi.org/10.34865/mb744074d9_2or

Manuskript abgeschlossen:
29 Mrz 2023

Publikationsdatum:
28 Jun 2024

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).



Based on the findings of an in vitro skin absorption study, percutaneous absorption is expected. As indium is genotoxic and a safe exposure limit could not be derived, indium and its inorganic compounds have been designated with an “H”.

The available studies do not provide clear evidence of a skin sensitizing potential for inorganic indium compounds. There are no data for sensitizing effects on the respiratory tract.

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (2023)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2023)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2023)	Kategorie 3 B
BAT-Wert	–

CAS-Nr.	siehe Tabelle 1
Molmasse	siehe Tabelle 1
Schmelzpunkt	Indium: 157 °C (ECHA 2021 a)
log K _{OW}	Indium: 5,9 bei 22 °C (ECHA 2021 a)
Löslichkeit	siehe Tabelle 1
Herstellung	Für die Herstellung von Indiumzinnoxid (ITO) werden Indiumoxid- und Zinnoxid-Pulver, meist im Massenverhältnis 90:10, gemischt und kalt oder heiß durch isostatisches Pressen oder Sintern verdichtet. ITO kann auch direkt beim Beschichtungsprozess gebildet werden. Durch den Prozess des Sinterns wird eine hohe Dichte an freien Elektronen und Sauerstoffvakanzan in die Indiumoxid-Kristallstruktur eingebracht, was die spezifischen elektronischen Eigenschaften bedingt. Indium fiel hauptsächlich als Nebenprodukt bei der Herstellung von Zink aus Erzen an. Mittlerweile wird jedoch der größte Teil über Recycling gewonnen (Cummings et al. 2019; IARC 2018; NTP 2009; Université catholique de Louvain 2008).

Verwendung

Indiumverbindungen werden aufgrund ihrer außergewöhnlichen optoelektronischen Eigenschaften als transparente Dünnschichtleiter eingesetzt. Der Hauptanteil des Indiums findet als ITO große Verwendung in der Unterhaltungselektronik (Cummings et al. 2019; IARC 2018).

Weitere Verwendung: in Lagern für Autos und Flugzeuge, Lötmitteln und Steuerstäben von Kernreaktoren, Halbleitern, Transistoren, Glasfarben, zur Temperaturkalibrierung in der Kalorimetrie, zu diagnostischen Zwecken in der Medizin, zur Produktion transparenter leitender Schichten auf Glas- oder Kunststoffplatten, die in elektronischen oder anderen Geräten Verwendung finden, z. B. Touchpanel, Plasmabildschirme, Solarzellen, Fotovoltaik, als Katalysator in der chemischen Synthese, in der Galvanotechnik (Cummings et al. 2019; IARC 2018; NTP 2001, 2009)

Galinstan (eine Legierung aus Gallium, Indium und Zinn, etwa im Verhältnis (Massenprozent) 68,5 : 21,5 : 10) wird als Quecksilbersatz in Thermometern verwendet (Chemie.de 2022). Toxikologische Daten zu dieser Legierung liegen nicht vor.

Tab. 1 Physikalisch-chemische Parameter von in dieser Begründung beschriebenen Indiumverbindungen

Verbindung ^{a)} [CAS-Nummer]	IUPAC-Name, Synonyma	Formel	Molmasse [g/mol]	Wasserlöslichkeit (20 °C)
Indium [7440-74-6]		In	114,82	< 1 mg/l ^{e)} (ECHA 2021 a)
Indiumarsenid [1303-11-3]	Indiganylidynarsan	InAs	189,74	unlöslich (NCBI 2022)
Indiumchlorid [10025-82-8]	Indiumtrichlorid Indium(III)chlorid	InCl ₃	221,17	> 1000 g/l ^{e)} (ECHA 2021 b)
Indiumhydroxid [20661-21-6]	Indiumtrihydroxid Indium(III)hydroxid	In(OH) ₃	165,91	< 1 mg/l ^{e)} (ECHA 2021 c)
Indiumnitrat [13770-61-1]	Indiumtrinitrat	In(NO ₃) ₃	300,73	> 1000 g/l ^{e)} (ECHA 2018 b)
Indiumoxid [1312-43-2]	Diindiumtrioxid Indiums sesquioxid	In ₂ O ₃	277,63	< 1 mg/l ^{e)} (ECHA 2022)
Indiumphosphid [22398-80-7]	Indiganylidynphosphan	InP	145,79	80 µg/l (ECHA 2019)
Indiumsulfat [13464-82-9]	Diindiumtrisulfat	In ₂ (SO ₄) ₃	517,81	ca. 539 g/l (Carl Roth GmbH + Co. KG 2024)
Indiumzinnnoxid [50926-11-9 ^{b)}]		In ₂ O ₃ Sn In ₂ O ₃ :SnO ₂ ^{c)}	264,94 ^{d)}	unlöslich (NTP 2009)
Kupfer-Indium-Diselenid [12018-95-0]	CIS	CuInSe ₂	336,31	pH 7: 0,01 mg/l; pH 4: 0,09 mg/l in PBS (Morgan et al. 1995)
Kupfer-Indium-Gallium-Diselenid [keine CAS-Nr.]	CIGS	CuIn _x Ga _(1-x) Se ₂	variabel	k. A.

^{a)} nur Verbindungen, zu denen in dieser Begründung Daten vorliegen

^{b)} Dies ist die allgemeine CAS-Nummer, die sich auf die Mischung aus Indiumoxid und Zinnoxid (90:10) bezieht; weitere CAS-Nummern werden für spezifische Formulierungen angegeben, z. B. 71243-84-0 für In_{1,69}Sn_{0,15}O_{2,85} (NTP 2009).

^{c)} In der Mischung beträgt der Anteil an Indiumoxid meist 90 %, kann jedoch von 80–95 % variieren (NTP 2009).

^{d)} bezieht sich auf die Mischung 90:10, kann aber variieren, je nach Zusammensetzung

^{e)} OECD-Prüfrichtlinie 105

PBS: phosphatgepufferte physiologische Kochsalzlösung

Zu **Indiumphosphid** liegt eine Begründung aus dem Jahr 2004 vor (Greim 2004).

In dieser Begründung werden Daten zu **Indium** und allen anorganischen Indiumverbindungen bewertet, einschließlich **Indiumphosphid**. Zitierte unveröffentlichte toxikologische Studien von Firmen wurden der Kommission zur Verfügung gestellt.

Sowohl beim Recycling als auch der Produktion von **ITO** sind Beschäftigte meist einer Mischung aus **Indiummetall**, verschiedenen Indiumsalzen, **Indiumoxid**, **Indiumhydroxid** sowie **ITO** in der Luft ausgesetzt (Cummings et al. 2019; IARC 2018).

In dieser Begründung wird der Begriff „**ITO**“ für die gesinterte Form verwendet. Wenn Untersuchungen mit der ungesinterten Mischung durchgeführt wurden, wird entsprechend darauf hingewiesen (ungesintert, **uITO**). Für die Berechnungen, wieviel Indium in der jeweils eingesetzten ITO-Mischung enthalten war, wurde, sofern nicht anders angegeben, die Molmasse der häufigsten Mischung (Gewichtsprozent 90:10) verwendet: 1 mg ITO = $[1 \text{ mg} \times (114,82 \times 2) \times 0,9] / 264,94 = 0,78 \text{ mg Indium}$.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

ITO und **Indiumphosphid** verursachen in Zwei-Jahre-Inhalationsstudien bei B6C3F1-Mäusen und F344-Ratten ab $7 \mu\text{g Indium/m}^3$ bronchoalveoläre Adenome und Karzinome. Ab $24 \mu\text{g Indium/m}^3$ werden Phäochromozytome an der Nebenniere bei männlichen Ratten und hepatozelluläre Adenome und Karzinome bei Mäusen beobachtet. Bei diesen Konzentrationen kommt es in der Lunge von Nagern zu entzündlichen und proliferativen Veränderungen wie chronischer Entzündung, pulmonal-alveolärer Proteinose (PAP, pulmonale Alveolarproteinose) und interstitieller Fibrose. Auch bei gegen Indium exponierten Beschäftigten werden ähnliche lungentoxische Effekte als sogenannte „Indium-Lunge“ beobachtet. **Indiumchlorid** und **Indiumsulfat** verursachen nach wiederholter intratrachealer Gabe chronische entzündliche Lungenveränderungen und Lungenfibrose beim Nager, jedoch keine PAP. Indiumverbindungen führen bei Mäusen und Ratten nach oraler und intratrachealer Gabe zu Toxizität an Nieren, Leber und Milz.

Indiumchlorid verursacht schwere Verätzungen der Haut. **Indiumnitrat** wirkt reizend am Auge, aber nicht reizend an der Haut. **Indium**, **Indiumoxid** und **Indiumhydroxid** zeigen keine reizende Wirkung an Haut oder Auge.

Indiumphosphid verursacht bei Ratten nach chronischer Exposition oxidative DNA-Schäden in der Lunge. **Indiumphosphid** und **Indiumchlorid** induzieren Mikronuklei im Knochenmark und im Blut von Mäusen nach inhalativer und intraperitonealer Gabe, **ITO** und **Indiumchlorid** im Knochenmark und der Lunge von Ratten nach pharyngealer und endotrachealer Gabe. Verschiedene Indiumverbindungen führen in vitro zu (nitrativen) DNA-Schäden und Klastogenität. Aus Langzeitstudien in vivo ergibt sich kein Hinweis auf eine spezifische mutagene Wirkung von Indiumverbindungen.

Anorganische Indiumverbindungen werden oral, inhalativ und dermal nur in sehr geringen Mengen aufgenommen, im Körper verteilt und können in verschiedenen Organen akkumulieren.

Indium ist plazentagängig. Das gut lösliche **Indiumchlorid** führt nach oraler Gabe ab $100 \text{ mg/kg KG und Tag}$ ($52 \text{ mg Indium/kg KG und Tag}$) zu entwicklungstoxischen Effekten bei Mäusen, Kaninchen und Ratten, insbesondere auch zu teratogenen Effekten bei Ratten und Kaninchen.

Eine sensibilisierende Wirkung von Indiumverbindungen an der Haut lässt sich mit der vorhandenen Literatur nicht eindeutig belegen. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Befunde vor.

2 Wirkungsmechanismus

Die Toxizität von Indium und seinen anorganischen Verbindungen wird auf das gelöste Indiumion zurückgeführt und ist abhängig von der Löslichkeit der entsprechenden Verbindung und der Art der Applikation (ECHA 2021 a; Gwinn et al. 2013, 2015; Huaux et al. 2018; Nakano et al. 2015; NTP 2001, 2009; Tabei et al. 2018).

2.1 Lungentoxizität und -kanzerogenität

2.1.1 Pulmonal-alveoläre Proteinose (PAP) und Fibrose

PAP ist eine seltene Lungenkrankheit, die durch alveoläre und interstitielle Akkumulation von PAS (Periodic acid Schiff)-positivem phosphoproteinartigem Material in den Lungenalveolen charakterisiert ist und zu Lungenversagen führen kann. Als Hauptkomponenten des PAS-positiven Materials wurden die Surfactant-Proteine A und D bei Patienten identifiziert. Die Ätiologie ist nicht vollständig bekannt, jedoch wird eine Störung der Akkumulation oder Aktivität von Makrophagen vermutet, die für die alveoläre Clearance und Homöostase essentiell sind. Die idiopathische PAP ist für 90 % der Fälle beim Menschen verantwortlich und hauptsächlich durch Autoantikörper gegen Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) charakterisiert. Auch bei den kongenitalen Formen sind hereditäre Mutationen im Gen für den GM-CSF-Rezeptor und das Surfactant-Protein B hauptverantwortlich. Resultierend ist ein gestörter Surfactant-Stoffwechsel, der die Phagozytosefähigkeit der Alveolarmakrophagen beeinträchtigt (Bomhard 2017; Huaux et al. 2018; Seymour und Presneill 2002).

Nach Indium-Exposition sind bei Beschäftigten Fälle von PAP durch eine positive PAS-Reaktion in der Lungenbiopsie diagnostiziert worden, von denen zwei anschließend eine Fibrose entwickelten. Dabei wurden sowohl Fälle mit (Cummings et al. 2010) als auch ohne (Masuko et al. 2011) Auftreten von Autoantikörpern gegen GM-CSF beschrieben. Bei weiteren Fällen der sogenannten „Indium-Lunge“ kam es zu histopathologischen Veränderungen, welche typisch für PAP sind, wie intra-alveoläre Exsudate. Ein progressiver Krankheitsverlauf von PAP zu Fibrose wird deshalb postuliert (Cummings et al. 2012). Aufgrund der Seltenheit ist der Einfluss der PAP auf die Entstehung von Lungentumoren nicht abschätzbar (Su et al. 2007).

In Tierversuchen mit Nagern wurde PAP durch verschiedene nano- und mikroskalige Partikel von **Indiumphosphid** (Greim 2004), **Indiumoxid** (Jeong et al. 2016; Lim et al. 2014; Nagano et al. 2011 a, b) und **ITO** (Guan et al. 2022; Jeong et al. 2016; Kirby et al. 2009; Liu et al. 2022 a; Nagano et al. 2011 a, b, c) induziert. In einer vergleichenden Studie mit nanoskaligen Partikeln an Ratten wurde gezeigt, dass **ITO** im Gegensatz zu Siliciumdioxid-Partikeln eine PAP auslösen kann (Guan et al. 2022). Auch wenn Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen Nager und Mensch beschrieben sind, wird postuliert, dass die beobachtete PAP im Tierexperiment als humanrelevant anzusehen ist (Bomhard 2017).

2.1.2 Wirkung auf Makrophagen

In Makrophagen *in vitro* waren mikroskaliges **ITO** sowie **Indiumoxid** und auch die ungesinterte Mischung aus Indium- und Zinnoxid (**uITO**) zytotoxisch (gemessen via Laktatdehydrogenase (LDH)-Freisetzung), jedoch nicht in Lungenepithelzellen. Letztere zeigten keine gute Aufnahme von ITO-Partikeln. Bezogen auf die Oberfläche war ITO (0,74 m²/g) für Makrophagen etwa fünfmal so zytotoxisch wie Siliciumdioxid-Partikel (3,5 m²/g) (Lison et al. 2009).

Mikroskalige **Indiumphosphid**- und **uITO**-Partikel (Partikeldurchmesser etwa 0,5 µm für ITO, 1,5 µm für Indiumphosphid) wurden von Makrophagen (RAW-Zellen) und Lungenepithelzellen (LA-4) phagozytiert, waren jedoch für RAW-Zellen zytotoxischer (gemessen als Zellviabilität mittels 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) und Zellpermeabilität mittels LDH). Die Blockierung der Partikelphagozytose oder der phagolysosomalen Ansäuerung verringerte jeweils die Zytotoxizität. Auch die zelluläre Freisetzung von Indiumionen wurde durch eine Störung der Phagozytose verhindert. Unterschiede in der Wirkstärke zwischen ITO und Indiumphosphid wurden nicht beobachtet (Gwinn et al. 2013).

Bei gleicher Partikelgröße (ca. 1,5 µm) zeigten **Indiumphosphid**-Partikel *in vitro* sowohl stärkere Zytotoxizität als auch Partikelsolubilisierung in Makrophagen im Vergleich zu **ITO**-Partikeln. Lösliches **Indiumchlorid** war bei gleicher Indiumkonzentration zytotoxischer als Indiumphosphid für Makrophagen und Lungenepithelzellen. Auch *in vivo* induzierten Indiumphosphid-Partikel nach 14- oder 28-tägiger oropharyngealer Exposition in der bronchoalveolären und pleuralen Lavageflüssigkeit von B6C3F1-Mäusen einen stärkeren Lungenschaden mit neutrophiler Inflammation und pleuraler Effusion von Leukozyten als ITO (siehe [Abschnitt 5.1](#)) (Gwinn et al. 2015). Die Autoren sehen die Aufnahme von partikulären Indiumverbindungen und Solubilisierung über phagolysosomale Ansäuerung

mit Freisetzung des Indiumions als Voraussetzung für die Toxizität von Indiumverbindungen (Gwinn 2015; Gwinn et al. 2013, 2015). Verschiedene mikroskalige **ITO**-Partikel aktivieren „nuclear factor kappa B“ (NFκB), jedoch führte besonders gesintertes ITO zu einer Induktion inflammatorischer Zytokine wie Interleukin (IL)-1β, IL-6, IL-8 und Tumornekrosefaktor alpha (TNFα) in Mäuse-Makrophagen und humanen Lungenepithelzellen. ITO beeinträchtigte ebenfalls die phagozytäre Aufnahme von *E. coli* durch Makrophagen (Badding et al. 2015).

Makrophagen aus Rattenlungen, die gegen **ITO** oder Indium-enthaltenden Staub (Ventilationsstaub (VD), der bei der Rückgewinnung von Indium aus Produktionsabfällen und gebrauchten Platten entsteht) aus einem ITO-fertigenden Betrieb exponiert wurden, zeigten bei Ex-vivo-Kultivierung eine gestörte Phagozytosefähigkeit von *E. coli*. Da Makrophagen auch für den Abbau von Surfactant zuständig sind, könnte diese beobachtete veränderte Funktion auch zu der Surfactant-Erhöhung führen (Badding et al. 2016).

Da die Freisetzung von IL-1β über eine Aktivierung des „Nucleotide-binding oligomerization domain-like Receptor Pyrin domain-containing 3“ (NLRP3)-Inflammasoms verlaufen kann, wurde der Effekt von Indium-enthaltenden Partikeln auf diesen Vorgang untersucht. Die Bildung des NLRP3-Inflammasoms führt zur Caspase-1-abhängigen Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine IL-1β und IL-18 sowie zum Gasdermin-D-vermittelten pyroptotischen Zelltod. Pyroptose ist ein proinflammatorischer und lytischer Zelltod, dessen Mechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Eine NLRP3-Induktion in vitro konnte durch mikroskaliges **ITO**, jedoch nur zusammen mit Endotoxin, gezeigt werden. Diese parallele Exposition ist praxisrelevant, da bei Kühlschmierstoffen in der metallverarbeitenden Industrie eine Kontamination mit gram-negativen Bakterien vorliegen kann (Badding et al. 2015).

In einer weiteren In-vitro-Studie mit Makrophagen wurde jedoch gezeigt, dass auch **ITO**-Nanopartikel ohne Endotoxin das NLRP3-Inflammasom induzieren können, was über eine ASC-Caspase-1-Aktivierung zu Pyroptose führt. Die Aktivierung der Caspase 1 resultiert jedoch durch eine noch unbekannte Endonuklease auch in DNA-Fragmentierung. An einem Mausmodell für Peritonitis führte die Hemmung des NLRP3-Inflammasoms zu verminderter Neutrophilenaggregation nach Gabe von nanoskaligem ITO (Naji et al. 2016).

An Mäusen wurde die jeweilige Rolle der alveolären (AM) und rekrutierten interstitiellen (IM) Makrophagen, die gemeinsam zur Entwicklung von PAP beitragen, untersucht. Die Autoren postulieren den folgenden Wirkungsmechanismus: Der für die Phagozytose wichtige Scavenger-Rezeptor wird hauptsächlich von IM und nicht von AM exprimiert. Im Gegensatz dazu ist der Transferrin-Rezeptor (TfR) vor allem bei AM zu finden. Die Autoren postulieren, dass **ITO**-Partikel vorzugsweise von IM phagozytiert und in Phagolysosomen gelöst werden, was zu zellulärer Freisetzung von In^{3+} führt. Die IM in der Lunge können im Gegensatz zu AM durch die Rekrutierung und Differenzierung zirkulierender Monozyten wieder regeneriert werden. Die freigesetzten Indiumionen binden extrazellulär an Transferrin und können nun von AM über den TfR aufgenommen werden. Da die AM ihre Population durch autokrine IL-1α-Stimulation selbst regulieren, kommt es selektiv zu einem zytotoxischen Effekt und resultierender Depletion der AM. Diese Depletion bedingt die gestörte Clearance von Partikeln, Surfactant, Lipiden und Proteinen aus der Lunge und kann somit in PAP resultieren (Huaux et al. 2018).

Nanopartikuläres **ITO** verursachte nicht direkt, aber über die Aktivierung von THP1-Makrophagen, eine epithelial-mesenchymale Transition (EMT) in A549-Zellen. Durch EMT verlieren Epithelzellen ihre Zellpolarität und Zelladhäsionskapazität und werden dadurch zur Migration und Invasion befähigt, was in Lungenfibrose und -krebs resultieren kann. Obwohl die mit ITO stimulierten Makrophagen verschiedene Cytokine wie IL-1α, IL-1β, IL-8 freisetzen, ist IL-1β, welches über Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms gebildet wird, ausschlaggebend für die EMT. Hinweise für diese ITO-induzierte IL-1β-vermittelte Induktion von EMT wurden auch in weiteren humanen (primären) Lungenepithelzellen beobachtet (Tabei et al. 2022).

Toxizität für Makrophagen und Bildung mutagener DNA-Schäden

Die Aktivierung der NLRP3-Caspase-1-Kaskade resultiert in der Aktivierung von IL-1β, das wiederum die induzierbare Stickstoff-Synthase (iNOS) induzieren kann. Stickstoffmonoxid (NO), dessen Bildung von iNOS katalysiert wird, kann entweder direkt auf Pathogene wirken oder mit Superoxidanionen, deren Entstehung auch von iNOS katalysiert werden kann, das hochreaktive Peroxynitrit ($ONOO^-$) bilden (Lechner et al. 2005; Lee et al. 2019). Peroxynitrit

kann mit Makromolekülen wie der DNA reagieren. In vitro wurde gezeigt, dass sowohl indiumhaltige Partikel (**ITO**, **Indiumoxid**) als auch lösliches **Indiumchlorid** ähnliche Konzentrationen an 8-Nitroguanin (8-NitroG) im Nukleus humaner Lungenepithelzellen in vitro bildeten und dass dies über eine Beteiligung von NFκB und iNOS bzw. den HMGB1-RAGE-TLR9-Signalweg (high-mobility group box-1, receptor for advanced glycation end products (RAGE), Toll-like receptor 9) verläuft (Ahmed et al. 2020). Eine Induktion der iNOS und die Bildung von 8-NitroG wurde ebenfalls in vitro in Mäuse-Makrophagen durch nanoskalige **Indiumoxid**-Partikel nachgewiesen (Afroz et al. 2018). Sowohl iNOS als auch die potentiell mutagene DNA-Läsion 8-Oxo-2'-desoxyguanosin (8-Oxo-dG) war im Lungengewebe von Ratten induziert, die inhalativ gegen mikroskaliges **Indiumphosphid** exponiert waren (Gottschling et al. 2001).

Die glykosidische Bindung in 8-Nitro-2'-desoxyguanosin (8-Nitro-dG) ist labil und kann über Depurinierungen (Abspaltung von 8-NitroG) zu abasischen Stellen in der DNA und letztendlich zu G:C → T:A-Transversionen führen. Auch Fehlcodierungen mit Desoxyadenosin sind für 8-Nitro-dG beschrieben, welche dieselbe Art der Punktmutation bedingen (Dick et al. 2017; Ohshima et al. 2003).

Ebenfalls gibt es mechanistische Hinweise, dass die Aktivierung des IL-1β-Signalwegs bei der malignen Transformation von durch Mutationen initiierten Lungenzellen für die Entstehung von Lungentumoren eine Rolle spielt (Hill et al. 2023).

2.1.3 Fazit

Verschiedene Studien deuten auf Makrophagen als spezifisches zelluläres Ziel der Lungentoxizität durch Indium hin. Phagozytose, und damit die Freisetzung von Indium aus Indiumverbindungen, ist ein essentieller Schritt für die zytotoxische Aktivität (Gwinn 2015; Gwinn et al. 2013, 2015; Huaux et al. 2018; Jeong et al. 2016; Lison et al. 2009; Tabei et al. 2018). Nach phagozytischer Aufnahme wird Indium in Phagolysosomen gelöst, was die NLRP3-Caspase-1-Kaskade aktiviert und den proinflammatorischen Marker IL-1β freisetzt. Dieser Prozess führt in Makrophagen zu Pyroptose, Zytolyse und extrazellulärer Freisetzung von In³⁺, welches für die toxische Wirkung von Indium und seinen anorganischen Verbindungen verantwortlich gemacht wird (Gwinn 2015; Gwinn et al. 2015; Huaux et al. 2018; NTP 2009; Tabei et al. 2018). Der Zelltod der Makrophagen kann zur Bildung von reaktiven Stickstoff- und Sauerstoffspezies führen, die potentiell mutagene DNA-Basenschäden verursachen können. Zusätzlich zu dieser potentiell initiiierenden Wirkung wurde auch eine promovierende Wirkung in Form einer gesteigerten Migrationsfähigkeit von humanen Lungenzellen in vitro durch Indiumverbindungen nachgewiesen.

2.2 Oxidativer Stress

Folgende Untersuchungen liefern Hinweise, dass Exposition gegen Indiumverbindungen oxidativen Stress induziert:

Mensch: Nach Einführung spezieller Atemschutzmasken waren bei Beschäftigten in der **ITO**-Fabrikation sowohl die Indiumkonzentration als auch Malondialdehyd (MDA) und Glutathion-S-Transferase (GST) als Marker für oxidativen Stress im Serum im Vergleich zu den Werten vor der Einführung statistisch signifikant reduziert (Liu et al. 2016). In zwei weiteren Kollektiven an Beschäftigten, die gegen **ITO** exponiert waren, waren der Biomarker für oxidative DNA-Basenschäden 8-Oxo-dG sowie 8-Isoprostan im Vergleich zu Kontrollen statistisch signifikant erhöht (Liou et al. 2017; Liu et al. 2012; siehe [Abschnitt 4.6](#)).

Tier: In den Lungen von Ratten war nach dreimonatiger Inhalation von 0,03 mg **Indiumphosphid**/m³ in Lungenmakrophagen die Expression der iNOS und der Cyclooxygenase Typ 2 (COX2) erhöht. Nach zweijähriger Exposition fanden sich zusätzlich in Plattenepithelzysten, atypischen Hyperplasien und Karzinomen eine erhöhte Expression der GST sowie vermehrt 8-Oxo-dG (Gottschling et al. 2001).

In der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) männlicher Ratten, die zweimal wöchentlich entweder 84 Tage lang 6 mg/kg KG und Tag oder zwölf Wochen lang 1,2; 3 oder 6 mg nanoskaliges **ITO**/kg KG und Tag mittels intratrachealer Instillation erhielten, waren die Marker für oxidativen Stress wie Superoxiddismutase (SOD), totale antioxidative Kapazität (T-AOC) und MDA statistisch signifikant erhöht, sowie im Serum Katalase (CAT), SOD, MDA und Glutathionperoxidase (GPX) (Liu et al. 2022 b). Die Vorbehandlung mit dem Radikalfänger N-Acetylcystein

(NAC) führte bei Ratten, die anschließend zwölf Wochen lang 6 mg/kg KG und Tag nanoskaliges ITO zweimal pro Woche intratracheal erhielten, in der Lunge zu verminderten Spiegeln an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), proinflammatorischen Interleukinen, MDA und geringeren Gewebeschäden. Immunhistochemisch wurde gezeigt, dass nanoskaliges ITO den NFκB-Signalweg induziert (Liu et al. 2022 c).

Marker für oxidativen Stress (*Ptgs2* (Prostaglandin-Endoperoxid Synthase 2), *Sod2* und *Gpx1*) waren in der Lunge männlicher Mäuse nach achtwöchiger intratrachealer Gabe von **Indiumoxid** erhöht (Noguchi et al. 2016; siehe Abschnitt 2.3).

Achtwöchige endotracheale Injektion von 0; 0,065; 0,65 oder 1,3 mg **Indiumchlorid**/kg KG und Tag, zweimal pro Woche, führte bei männlichen SPF-Wistar-Ratten zu einer dosisabhängigen Induktion von Mikronuklei im Knochenmark ab der niedrigsten Konzentration und der Induktion von oxidativem Stress in der Lunge in Form eines Anstiegs von MDA und einer Reduktion der SOD-Aktivität ab der mittleren Konzentration (Shi et al. 2016).

Siebenmalige intraperitoneale Gabe innerhalb von zwei Wochen von je 4 mg **Indiumnitrat**/kg KG führte bei männlichen Albino-Wistar-Ratten in den Hoden zu erhöhten Markern für oxidativen Stress wie MDA, Carbonylproteine, Thiolgruppen und Glutathion (Maghraoui et al. 2014).

In vitro: In vitro generierten ITO-Partikel Radikale über eine Fenton-ähnliche Reaktion (Hydroxyl- und Perhydroxylradikale) in stärkerem Ausmaß als die Einzelkomponenten **Indiumoxid** und Zinnoxid oder **uITO**. Nur ITO war zusätzlich zur Spaltung der C–H-Bindung in Ameisensäure fähig und dadurch zur Bildung von Formiat-Radikalen (COO⁻) (Lison et al. 2009).

Erhöhte Werte an ROS wurden in Mäuse-Makrophagen nach Behandlung mit **Indiumchlorid** beobachtet (Tsai et al. 2020). Intrazelluläre ROS-Spiegel und die mRNA-Expression der Marker für oxidativen Stress, Hämoxygenase-1 (*HMOX-1*) und Metallothionein IIA, sowie IL-8 waren nach Behandlung mit nanoskaligem ITO in humanen A549-Lungenzellen induziert. Einhergehend mit höheren intrazellulären Indiumkonzentrationen waren die Effekte ausgeprägter nach Behandlung mit nanoskaligem ITO im Vergleich zu gelöstem **Indiumchlorid** (Tabei et al. 2015, 2016). Intrazellulär lagen die nanoskaligen ITO-Partikel in Lysosom-ähnlichen Strukturen vor (Tabei et al. 2016). In A549-Zellen gingen beobachtete DNA-schädigende Effekte von ITO-Nanopartikeln einher mit einer Glutathion-Depletion und ROS-, SOD- und MDA-Induktion (Alkahtane 2015). In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass die durch nanoskalige ITO-Partikel induzierten DNA-Schäden im Comet-Assay in A549-Lungenzellen nicht ausschließlich auf ROS zurückzuführen sind, da Co-Inkubation mit einem ROS-Inhibitor zwar zu einer statistisch signifikanten Reduktion an ROS und HMOX-1-Expression, jedoch nicht zu einer Verringerung der DNA-Schäden oder Zytotoxizität führte. Wurde hingegen der lysosomale Verdau gehemmt, reduzierte dies sowohl die Freisetzung von Indium-Metallionen als auch die gemessenen DNA-Schäden (Tabei et al. 2018). Auch mikroskalige Partikel aus einer ITO-Produktionsanlage induzierten ROS. Die Bildung kurzlebiger freier Hydroxylradikale wurde stärker durch **uITO** als durch ITO induziert, bei der Induktion von Zytotoxizität verhielt es sich umgekehrt. Die Autoren schlussfolgern, dass zwei verschiedene Mechanismen der Toxizität vorliegen könnten (Olgun et al. 2017). In V79-Zellen in vitro war die Induktion von Mikronuklei durch **Indiumchlorid** abhängig von der ROS-Bildung (Lin et al. 2013).

Im Gegensatz dazu konnte in Mäuse-Makrophagen und Lungenepithelzellen durch mikroskalige Indiumverbindungen, entnommen an acht verschiedenen Verarbeitungsstationen der ITO-Produktion, nur eine geringfügig erhöhte ROS-Bildung nachgewiesen werden, die mit der Herauslösung von Indiumionen aus den Partikeln assoziiert war. Die Autoren gehen deshalb nicht davon aus, dass die „Indium-Lunge“ auf eine exzessive ROS-Produktion zurückzuführen ist. Die Partikel waren zytotoxisch in beiden Zellarten, induzierten Apoptose jedoch nur in Makrophagen. Untersucht wurden die Ausgangssubstanzen **Indiumhydroxid**, **Indiumoxid**, Zinnoxid, **ITO** und **uITO**, die beim Herstellungsprozess entnommen wurden sowie eine Mischung aus gesintertem und ungesintertem ITO (**suITO**), Ventilationsstaub (VD) und Nebenerzeugnisse des Recyclingprozesses (RB) (Badding et al. 2014).

Fazit: Die Induktion reaktiver Sauerstoffspezies oder von Biomarkern für oxidativen Stress durch verschiedene Indiumverbindungen beim Menschen, in (prä)kanzerogenen Läsionen beim Tier sowie in In-vitro-Systemen liefern einen Hinweis auf eine mögliche Beteiligung von oxidativem Stress an der kanzerogenen Wirkung.

2.3 Genexpressionsanalysen

Männliche C57BL/6-Mäuse wurden acht Wochen lang, zweimal wöchentlich, intratracheal mit 10 mg nanoskaligem **Indiumoxid**/kg KG und Tag behandelt. Vier Wochen nach der letzten Gabe wurde in den Lungen eine PAP histopathologisch durch Akkumulation von PAS-positivem Sediment in den Alveoli nachgewiesen, jedoch keine Cholesterinspalten oder interstitielle Fibrose. Eine Genexpressionsanalyse des rechten Lungenflügelgewebes zeigte bei den exponierten Tieren insgesamt 3730 statistisch signifikant veränderte Gene im Vergleich zu den Geweben in den Kontrolltieren. Betroffen waren auch Gene, die mit PAP und Fibrose, aber auch Inflammation und oxidativem Stress assoziiert sind. Bezüglich PAP-assoziiierter Gene war eine Induktion von *Csf2* (auch als GM-CSF bekannt) sowie den entsprechenden Rezeptoren für CSF2 bzw. den „downstream“-Zielgenen *Spi1* (PU.1), *Cd14*, *Cd180* (RP105) und *Irak3* (Interleukin-1 receptor-associated kinase 3) festgestellt worden. Als Markergene für Fibrose zeigten *Muc1* (Mucin 1), *Sftpa1* und *Sftpd* (surfactant protein A 1 und -D), *Tgfb1* (transforming growth factor beta 1), *Colla1* und *Colla2* (Collagen type I A1/2), *Col3a1* (Collagen type III A1), *Timp1* (tissue inhibitor of metalloproteinase 1), *S100a4* (S100 Calcium binding protein A4) und *Vim* (Vimentin) eine Induktion und *Smad6*, *Smad7*, *Tjp1* (tight junction protein 1) und *Cdh2* (N-cadherin) eine Reduktion. Auch die Expression von Genen, die bei inflammatorischen Vorgängen eine Rolle spielen wie die Cytokine *Il-1 β* , *Il-6* und *Tnfa* und die Chemokine *Ccl4*, *Cxcl10* war induziert. Die Marker für oxidativen Stress *Ptgs2*, *Sod2* und *Gpx1* waren ebenfalls statistisch signifikant erhöht (Noguchi et al. 2016).

2.4 Phäochromozytome

In einer zweijährigen Inhalationsstudie mit **Indiumphosphid** traten bei weiblichen und männlichen Ratten Phäochromozytome in der Nebenniere auf (NTP 2001, Abschnitt 5.7). Mit einer Inzidenz von 1:100 000, wovon etwa 10 % maligne sind, stellen sie seltene Tumoren beim Menschen dar. Geschlechtsunterschiede sind beim Menschen nicht bekannt. Bis zu 30 % sind auf vererbare Mutationen zurückzuführen; ein bekanntes Gen hierfür ist der Tumorsuppressor von-Hippel-Lindau (VHL), der den Abbau von Hypoxie-induzierbaren-Faktoren (HIF) wie HIF1 α vermittelt (Hartwig 2010). Im Gegensatz zum Menschen treten Phäochromozytome bei Ratten, besonders bei männlichen Tieren, relativ häufig spontan auf. In der Kanzerogenitätsstudie zu Indiumphosphid (NTP 2001) betrug die Spontaninzidenz von Phäochromozytomen bei männlichen F344-Ratten 20 % und lag damit fünffach so hoch wie bei weiblichen Ratten (4 %). Dieses Verhältnis entspricht dem der historischen Kontrollen dieses Zeitraums (Hartwig 2010; Haseman et al. 2003). Die beobachteten Phäochromozytome treten bei Ratten in Kanzerogenitätsstudien, wie auch für Indiumphosphid gezeigt, häufig im Zusammenhang mit Lungentumoren sowie chronischen Lungenläsionen auf. Eine Reevaluierung der NTP-Kanzerogenitätsstudie zeigt eine Assoziation zwischen diesen Effekten und lässt auf einen möglichen Zusammenhang zwischen ausgeprägten hypoxischen Bedingungen und der Bildung von Phäochromozytomen schließen. Chronische pulmonale Läsionen, insbesondere Fibrose und pulmonale Inflammation, können zu einer Beeinträchtigung des Gasaustauschs führen, was häufig in einer Hypoxämie (Hypoxie) resultiert, welche wiederum die Sekretion von Katecholaminen aus der Nebenniere induziert. Diese chronische endokrine Hyperaktivität kann zu Hyperplasie und Neoplasien führen. Hinweise auf einen genotoxischen Entstehungsmechanismus sind für Phäochromozytome nicht bekannt (Hartwig 2010; Ozaki et al. 2002).

Fazit: Die Phäochromozytome in der NTP-Inhalationsstudie mit **Indiumphosphid** bei Ratten sind als wahrscheinlich sekundärer Effekt der Lungentoxizität zu bewerten.

2.5 Lebertumore bei B6C3F1-Mäusen

Die hepatozellulären Tumore bei Mäusen nach Langzeitinhalation von **Indiumphosphid** (siehe Abschnitt 5.7) zeigten vermehrt Mutationen in *Cttnb1*, welches für β -Catenin kodiert, und zusätzlich eine Akkumulation von β -Catenin-Protein. Die Autoren schlossen deshalb auf eine Beteiligung des Wnt-Signalweges bei der Tumorigenese (NTP 2001; siehe Abschnitt 5.6). Eine positive Selektion für *Cttnb1*-Mutationen in der Maus-Leber durch Phenobarbital wurde gezeigt, welche über den konstitutiven Androstanrezeptor (CAR) gesteuert wird (Aydinlik et al. 2001). Ob und wenn ja über welchen Mechanismus Indium eine Selektion vermitteln könnte, ist nicht bekannt.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Die Toxikokinetik von Indium und seinen anorganischen Verbindungen hängt entscheidend vom Aufnahmeweg und der Löslichkeit der Verbindungen ab. Nach inhalativer und oraler Exposition, sowie nach intratrachealer Instillation werden Indiumionen langsam gelöst und sind dann systemisch verfügbar. Die Verteilung von Indium erfolgt in die unterschiedlichsten Organe, im Blut liegt Indium gebunden an Transferrin vor. Die Exkretion von ionischem Indium erfolgt hauptsächlich mit dem Urin, die von kolloidalen schwerlöslichen Indiumverbindungen hauptsächlich mit den Faeces (ECHA 2021 a).

3.1 In-vitro-Untersuchungen

Löslichkeit und Bioverfügbarkeit

Die Löslichkeit verschiedener Indium-enthaltender Partikel wurde in künstlicher Lungenflüssigkeit und künstlicher phagolysosomaler Flüssigkeit untersucht. Die untersuchten Indium-enthaltenden Partikel umfassten **Indiumhydroxid**, **Indiumoxid**, **ITO**, **uITO** sowie Mixturen unterschiedlicher Prozessierungsschritte der ITO-Fertigung (**suITO**; Ventilationsstaub, VD; Nebenerzeugnis des Recyclingprozesses, RB) und Zinnoxid. In der künstlichen Lungenflüssigkeit (pH-Wert $7,4 \pm 0,2$) war die Löslichkeit nach sieben Tagen am höchsten für die indiumsalzhaltigen Partikel (VD: $6,96 \pm 2\%$; RB: $7,23 \pm 1,28\%$) gefolgt von Indiumhydroxid und ITO (ca. 1%) und am geringsten für Indiumoxid ($< 0,1\%$). In der phagolysosomalen Flüssigkeit (pH-Wert $4,5 \pm 0,1$) war die kumulative Löslichkeit nach 28 Tagen für Indiumoxid mit $1,87 \pm 0,55\%$, für ITO mit $4,85 \pm 0,19\%$ und für VD mit $15,43 \pm 2,36\%$ deutlich höher als im Vergleich zur Lungenflüssigkeit. Die Löslichkeit verlief in der künstlichen Lungenflüssigkeit für alle Verbindungen biphasisch. Der initialen schnellen Phase von ca. 24–48 Stunden folgte eine langsame Phase über mehrere Tage. Für die initiale schnelle Phase werden Halbwertszeiten zwischen 0,1 und 2,8 Tagen und für die langsame Phase 239 Tage bis 30 Jahre angegeben. In der künstlichen phagolysosomalen Flüssigkeit betragen die Halbwertszeiten in der schnellen Phase 0,1 bis 0,4 und in der langsamen Phase 251 Tage bis ca. 5 Jahre. Unter Verwendung des Human Respiratory Modells der Internationalen Strahlenschutzkommission wurde die Deposition von Indium in der Lunge, die Retention und die biokinetische Clearance ins Blut abgeschätzt. Es ergaben sich drei unterschiedliche Lungen-Clearance-Profile mit abnehmender Clearancerate: Indiumsalze (VD, RB) > Indiumhydroxid und suITO, uITO, ITO > Indiumoxid. Modelliert wurde die Indium-Clearance ($> 99,99\%$ entfernt) aus dem Alveolarbereich nach zweijähriger Exposition gegen alveolengängige Indium-enthaltende Partikel. Die Clearance aus der Lunge wurde ermittelt mit vier, neun und 48 Jahren für Indiumsalze, ITO und Indiumoxid. Indium wäre nach einer 2-jährigen Exposition in Form von VD, ITO und Indiumoxid noch 3,5; 6,5 bzw. 18 Jahre nach Beendigung der Exposition im Blut vorhanden und kann sich somit systemisch in alle Organe im Körper verteilen. Aufgrund der langsamen Clearance aus der Lunge spiegelt die Konzentration im Blut nur sehr eingeschränkt die akute Exposition wieder. Bei einer 40-jährigen Exposition (Lebensarbeitszeit) würde die Clearance aus den Alveolen für Indiumsalze, ITO und Indiumoxid 5, 10 bzw. 60 Jahre dauern, und Indium würde nach Beendigung der Exposition noch 5, 10 bzw. 53 Jahre im Blut vorhanden sein (Stefaniak et al. 2017).

Aus 100 mg CIS/l in PBS lösten sich innerhalb von 48 Stunden bei pH 4 maximal 0,05 % des eingesetzten Indiums. Bei pH 7 lösten sich nur Spuren (Morgan et al. 1995).

Innerhalb von vier Wochen lösten sich aus **Indiumphosphid** bei 37 °C etwas über 200 µg Indium/l in künstlicher Magenflüssigkeit, ca. 0,02 µg Indium/l in künstlicher Lungenflüssigkeit (Gamble) und ca. 0,2 µg Indium/l in Kochsalzlösung (abgeschätzt aus Abbildung). Eingesetzt wurden 100 mg Indiumphosphid/l (79 mg Indium/l) (Kabe et al. 1996).

Die Freisetzung von Indium aus mikroskaligem **ITO** wurde in künstlichen Lösungen, die den oberen und den tiefen Atemtrakt sowie den Magen simulieren sollen, untersucht. Die Konzentrationen an gelöstem Indium stiegen in der Lungenflüssigkeit, die den unteren Atemtrakt mit Bronchiolen und Alveolen simuliert, kontinuierlich an bis zu einem Maximum nach 480 Stunden mit 236 µg Indium/l. In der künstlichen Magenflüssigkeit wurde nur vier Stunden lang

gemessen, wonach das Maximum 3,6 µg Indium/l betrug. In der Simulationsflüssigkeit für den oberen Atemtrakt wurden weniger als 10 µg Indium/l gelöst (Andersen et al. 2017).

Sekundär zitierte Angaben der REACH-Registranten zur Löslichkeit von verschiedenen Indiumverbindungen in künstlichen Körperflüssigkeiten des Menschen finden sich in [Tabelle 2](#). Angaben zu Partikelgrößen sind nicht vorhanden. Eingesetzt wurden pro Testsubstanz jeweils 0,2 g/l für Magen- und 2 g/l für die anderen künstlichen Flüssigkeiten (ECHA 2021 a).

Tab. 2 Löslichkeit von Indium und anorganischen Indiumverbindungen in verschiedenen künstlichen biologischen Flüssigkeiten nach der Testmethode D5517-07 der American Society for Testing and Materials (ECHA 2021 a)

	Löslichkeit (% freigesetztes Indium der eingesetzten Indiummenge)			
	Magen pH 1,5; 2 h	Lysosomal pH 4,5–5; 24–168 h	Interstitiell pH 7,4; 24–168 h	Schweiß pH 6; 24–168 h
InCl ₃	102	91,8–93,2	0–0,0034	0
In(NO) ₃	99	n. g.	0	0
In	9,3	76–91	0	0
In(OH) ₃	5,1	1,6–5,4	0	0
In ₂ O ₃	0,15	0,09–0,55	0	0
In ₂ S ₃	0,45	0,27–0,51	n. g.	0

n. g.: nicht getestet

Im Blut ist ionisches Indium an Transferrin und Albumin gebunden (ECHA 2021 a).

In einer Studie wurde die Lungen clearance verschiedener Indium-enthaltender Partikel und die Verweildauer von Indium im Blut beim Menschen modelliert. Die untersuchten Indium-enthaltenden Partikel umfassten **Indiumhydroxid**, **Indiumoxid**, **ITO**, **uITO** sowie Mixturen unterschiedlicher Prozessierungsschritte der ITO-Fertigung (suITO, VD, RB) und Zinnoxid. Frühere Messungen ergaben, dass die Beschäftigten im Mittel gegen 0,024 bis 0,429 mg ITO/m³ (alveolengängige Fraktion, personenbezogene Messung) exponiert waren. Die In-vitro-Untersuchungen wurden mit RAW 264.7 Makrophagen der Maus und einer bronchialen Epithelzelllinie (Mensch) durchgeführt. Die Partikel-Konzentrationen betragen 50 µg/ml (15 µg/cm²) oder 1 mg/ml. Unter der Annahme einer Oberfläche der menschlichen luftleitenden Atemwege von 2300 cm² wurde eine Lungenbelastung von 34,5 mg bei einer Konzentration von 50 µg/ml berechnet. Diese Lungenbelastung würde nach 3,3 Jahren erreicht werden bei Vernachlässigung der Clearance (Lungenbelastung = alveolengängige Staubkonzentration (geometrischer Mittelwert) × Atemvolumen/Tag × Depositionsfraktion in luftleitenden Atemwegen × Tage; 34,5 mg = 0,1 mg/m³ × 10 m³/Tag × 0,04 × Tage) (Badding et al. 2014).

3.2 Mensch

Die biologische Halbwertszeit von Indium im Serum wurde bei ehemaligen Beschäftigten aus einem Indium-verarbeitenden Betrieb, die vor mindestens drei Jahren die Beschäftigung beendeten, abgeschätzt und betrug im Median 8,09 Jahre. Minimale und maximale Halbwertszeiten wurden mit 5,91 bzw. 13,79 Jahren angegeben. Am Ende der Beschäftigungszeit erfolgte eine Unterteilung der untersuchten Personen anhand ihrer Indium-Serumkonzentration: < 3 ng Indium/ml, 3,1–10,0 ng Indium/ml und > 10 ng Indium/ml. Die korrespondierenden Halbwertszeiten betragen: 5,80; 6,63 und 8,95 Jahre (Amata et al. 2015, siehe [Abschnitt 4.2](#)).

3.3 Tier

3.3.1 Inhalative Aufnahme

Die Resorption von inhalierten ¹¹⁴Indiumoxid-Partikeln (2,5 mg In/m³) durch Ratten wurde auf 3 bis 6 % der Gesamtdosis nach einer einstündigen Applikation und auf etwa 18 % bei einstündigen Expositionen an vier aufeinanderfolgenden Tagen geschätzt (ECHA 2021 a).

Nach 5-tägiger, 14-wöchiger und 2-jähriger inhalativer Exposition lagern sich **Indiumphosphid**-Partikel bei der Ratte und bei der Maus konzentrations- und zeitabhängig ansteigend in der Lunge ab. Nach 14-wöchiger inhalativer Exposition gegen 1 bis 30 mg Indiumphosphid/m³ stieg die Indiumkonzentration im Hodengewebe bis 112 Tage nach Beendigung der Exposition bei den Ratten an (Tabelle 3). Die Clearance-Halbwertszeit in der Lunge nach 22-wöchiger Exposition gegen 0,1 oder 0,3 mg/m³ betrug 144 bzw. 163 Tage bei Mäusen und 262 bzw. 291 Tage bei Ratten. Die Depositionsfraktion lag in allen Expositionsgruppen in einem ähnlichen Bereich (Maus: 4,3 bis 5,1%; Ratte: 5,8 bis 6,6 %). Weitere Daten zur Kinetik bei der Ratte sind in Tabelle 3 und 4 dargestellt (NTP 2001).

Tab. 3 Clearance-Parameter und Deposition in der Lunge nach 5-tägiger und 14-wöchiger inhalativer Exposition bei der männlichen Ratte (n = 3) (NTP 2001)

	Konzentration Indiumphosphid [mg/m ³]					
	0	1	3	10	30	100
µg In/g Lunge						
5 d, 5. Tag	–	13 ± 5	34 ± 7	114 ± 39	180 ± 68	500 ± 69
14 Wo, 96. Tag	–	33 ± 3	60 ± 597,9	191 ± 27	416 ± 62	1080 ± 110
14 Wo, 112. Tag nach Exposition	–	16 ± 0	23 ± 2	63 ± 4	174 ± 10	–
Depositionsrate (µg In/d)	–	1,48	5,31	15,5	35,9	92,1
normalisierte Depositionsrate (µg In/d pro mg InP/m ³)	–	1,51	1,72	1,56	1,2	0,932
µg In/g Blut (96. Tag)	0,003 ± 0,0005	0,020 ± 0,0007	0,043 ± 0,002	0,081 ± 0,004	0,19 ± 0,02	0,47 ± 0,07
µg In/g Serum (96. Tag)	–	0,025 ± 0,001	0,058 ± 0,009	0,121 ± 0,006	0,315 ± 0,021	0,696 ± 0,199
µg In/g Hoden (112. Tag nach Exposition)	–	0,196 ± 0,009	0,43 ± 0,02	0,87 ± 0,09	2,15 ± 0,2	nicht untersucht
Halbwertszeiten (d) Lunge						
5 d Exposition	–	148,97	113,53	97,9	262	107
Während 14 Wo Exposition	–	–	81	82	104	47
Nach 14 Wo Exposition	–	149,2	253,9	214,4	191,7	–

d: Tag; Wo: Woche

Tab. 4 Clearance-Parameter und Deposition in der Lunge nach 2-jähriger inhalativer Exposition bei der männlichen Ratte (NTP 2001)

	Konzentration Indiumphosphid [mg/m ³]		
	0,03	0,1 ^{a)}	0,3 ^{a)}
Halbwertszeit (d) Lunge	2422	262	291
Depositionsrate (µg In/d)	0,099	0,377	0,989
µg In/g Lunge (12 Mo)	12,3 ± 0,43	–	–
ng In/g Serum (12 Mo)	3,4 ± 0,2	–	–
ng In/g Serum (12 Mo nach Exposition)	–	3,2 ± 0,4	14

^{a)} Exposition 22 Wochen

d: Tag; Wo: Woche

Trächtige Ratten wurden vom 4. bis 19. Trächtigkeitstag gegen 0, 1, 10 oder 100 mg **Indiumphosphid**/m³ (Partikelgröße 1,3 µm) exponiert. Dies führte zu einem konzentrations- und zeitabhängigen Anstieg von Indium in der Lunge. Die fötalen Serum-Indiumkonzentrationen entsprachen den maternalen außer am Gestationstag 19, wo sie höher waren. Bestimmt wurden die Indiumkonzentrationen in der Lunge mit Atomemissionsspektrometrie und im Serum mit Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) (Greim 2004; NTP 2001). Indium kann also die Plazenta passieren.

F344-Ratten wurden gegen **ITO** oder **Indiumoxid** zwei Wochen (0,1–100 mg/m³) oder 13 Wochen (0,1; 1 mg/m³; 0,1 mg/m³ 26 Wochen nachbeobachtet) exponiert und Indium in Geweben mit ICP-MS bestimmt. Die Konzentrationen an Indium nahmen in der Lunge nach Exposition sowohl gegen ITO als auch gegen Indiumoxid konzentrations- und zeitabhängig zu. Die Indiumkonzentrationen im Blut wurden nach 13-wöchiger Exposition bestimmt und waren in den ITO-Gruppen deutlich höher als in den Indiumoxid-Gruppen. Am Ende der 26-wöchigen Nachbeobachtungszeit war die Indiumkonzentration nach Exposition gegen 0,1 mg **ITO**/m³ im Blut mit 1,46 ± 0,26 (weibliche Tiere) und 1,04 ± 0,1 µg In/l Blut (männliche Tiere) höher als am Ende der 13-wöchigen Exposition (weibliche Tiere: 1,13 ± 0,32; männliche Tiere: 0,77 ± 0,09 µg In/l Blut). Nach 13-wöchiger Exposition gegen 1 mg **Indiumoxid**/m³ wurde Indium im Blut nachgewiesen (weibliche Tiere: 0,96 ± 0,26; männliche Tiere: 0,76 ± 0,08 µg In/l Blut), nach Exposition gegen 0,1 mg Indiumoxid/m³ war kein Indium detektierbar (Nagano et al. 2011 a).

Nach dreizehnwöchiger inhalativer Exposition gegen 0,1 oder 1 mg **ITO**/m³ wurden in der Lunge von B6C3F1-Mäusen 7,8–11,5 bzw. 74,9–77,4 µg Indium/g Lunge gemessen, nach Exposition gegen **Indiumoxid** bei den gleichen Konzentrationen 8,6–10,1 bzw. 166,6–183,3 µg Indium/g Lunge. Der Indiumgehalt im Blut wurde nur in gepoolten Proben von zehn Tieren bestimmt und war nur nach Exposition gegen 1 mg ITO/m³ mit Konzentrationen von 0,58 bis 0,9 µg In/l Blut quantifizierbar (Nagano et al. 2011 b).

Nach 26-wöchiger inhalativer Exposition gegen 0,1 mg **ITO**/m³ wurden bei F344-Ratten die höchsten Indiumkonzentrationen in der Lunge und im bronchialen assoziierten lymphoiden Gewebe gemessen, und in geringerem Umfang auch in mediastinalen Lymphknoten und in nasalassoziertem lymphoidem Gewebe, gefolgt von Milz, Niere, Leber, Knochenmark und Pankreas. Auch in den Ovarien, Hoden und Nebenhoden wurden geringe Gehalte an Indium festgestellt. Im Gehirn und in den Muskeln waren die Messungen unterhalb der Nachweisgrenze von 0,006 µg/g Gewebe. Die Indiumkonzentration im Blut war bei weiblichen Tieren etwa doppelt so hoch wie bei männlichen (1,6 zu 0,8 µg/l). Nach 2-jähriger Exposition gegen 0,01 oder 0,03 mg ITO/m³ nahm der Gehalt an Indium im Blut konzentrationsabhängig zu. Für die Verteilung von Indium in extrapulmonale Gewebe diskutieren die Autoren drei Möglichkeiten: 1. Im sauren pH der Phagolysosomen der Makrophagen wird Indium aus ITO-Partikeln gelöst und gelangt dann über die Lungenkapillaren ins Blut. 2. Die abgeschluckten Partikel könnten im sauren Magensaft gelöst und Indium anschließend in den Blutkreislauf aufgenommen werden. 3. Inhalierete Partikel gelangen über die mediastinalen Lymphknoten ins retikulohistiozytäre System und von dort in die Milz (Nagano et al. 2011 c).

In einer Vergleichsstudie mit **Indiumoxid** und **ITO** (durchschnittliche Partikelgröße: Indiumoxid: 0,757 µm oder 0,436 µm, ITO: 0,176 µm, massenmedianer aerodynamischer Durchmesser (MMAD): Indiumoxid: 1,09 oder 0,66 µm, ITO: 0,17 µm) wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten inhalativ (nur über die Nase) vier Wochen lang, fünf Tage pro Woche, sechs Stunden pro Tag gegen 1 mg Indium/m³ exponiert. Indium wurde hauptsächlich in der Lunge deponiert. Die Schnelligkeit der Lungenclearance war ansteigend mit der Partikelgröße am langsamsten für ITO, gefolgt vom feineren Indiumoxid, wogegen die größeren Indiumoxid-Partikel am schnellsten entfernt wurden. Die Indiumkonzentration im Blut und in den Organen stieg innerhalb der vier Wochen nach Beendigung der Exposition an. Indium wurde nur nach ITO-Exposition in extrapulmonalem Gewebe (Milz > Leber > Gehirn) nachgewiesen (Lim et al. 2014).

3.3.2 Intratracheale Applikation

Nach einmaliger intratrachealer Applikation von 10 mg **Indiumphosphid**/kg KG wurde bei männlichen F344-Ratten nach 14 Tagen etwa 4 % der Dosis des Indiums im Lungengewebe gefunden. Weniger als 0,36 % der Dosis waren gleichmäßig auf andere Organe wie Leber, Nieren, Milz und Testes verteilt. Der Hauptteil (73 %) wurde mit den Faeces eliminiert (NTP 2001; Greim 2004; Zheng et al. 1994).

Männlichen Wistar-Ratten wurde dreimal innerhalb einer Woche intratracheal je 0; 0,5; 5 oder 50 mg **Kupfer-Indium-Gallium-Diselenid** (CIGS)/kg KG instilliert und die Tiere sofort oder nach einer oder drei Wochen untersucht. Indiumkonzentrationen im Serum waren unter der Bestimmungsgrenze in der 0,5-mg/kg-Gruppe und stiegen in der 5-mg/kg-Gruppe bis eine Woche, in der 50-mg/kg-Gruppe bis drei Wochen nach Beendigung der Gabe kontinuierlich an. Die Indiumkonzentration nahm in der Lunge konzentrationsabhängig zu, ohne dass eine nennenswerte pulmonale Clearance beobachtet wurde (Tanaka et al. 2012).

Wistar-Ratten erhielten intratracheal partikuläres **Indiumhydroxid** (mittlerer Partikeldurchmesser: 40 nm), **Indiumoxid** (0,14 µm) oder **ITO** (0,56 µm) zweimal wöchentlich, zwei Wochen lang. Die Tiere wurden bis zu drei Wochen nachbeobachtet. Die Indiumkonzentration im Blut war in der Indiumhydroxid-Gruppe 70–200-mal höher als in der Indiumoxid- oder ITO-Gruppe. Die Unterschiede der Indiumkonzentrationen zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant. Der Indiumgehalt der Lunge war in der Indiumoxid-Gruppe in der 1. und 3. Woche höher als am direkten Ende der Exposition. Er nahm jedoch von Woche 0 bis 3 sowohl in der Indiumhydroxid- als auch in der ITO-Gruppe ab (Tanaka et al. 2014).

Bei männlichen SD-Ratten, die bis zu 84 Tage lang zweimal pro Woche mittels intratrachealer Instillation gegen bis zu 6 mg nanoskaligem **ITO**/kg KG exponiert waren, zeigte sich eine dosis- und zeitabhängige Akkumulation von Indium in den untersuchten Geweben Lunge, Milz, Leber, Nieren, Hoden und Gehirn (Liu et al. 2022 b). Aufgrund verschiedener Inkongruenzen im Artikel werden die Ergebnisse nicht genauer dargestellt.

Die intratracheale Gabe von nanoskaligen **Indiumoxid**-Partikeln in Dosen von 0; 0,28; 1,4 oder 7 mg Indiumoxid/kg KG zweimal pro Woche, vier Wochen lang, führte bei Wistar-Ratten zu einer dosisabhängigen Akkumulation von Indium in der Lunge, die auch nach acht Wochen Nachbeobachtungszeit nur geringfügig abnahm. Nach aufsteigender Dosisgruppe waren nach acht Wochen 51, 55 bzw. 84 % der gesamten Indiumdosis in der Lunge zu finden. Nach der achtwöchigen Nachbeobachtungszeit wurden nur sehr geringe Indiumkonzentrationen in extrapulmonalen Geweben festgestellt: Herz < Thymus < Milz < Niere < Leber. Die Indiumkonzentrationen im Serum stiegen dosis- und zeitabhängig an. Nach acht Wochen betragen die Werte für die niedrige und die höchste Dosisgruppe $4,5 \pm 1,4$ µg/l bzw. 270 ± 97 µg/l (Chen et al. 2020).

Verschiedene Indium-enthaltende Partikel (**Indiumoxid**, **ITO** und **VD**) aus einer ITO-Produktionsstätte in den USA wurden untersucht. Die Zusammensetzung der Partikel war wie folgt: Indiumoxid war kristallographisch rein. ITO: 44 % Sauerstoff, 19 % Kohlenstoff, 24 % Indium und 2,7 % Zinn; VD: 21 % Sauerstoff, 49 % Kohlenstoff, 12 % Indium und 0 % Zinn (Atom-% an Partikeloberfläche gemessen mittels Röntgenphotoelektronenspektroskopie). Der MMAD betrug $2,7 \pm 2,2$ µm für Indiumoxid, $1,2 \pm 0,8$ µm für ITO und $0,5 \pm 0,3$ µm für VD (Badding et al. 2014). Nach einmaliger intratrachealer Instillation von 1 oder 5 mg Indiumoxid oder ITO/Ratte sowie 0,5 oder 1,0 mg VD/Ratte wurden bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten die Indium-Plasmakonzentrationen unter Verwendung von ICP-MS nach einem, sieben und 90 Tagen bestimmt. Die Indium-Plasmakonzentrationen stiegen für Indiumoxid und ITO zeitabhängig an. Für VD wurden die höchsten Plasmakonzentrationen nach sieben Tagen gemessen und waren nach 90 Tagen nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich zur Kontrolle. Für 1 mg VD wurde nach sieben Tagen eine etwa gleichhohe Konzentration (93,5 µg/l) im Plasma gemessen wie nach 90 Tagen für 5 mg ITO (85,3 µg/l). Die Behandlung mit Indiumoxid führte im Vergleich zu den anderen Fraktionen zu dem geringsten Anstieg von ca. 2 µg/l Plasma in maximal 90 Tagen nach der Gabe von 5 mg (Badding et al. 2016).

Eine achtwöchige intratracheale Gabe von 4 mg **Indiumphosphid**/kg KG oder 3 mg **Indiumarsenid**/kg KG (jeweils 2,4 mg Indium/kg KG) zweimal pro Woche an Syrische Goldhamster führte am letzten Expositionstag zu Indiumwerten im Serum von 3,17 µM bzw. 7,62 µM. In der 88-wöchigen Nachbeobachtungszeit lagen die Indiumwerte im Serum bei Indiumarsenid konstant etwa doppelt so hoch wie bei Indiumphosphid. Indium zeigte eine zweiphasige Clearance

aus dem Serum mit Halbwertszeiten von 6,2 und 60 Wochen für Indiumphosphid sowie 2,5 und 60,8 Wochen für Indiumarsenid (Yamazaki et al. 2000).

Die intratracheale Gabe von 3 oder 6 mg **ITO**/kg KG sowie 2,7 oder 5,4 mg **Indiumoxid** (entspricht jeweils 2,2 bzw. 4,5 mg Indium/kg KG) zweimal pro Woche acht Wochen lang an männliche Syrische Hamster führte zu einer kontinuierlichen Abnahme der Indiumkonzentration in der Lunge von der achten bis zur letzten Nachbeobachtungswoche (Indiumoxid: 40, ITO: 78 Wochen). Die Halbwertszeit in der Lunge betrug 142 bzw. 126 Wochen für die 3- und 6-mg-ITO-Gruppe. Die Indium-Serumkonzentration stieg parallel graduell an und betrug am Ende der Nachbeobachtungszeit $237,4 \pm 127,0$ µg/l bzw. $436,2 \pm 149,3$ µg/l für die beiden ITO-Gruppen nach 78 Wochen und $144,3 \pm 46,2$ bzw. $230,2 \pm 23,3$ µg/l für beide Indiumoxid-Gruppen nach 40 Wochen. Nach 16 und 40 Wochen waren die Indium-Serumkonzentrationen bei den äquimolaren Indium-Expositionsgruppen ähnlich. Die Serumproben direkt am Expositionsende gingen verloren. Auch in der Leber, Niere und Milz stiegen die Indiumkonzentrationen nach Gabe von ITO kontinuierlich an. Der Anteil der Gesamtdosis an Indium, der in diesen Organen akkumulierte, betrug nach 78 Wochen Nachbeobachtung etwa 2 % (Tanaka et al. 2010 a, 2015).

3.3.3 Pharyngeale Aspiration

Nach einmaliger Gabe von 3,6 mg nano- oder mikroskaligem **ITO**/kg KG an männliche C57BL/6-Mäuse konnte nur für die nanoskaligen Partikel Indium im Blut nach 40 Stunden und nach drei Tagen mit einer Konzentration von 0,01 µg Indium/g nachgewiesen werden. Bis 28 Tage nach der Gabe sowohl von nano- als auch mikroskaligem ITO wurden die höchsten Indiumkonzentrationen in der Lunge gemessen und nur geringe Mengen in Herz, Milz, Niere, Gehirn, Hoden und Leber. Im Urin war nur eine sehr geringe Indiumkonzentration nachweisbar (Qu et al. 2021).

Nach einmaliger Gabe von 4,35 mg **Indiumoxid**/kg KG (3,6 mg Indium/kg KG) mittels pharyngealer Aspiration an vier weibliche Wistar-Ratten wurde Indium im Plasma bis zu 120 Tage (1, 4, 7, 15, 30, 60, 90, 120) gemessen. Am ersten Tag nach der Verabreichung erreichte die mittlere Plasmakonzentration ein Maximum von 0,50 µg/l, sank auf 0,13 µg/l am 4. Tag und stieg dann kontinuierlich bis zum 90. Tag auf etwa 0,45 µg/l an und war leicht rückläufig am 120. Tag. Am 120. Tag wurden die höchsten Gewebekonzentrationen in der Lunge gefunden (204,3 µg Indium/g) gefolgt von Milz, Nieren, Leber, Knochen, Herz und Gehirn (Hoet et al. 2012).

Die Elimination von Indium aus der Lunge weiblicher Wistar-Ratten nach einmaliger pharyngealer Aspiration von 2 oder 20 mg **ITO**/Ratte erfolgte in zwei Phasen. Fünfzehn Tage nach der Exposition waren etwa 60 % der 2-mg-Dosis und etwa 40 % der 20-mg-Dosis ausgeschieden. Bis 60 Tage nach der Exposition wurde nur wenig mehr der gegebenen Dosis eliminiert (Université catholique de Louvain 2008).

3.3.4 Orale Aufnahme

Indium und Indiumverbindungen werden oral nur wenig (0,5–< 2 %) aufgenommen (ECHA 2021 a).

Nach einmaliger oraler Gabe von 0, 1000, 3000 oder 5000 mg **Indiumphosphid**/kg KG (Partikelgröße 2,4 µm) wurde bei männlichen ICR-Mäusen innerhalb von 14 Tagen im Serum bis zu 0,125 µg Indium/ml mit Graphitofen-Atomabsorptionsspektrometrie gemessen. In der höchsten Dosisgruppe fanden sich in Leber und Nieren 1 bzw. 4 µg Indium/g. In der Lunge und im Hoden war kein Indium nachweisbar (Greim 2004).

Nach einmaliger oder 14-tägiger oraler Aufnahme von jeweils 10 mg **Indiumphosphid**/kg KG (Partikelgröße 1,73 µm) und bis zu zehn Tagen Nachbeobachtungszeit wurde von männlichen F344-Ratten der Hauptteil des Indiums, gemessen mit ICP-MS, schnell mit den Faeces ausgeschieden. Nach 24 Stunden waren nach Einmalgabe 0,67 % und bei Mehrfachgabe 0,27 % der verabreichten Dosis noch im Gewebe und im Urin zusammen nachweisbar und etwa 0,08 % bzw. 0,23 % wurden innerhalb von zehn Tagen mit dem Urin ausgeschieden (NTP 2001). Indium war 24 Stunden nach Einmalgabe relativ gleichmäßig (11–23 ng/g) verteilt auf die Hauptorgane wie Leber, Nieren, Milz, Muskeln und Hoden und nach 96 Stunden war in diesen Geweben kein Indium mehr nachweisbar. In Knochen, Haut und Fell war Indium noch nach 96 Stunden messbar. Nach Mehrfachgabe war Indium zusätzlich nach 24 Stunden in der Lunge und im Blut nachweisbar (Greim 2004; NTP 2001).

Einmalige Schlundsondengabe von 50, 100, 200 oder 400 mg **Indiumchlorid**/kg KG (26, 52, 104, 208 mg Indium/kg KG; entspricht ca. 6, 12, 24, 48 mg Indium/Ratte) an jeweils drei trächtige SD-Ratten führte nach 24 Stunden sowohl im Blut der Muttertiere als auch der Feten zu einem konzentrationsabhängigen Anstieg an Indium, im Bereich von 51,6 bis 1038,0 µg/l bei den Muttertieren und 17,3 bis 81,3 µg/l bei den Feten. Im Fruchtwasser wurde kein Indium nachgewiesen (Ungváry et al. 2000). Indium kann also auch die Plazenta von Ratten passieren.

In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe erhielten zwölf trächtige Ratten am 20. Tag der Gestation 400 mg **Indiumchlorid**/kg KG mit der Schlundsonde. Nach vier und 24 Stunden wurden bei den Muttertieren 106,5 bzw. 16,5 µg Indium/l Blut gemessen. Im fetalen Blut betrug die Konzentration 10,9 bzw. 8,9 µg Indium/l, somit nahm die Konzentration im fetalen Blut innerhalb von 24 Stunden nicht wesentlich ab. Sowohl bei den Muttertieren als auch in den Feten wurde Indium in den Nieren, der Leber, im Schädel- und Oberschenkelknochen nachgewiesen, wobei die Konzentrationen in den Knochen über die Zeit zunahm (Ungváry et al. 2001).

3.3.5 Dermale Aufnahme

In einer In-vivo-Studie an Mäusen zum Sensibilisierungspotential von nanoskaligem **uITO** (in bis zu 10%iger Suspension) mittels Local Lymph Node Assay (LLNA) mit intakter und beschädigter Haut kam es durch die Exposition auf unverletzter Haut nicht zu systemischer Toxizität oder sichtbaren Entzündungszeichen am Expositionsort. Basierend auf der messbaren Lymphozyten-Proliferation nach dermalen Exposition (in Kombination mit dem Vehikel Dimethylsulfoxid (DMSO)) wurde von den Autoren eine Penetration in die Haut sowohl bei intakter als auch bei beschädigter Haut abgeleitet. Die EC₃ für uITO (in DMSO) bei Auftrag auf unverletzte Haut berechnete sich zu 4,7% (Brock et al. 2014). Zur Aktivierung der Langerhans-Zellen, welche für die Auslösung einer Immunreaktion notwendig sind, ist eine Penetration mindestens in die epidermalen Schichten (Lokalisation der Langerhans-Zellen) notwendig, sodass eine statistisch signifikante Lymphozyten-Proliferation bei In-vivo-Studien als Biomarker einer intradermalen Exposition angesehen werden kann. Aus dem positiven Testergebnis für den Auftrag von nanoskaligem uITO auf intakte Haut könnte daher eine mindestens epidermale Penetration abgeleitet werden. Allerdings gibt es in der Arbeit von Brock et al. (2014) einige Aspekte, die in diesem Zusammenhang eine Verwertbarkeit einschränken: Eine statistisch signifikante Lymphozyten-Proliferation zeigte sich nur bei Auftrag auf die intakte, nicht jedoch auf beschädigte Haut. Die dermale Exposition erfolgte zudem ausschließlich in Kombination mit dem Vehikel DMSO, welches als starker Penetrationsförderer bekannt ist. Weitere Versuche mit einer intradermalen Applikation (hier in Phosphat-gepufferter Salzlösung) zeigten einerseits keine klare Dosisabhängigkeit des Stimulationsindex, sodass das Ergebnis nicht eindeutig zu bewerten ist. Andererseits wird mittels intradermaler Applikation die größte Barriere der Haut bereits umgangen. Eine Penetration von nanoskaligem uITO in die Epidermis ohne gleichzeitige Anwesenheit des Penetrationsförderers DMSO kann aus den Ergebnissen daher nicht automatisch abgeleitet werden, sondern bleibt unklar.

In einer In-vitro-Untersuchung an gefrorener Schweinehaut mittels Diffusionszellen konnte eine geringe dermale Penetration von radioaktiv-markiertem **Indiumchlorid** (¹¹¹InCl₃) gezeigt werden. Nach Auftrag von 1 ml Indiumchlorid-Lösung (mit 0,3 MBq von ¹¹¹In (19 pg)) auf eine Fläche von 2,54 cm² 24 h Stunden lang, ergab sich ein Pseudo-steady-state-Flux von 0,49% der applizierten Radioaktivität pro Stunde für ¹¹¹In (Bolzinger et al. 2010).

3.4 Fazit

Indium und anorganische Indiumverbindungen zeigen eine mäßige (bis 18%) inhalative und nur schlechte (bis 2%) orale Resorption. Eine geringe dermale Aufnahme von gelöstem Indiumchlorid wurde nachgewiesen.

Nach einem Modell wurde die Clearance aus der Lunge beim Menschen mit vier, neun und 48 Jahren für gut lösliche Indiumsalze, **ITO** und **Indiumoxid** berechnet. Indium ist je nach Art der Partikel noch 3,5–18 Jahre nach Beendigung der Exposition im Serum vorhanden. Bei einer 40-jährigen Exposition (Lebensarbeitszeit) würde die Clearance aus dem alveolär-interstitiellen Kompartiment bei Indiumsalzen, ITO und Indiumoxid 5, 10 bzw. 60 Jahre dauern und Indium wäre nach der Exposition noch 5–53 Jahre im Blut vorhanden (Stefaniak et al. 2017). Die lange Halbwertszeit

im menschlichen Körper wurde durch Untersuchungen bei gegen Indiumoxid- und ITO-exponierten Beschäftigten bestätigt, für die eine Halbwertszeit für Indium im Serum von etwa 6–9 Jahren bestimmt wurde (Amata et al. 2015).

Bei Nagern ist nach inhalativer Gabe oder Applikation in die Lunge auch eine Akkumulation in extrapulmonalen Geweben wie Knochen, Milz, Leber, Nieren, Herz, Gehirn und Testes nachgewiesen.

4 Erfahrungen beim Menschen

Studien zum Biomonitoring, ohne die Bestimmung der äußeren Exposition, sind in der BAT-Begründung (Michalke et al. 2024) beschrieben. Ausführlich dargestellt werden im Folgenden nur die Studien, in denen eine Expositionskonzentration angegeben wurde. Folgende Studien ohne Angabe der Luftkonzentration werden nicht dargestellt: Choi et al. 2015; Hamaguchi et al. 2008; Liu et al. 2012, 2021 a; Mitsuhashi 2020; Nakano et al. 2009, 2014; Nogami et al. 2008; Yang et al. 2021.

4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.2 Wiederholte Exposition

4.2.1 Fallstudien

Im Jahr 2003 wurde in Japan weltweit die erste interstitielle Pneumonie beobachtet, die durch berufliche Exposition gegen ITO verursacht wurde (Homma et al. 2003). Der Patient starb im Jahr 2001 an einem bilateralen Pneumothorax. Bei der histopathologischen Untersuchung der Lunge wurde festgestellt, dass sich zahlreiche feine Partikel in der gesamten Lunge abgelagert hatten. Die Indium-Serumkonzentration betrug 290 µg/l. Nach dem ersten Fallbericht wurde 2005 ein zweiter Fall einer Lungenerkrankung im Zusammenhang mit inhaliertem ITO gemeldet (Homma et al. 2005). Dieser Arbeiter entwickelte nach 4-jähriger beruflicher Exposition gegen ITO eine Lungenfibrose und ein Emphysem. Der Indium-Serumspiegel betrug 51 µg/l. Die Untersuchung der Partikel aus dem Lungengewebe ergab einen 61%igen Anteil an Indium. Nachdem er den Arbeitsplatz mit ITO-Belastung verlassen hatte und in einen anderen Bereich gewechselt war, zeigte er kein weiteres Fortschreiten der Lungenerkrankung. Weitere vier Fälle mit Lungenerkrankungen, hauptsächlich interstitielle Pneumonien, die durch inhaliertes Indiumzinnoxid oder andere Indiumverbindungen verursacht worden waren, wurden berichtet. Die Indium-Serumspiegel betrugen 40–127 µg/l (Tanaka et al. 2010 b). In [Tabelle 5](#) sind weitere Fälle von Lungenerkrankungen nach chronischer Exposition gegen verschiedene Indiumverbindungen dargestellt.

Tab. 5 Fallberichte zu Lungenerkrankungen nach Exposition gegen verschiedene Indiumverbindungen

Fälle	Exposition	Effekte	Literatur
49 Jahre, männlich, nur gelegentlich Atemschutz, beschäftigt an einem Wasserstoff-Ofen (hydrogen furnace operator), Nichtraucher, USA	ITO-Produktion, k. w. A.	nach 9 Monaten: Dyspnoe bei Anstrengung, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Zunahme der Symptome nach mehreren Monaten begleitet von substernalem Brustdruck und trockenem Husten, nach insgesamt 18 Monaten Tätigkeit Einweisung ins Krankenhaus, zentrilobuläre Knoten, Verdickung der intra- und interlobulären Septen, alle Lungenfunktionsparameter deutlich verschlechtert, LDH-Serum: 318 IU/l, Tod im Oktober 2006: PAP	Cummings et al. 2010

Tab. 5 (Fortsetzung)

Fälle	Exposition	Effekte	Literatur
39 Jahre, männlich, nur gelegentlich Atemschutz, Raucher, USA	ITO-Produktion: 16 Monate nach Beginn der Exposition im Plasma kein Indium nachweisbar, nach 23 Monaten: 29,3 µg Indium/g Lunge	nach 6–9 Monaten: trockener Husten, Brustenge, Husten, Halsschmerzen, Übelkeit, Kurzatmigkeit und Schweregefühl in der Brust nach inhalativer Exposition gegen Ammoniumhydroxid an einem anderen Arbeitsplatz (Kugelmühle); nach ca. 6 Monaten: Dyspnoe bei Anstrengung, Zunahme der Infiltrate, granuläres, eosinophiles Material, PAP; nach 23 Monaten: Bildung von Autoimmunantikörpern gegen GM-CSF, GM-CSF: 52,9 µg/ml (normal < 3 µg/ml)	
10 Fälle, USA	verschiedene Indiumverbindungen	Husten n = 9, Dyspnoe n = 6, Sputum-Produktion n = 4, Beschwerden in der Brust n = 3, Pneumothorax n = 2, systemische Symptome (nicht näher erläutert) n = 2, Brustuntersuchungssymptome n = 2, Trommelschlägelfinger n = 3, unterschiedlich ausgeprägte Granulome n = 10, Schaumzellen n = 8, alveoläre Exsudate n = 9, Cholesterinspalten n = 10	Cummings et al. 2012
A 51 Jahre, männlich	Expositionsdauer: 1 Jahr k. w. A.	FVC: 73 %, FEV ₁ : 82 %, FEV ₁ /FVC: 90 %, TLC: 75 %, DLCO: 37 %	
B 40 Jahre, männlich	Expositionsdauer: 2 Jahre < 5 µg In/l Serum	FVC: 77 %, FEV ₁ : 83 %, FEV ₁ /FVC: 87 %, TLC: 66 %, DLCO: 63 %	
C 29 Jahre, männlich	Expositionsdauer: 2 Jahre 152 µg In/l Serum	FVC: 43 %, FEV ₁ : 42 %, FEV ₁ /FVC: 98 %, TLC: k. A., DLCO: 31 %	
D 27 Jahre, männlich	Expositionsdauer: 3 Jahre 290 µg In/l Serum	Fibrose, FVC: k. A., FEV ₁ /FVC: k. A., TLC: k. A., DLCO: k. A.	
E 44 Jahre, männlich	Expositionsdauer: 4 Jahre 65 µg In/l Serum	Fibrose, FVC: 74 %, FEV ₁ : 72 %, FEV ₁ /FVC: 81 %, TLC: 75 %, DLCO: 39 %	
F 30 Jahre, männlich	Expositionsdauer: 4 Jahre 51 µg In/l Serum	Emphysem, FVC: 93 %, FEV ₁ : 73 %, FEV ₁ /FVC: 73 %, TLC: 109 %, DLCO: 89 %	
G 28 Jahre, männlich	Expositionsdauer: 8 Jahre 99 µg In/l Serum	Fibrose, Emphysem, FVC: 95 %, FEV ₁ : 52 %, FEV ₁ /FVC: 49 %, TLC: 117 %, DLCO: 78 %	
H 47 Jahre, männlich	Expositionsdauer: 10 Jahre 92 µg In/l Serum	Fibrose, Emphysem, FVC: 89 %, FEV ₁ : 89 %, FEV ₁ /FVC: 82 %, TLC: k. A., DLCO: k. A.	
I 31 Jahre, männlich	Expositionsdauer: 12 Jahre 40 µg In/l Serum	Fibrose, FVC: 92 %, FEV ₁ : 82 %, FEV ₁ /FVC: 78 %, TLC: 91 %, DLCO: 77 %	
K 39 Jahre, männlich	Expositionsdauer: 2 Jahre 127 µg In/l Serum	Fibrose, Emphysem, FVC: 79 %, FEV ₁ : 76 %, FEV ₁ /FVC: 84 %, TLC: 91 %, DLCO: 95 %	
46 Jahre, männlich, Nichtraucher, Japan	ITO-Exposition, Expositionsdauer: 12 Jahre, 40 µg In/l Serum	Husten, Schleimbildung, „Indium-Lunge“ (interstitielle Pneumonie oder Fibrose), KL-6: 1930 U/ml, 13 Jahre nach Indium-Exposition: Adenokarzinom in der Lunge	Sekine et al. 2021

Tab. 5 (Fortsetzung)

Fälle	Exposition	Effekte	Literatur
Fall A: 37 Jahre, männlich, Raucher (1 Packung pro Tag), Taiwan	personenbezogene Messung: Gesamtstaub: 2016: 1,919 mg/m ³ , A-Fraktion: 0,641 mg/m ³ , 2018: 1,093 mg/m ³ , 0,228 mg/m ³ , PM1: 0,013, PM2.5: 0,362, PM7: 2,383, PM10: 2,818 mg/m ³ , Exposition seit 2001: LCD-Herstellung, Sandstrahler mit Al ₂ O ₃ , Reinigung von ITO-Dünnschichtproduktionsmaschinen, Atenschutz, 149 µg In/l Serum	ab 2017: Dyspnoe, Kurzatmigkeit, 08.2018: FVC: 67 %, FEV ₁ : 51 %, FEV ₁ /FVC: 63 %, Nachkontrollen ab 09.2018: FVC: 70 %, FEV ₁ : 62 %, FEV ₁ /FVC: 74 %, MMEF: 43 %, DLCO: 29 %, subpleurale Honigwabenbildung, Emphysem, Trommelschlägelfinger	Tsao et al. 2021
Fall B: 39 Jahre, männlich, Nichtraucher	Exposition von 2002–2018 wie Fall A, 73,8 µg/l Serum, 13,5 µg/g Kreatinin	nach 2018: Engegefühl in der Brust, Brustschmerzen, trockener Husten, Dyspnoe, FVC: 72 %, FEV ₁ : 70 %, FEV ₁ /FVC: 81,1 %, retikulonoduläre Infiltrationen, milde Fibrose	

DLCO: Diffusionskapazität der Lunge für CO; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen innerhalb 1 Sekunde (Einsekundenkapazität);

FVC: forcierte Vitalkapazität; GM-CSF: granulocyte macrophage colony stimulating factor; KL-6: Krebs von den Lungen-6; LDH:

Laktatdehydrogenase; MMEF: maximaler mittlerer expiratorischer Fluss; PAP: pulmonal-alveoläre Proteinose; TLC: totale Lungenkapazität

4.2.2 Arbeitsplatzstudien

In **Tabelle 6** sind Arbeitsplatzstudien dargestellt, in denen Luftkonzentrationen angegeben wurden. Nach chronischer Exposition gegen unterschiedliche Indiumverbindungen wie **ITO**, **Indiumoxid**, **Indiumchlorid** und **Indiumhydroxid** traten Husten, Atemnot und Engegefühl in der Brust auf. Bei den Beschäftigten wurde eine verminderte Lungenfunktion gemessen, sowie Emphyseme und Fibrosen beobachtet. KL-6 (Krebs von den Lungen-6), Marker für interstitielle Lungenerkrankungen, und SP-D (Surfactantprotein-D) waren erhöht. KL-6 ist ein auf der Oberflächenmembran von Alveolarepithelzellen und Bronchiolarepithelzellen exprimiertes muzinähnliches, hochmolekulares Glykoprotein, das in der Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen bestimmt wird. Surfactantprotein-A (SP-A) und SP-D werden als sensitive Marker für interstitielle Lungenerkrankungen angesehen.

Tab. 6 Arbeitsplatzstudien

Kollektiv	äußere Exposition/Dauer	innere Exposition	Effekte	Anmerkungen	Literatur
108 Beschäftigte, Indium-Werk, exponiert gegen ITO, 38 Beschäftigte (Nicht-Exponierte, Administration), Japan, Querschnittsstudie	stationäre Messungen: Schleifbereich GM: 0,05 mg/m ³ (GSD 3,96), max.: 0,24 mg/m ³ , andere Bereiche: GM: 0,01 (GSD 1,36)–0,05 mg/m ³ (GSD 4,16), max.: 0,36 mg/m ³ , 78 aktuell Exponierte (3,3 Expositionsjahre), 27 früher Exponierte (4,6 Expositionsjahre)	Nicht-Exponierte: GM: 0,3 µg In/1 Serum (GSD 2,6), Exponierte: GM: 7,9 µg In/1 Serum (GSD 4,3)	n = 18: Husten und/oder Sputum, keine Atemnot oder abnorme Atemgeräusche, Radiologie: n = 7: retikulonoduläre Schatten, 4 mit chronischem Husten, n = 23: interstitielle Veränderungen (40% bei Schleifern, 14% andere Tätigkeiten), n = 14: emphysematöse Veränderungen (27% bei Schleifern, 8% andere Tätigkeiten), n = 6: verminderte Lungenfunktionsparameter, n = 40: KL-6 > 500 U/ml, n = 4: Trommelschlagelfinger	Korrelation zwischen log In-S und KL-6, HCRT-Scores, statistisch signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung für In-S und KL-6, interstitielle und emphysematöse Veränderungen, TLC, DLCO, statistisch signifikant mehr Raucher mit KL-6 > 500 U/ml, interstitiellen Veränderungen	Chonan et al. 2007
57 männliche Beschäftigte, ITO-Produktion, 84 Monate, Mai 2002–März 2010, USA	84 personenbezogene, 30 stationäre Messungen, abgeschätzt aus Abb.: n = 37: Gesamtstaub 0,2–1,3 mg/m ³ , A-Fraktion < 20%, n = 38: Gesamt-Indium: 0,1–1 mg/m ³ , n = 30: Gesamt-Zinn: 0,001–0,01 mg/m ³	101 Blutproben von 51 Beschäftigten	Luftkonzentrationen: spirometrische Einschränkungen: „niedrig exponiert“ ^(a) : 10/25 (40%), „hoch exponiert“ ^(b) : 3/9 (33%), FEV ₁ ↓: „niedrig exponiert“: 9/22 (41%), „hoch exponiert“: 1/9 (11%), TLC ↓: „niedrig exponiert“: 3/18 (17%), „hoch exponiert“: 2/8 (25%), DLCO ↓: „niedrig exponiert“: 6/18 (33%), „hoch exponiert“: 1/8 (13%), verändertes Röntgenbild: niedrig exponiert“: 0/16 (0%), „hoch exponiert“: 2/6 (33%), Blutkonzentrationen: spirometrische Einschränkungen: < 5 µg/l: 6/19 (32%), > 5 µg/l: 9/20 (45%) FEV ₁ ↓: < 5 µg/l: 3/16 (19%), > 5 µg/l: 7/19 (37%), TLC ↓: < 5 µg/l: 2/15 (13%), > 5 µg/l: 4/14 (29%), DLCO ↓: < 5 µg/l: 4/15 (27%), > 5 µg/l: 4/14 (29%), verändertes Röntgenbild: < 5 µg/l: 0/10 (0%), > 5 µg/l: 2/16 (13%)	k. A.: Blutkonzentrationen, Luftkonzentrationen nur aus Abb., Zuordnung der Befunde nur nach „hoch“ und „niedrig“ bezüglich Luftkonzentration	Cummings et al. 2013

Tab. 6 (Fortsetzung)

Kollektiv	äußere Exposition/Dauer	innere Exposition	Effekte	Anmerkungen	Literatur
87 Beschäftigte, Alter 44 Jahre (Median), Betriebszugehörigkeit 1,9 Jahre (Median), ITO-Produktion (Indium-Metall, Indiumhydroxid, Indiumsalze (k. w. A.), Indiumoxid, ITO), USA, Querschnittsstudie	A-Fraktion: 0,4–108 µg/m ³ , kumulativ: 0,4–923 µg/m ³ -Jahre, personengebundene oder stationäre Messung, insgesamt 110 Proben von insgesamt 49 Arbeitern, 2 Wo im Juni und September 2012, personenbezogene Messung: Voll- oder Mehrschichtbetrieb (6–22 h), 72% der Messungen > 10 µg/m ³ , 46% > 22 µg/m ³ -Jahre, eine stationäre Messung im Verwaltungsbereich	Median: 1,0 µg/l Plasma, 18 % ≥ 3 µg/l, max.: 37 µg/l	56% ohne Symptome, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung: Keuchen: SMR: 1,6 (95%-KI: 1,0–2,5), Asthma: SMR: 2,7 (95%-KI: 1,4–5,2), 2/70: Fibrose, 4/70 Emphyseme (Raucher) oder frühere Exposition gegen Asbest oder Quarz, bei 58% KL-6 ↑, bei 19% YLK-40 ↑, bei 10% SP-D ↑, bei 3% CRP ↑ Auswertung nach Plasmakonzentration: stat. sign. Effekte bei ≥ 1 µg/l im Vergleich zu < 1 µg/l: Dyspnoe, Keuchen, Asthma, FVC, FEV ₁ , Alveolarvolumen, KL-6, SP-D, auch bei Einteilung in Tertile: < 0,5; 0,5–1,6, > 1,6 µg/l; konzentrationsabhängige Veränderungen von FVC, FEV ₁ , KL-6, SP-D	Kovariaten: Raucherstatus, Beschäftigungsdauer, Alter	Cummings et al. 2014
			Auswertung nach kumulativer Exposition: stat. sign. Veränderungen: ab 22 µg/m ³ -Jahre: bei 46% FEV ₁ ↓, ab 30 µg/m ³ -Jahre: bei 43% FEV ₁ /FVC ↓, ab 63 µg/m ³ -Jahre: bei 36% KL-6 ↑, SP-D ↑, ab 232 µg/m ³ -Jahre: bei 9% FVC ↓, > 240 µg/m ³ -Jahre: bei 8% KL-6 ↑, stat. sign. Assoziation mit kumulativer Exposition: Dyspnoe, Alveolarvolumen, FVC, FEV ₁ , nicht stat. sign.: Husten, Sputum-Produktion, Keuchen, Engegefühl in der Brust, Diffusionskapazität für CO	gute Korrelation zwischen In-Plasma-Konzentration und Luftkonzentration/kumulativer Exposition	Cummings et al. 2016

Tab. 6 (Fortsetzung)

Kollektiv	äußere Exposition/Dauer	innere Exposition	Effekte	Anmerkungen	Literatur
84 männliche Beschäftigte, keine Kontrollgruppe, 2002–2010, Japan, Follow-up von Chonan et al. 2007	aus Abb.: 2001: GM: ca. 0,8 mg/m ³ , kontinuierliche Abnahme auf < 0,1 mg/m ³ bis 2009, ab 2009 < 0,01 mg/m ³ ; Mittelwert: 9,7 ± 4,8 Expositionsjahre	In-S in µg/l: Gruppe 1: < 3,7 Gruppe 2: 3,7–9,9 Gruppe 3: 10–22,4 Gruppe 4: > 22,5 Abnahme von 2002 bis 2010, GM (GSD): Gruppe 1: 1,2 (2,4) auf 0,6 (3,4) Gruppe 2: 6,0 (1,3) auf 4,0 (1,6) stat. sign. Gruppe 3: 16,2 (1,3) auf 8,8 (1,5) stat. sign. Gruppe 4: 46,4 (1,6) auf 27,9 (1,7) stat. sign.	Gruppe 4: 2010 n = 3 Belastungsdyspnoe (2002: 126,76; 98,76; 40,42 µg In/l Serum), emphysematöse, interstitielle Veränderungen, 2002/2004 bis 2010: in allen Gruppen: stat. sign. Abnahme von KL-6 und SP-D, %VC ↑ stat. sign., Gruppen 2–4: FEV ₁ /FVC% ↓ stat. sign., Gruppe 3: %DLCO ↓ stat. sign., %TLC unverändert, Median (Halbwertszeit): 8,09 Jahre (5,91–13,79)	Raucheranteil 2010: 81 % (71,4–90,5)	Amata et al. 2015
141 Beschäftigte, in 11 Indium-Metall verarbeitenden Betrieben, keine Kontrollgruppe, Japan, Querschnittstudie	n = 35 personenbezogene Messungen: alveolengängige Fraktion: Mittelwert 15,93 (< 0,006–510,28) µg/m ³ , n = 25 Schmelzer: Mittelwert: 68,36 ± 178,75 (0,12–510,28; 25% > 10) µg/m ³ , Mittel: 7,5 (4,9–16,1) Jahre	Schmelzer (n = 33): Mittel: 2,2 (0,1–25,4) µg In/l Serum, 3/33 (9,1 %) der Schmelzer: > 3 µg In/l Serum, Löttechniker, Zahntechniker, Klebtechniker u. andere: 0,1–0,9 µg In/l Serum	15,2% der Schmelzer: KL-6 > 500 U/ml, GM: 322 U/ml (GSD 1,7), nicht stat. sign. unterschiedlich: KL-6, Symptome, Lungenfunktionsparameter zu Löttechniker, Zahntechniker, Klebtechniker und anderen mit < 0,9 µg In/l Serum, keine stat. sign. Korrelation zwischen In-S und KL-6 und SP-D	Fragebogen: Geschlecht, Alter, Medikamente, frühere Indium-Exposition und andere Chemikalien, ab 0,3 µg/m ³ (31 % der Beschäftigten) mussten Atemmasken getragen werden, 25 Schmelzer waren Raucher	Nakano et al. 2015
111 Beschäftigte, von 62 Beschäftigten 2012 und 2014 vollständige Daten, ab 2012 Einbau von Ventilatoren, Isolierung der Rückgewinnung, Atemschutz, USA, Interventionsstudie	Betriebszugehörigkeit 3,1 Jahre (Median) (< 1–38), 2012: 4,9 (3,4–26,3) µg/m ³ , 2014: 4,9 (1,2–34,0) µg/m ³ , kumulative Exposition: 2012: 48,8 (5,8–131,3) µg/m ³ -Jahre, 2014: 73,3 (12,8–228,1) µg/m ³ -Jahre	Plasma: 2012: 1,2 (0,4–2,9) µg/l 2014: 1,6 (0,6–4,3) µg/l	Spirometrie: obstruktive Lungenveränderungen bei 5 %, restriktive bei 7 %, emphysematöse Veränderungen (mild) bei 7 %, Fibrose (mäßige) bei 2 %, 2014: bei 29 % neue oder verschlechterte klinische Symptome wie Husten, Schleim, Kurzatmigkeit, Keuchen, Engegefühl in der Brust, FEV ₁ ↓, 1 (2 %) verschlechterte Lungenfunktionsparameter, 1 verstärkte emphysematöse Veränderungen, durchschnittliche Abnahme von KL-6 und SP-D, keine neuen Fälle von „Indium-Lungen-Erkrankungen“	Angaben zum Atemschutz liegen nicht für jeden Beschäftigten vor, 51 % Nichtraucher, 25 % Raucher, 23 % frühere Raucher (z. T. widersprüchliche Angaben)	Harvey et al. 2022

Tab. 6 (Fortsetzung)

Kollektiv	äußere Exposition/Dauer	innere Exposition	Effekte	Anmerkungen	Literatur
57 Beschäftigte (Indiummetall, Indiumsulfat, Indiumoxid, Indiumchlorid, 63 Nicht-Exponierte, China, Querschnittsstudie)	Expositionsdauer: 8,31 ± 7,54 Jahre, stationäre Messung; kontinuierliche Messung für 3 Tage, personenbezogene Messung; von 34 Exponierten, 18 nicht-exponierten Büroangestellten (Messdauer 375 (180–480) Minuten, Mittelwert: 78,41 (1–1120) µg/m ³ , Nicht-Exponierte: nicht nachweisbar)	an Tagen der Luftmessungen: Urin: Mittelwert: 11,00 ± 1,67 (Exponierte); 2,23 ± 0,25 (Nicht-Exponierte) ng In/g Kreatinin; Serum: 39,26 ± 3,39 (max. 47,19, Exponierte) µg/l, 4,93 ± 0,35 µg/l (Nicht-Exponierte)	Exponierte: %FEV ₁ ↓ stat. sign. (Trend), %FVC ↓ stat. sign. (Trend), unverändert: FEV ₁ /FVC, KL-6 ↑ stat. sign., GM-CSF ↑ stat. sign., LDH ↑ stat. sign., SP-A ↑ stat. sign. (Trend), SP-D ↑ stat. sign. (Trend), TGF-β1 ↑ stat. sign. (Trend), positiv korreliert: In-S mit In-Urin, In-S mit In-Luft, In-Urin mit In-Luft, In-S/-Urin/-Luft mit SP-A, In-Luft mit KL-6, In-S/-Urin/-Luft mit LDH, In-S/-Urin/SP-A mit Expositionsjahren, Exponierte: im Serum/Urin stat. sign. ↑: Al, Be, Cd, Cs, Cr, Cu, Pb, Li, Mn, Mg, Mo, Rb, Tl, V, Zn, stat. sign. ↓: Se, Exponierte: im Urin zusätzlich stat. sign. ↑: As, Bi, Ca, Co, Fe, Ag	(siehe auch Liu et al. 2017 Abschnitt 4.6)	Liu et al. 2021 a, b

Abb.: Abbildung; CRP: c-reaktives Protein; DLCO: Diffusionskapazität der Lunge für CO; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen innerhalb 1 Sekunde; FRC: funktionelle Residualkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; GM: geometrischer Mittelwert; GM-CSF: granulocyte macrophage colony stimulating factor; GSD: geometrische Standardabweichung; HRC: hochauflösende Computertomographie; In-S: Indium-Serum-Konzentration; KL-6: Krebs von den Lungen-6; LDH: Laktatdehydrogenase; RV: Residualvolumen; SD: Standardabweichung; SP-D: Surfactantprotein D; stat. sign.: statistisch signifikant; VC: Vitalkapazität; TGF: tumor growth factor; TLC: totale Lungenvolumenkapazität; YKL-40: Glykoprotein

^{a)} ITO-Hersteller und Schleifer,

^{b)} InO-Hersteller und -Rückgewinner („Reclaimer“)

Im Folgenden werden diejenigen Studien dargestellt, bei denen eine Zuordnung von Effekten zur Luftkonzentration oder zur Serumkonzentration erfolgte. Die detaillierten Angaben zu den einzelnen Studien sind in [Tabelle 6](#) dargestellt.

An den Arbeitsplätzen von 49 Beschäftigten aus der ITO-Produktion wurden insgesamt 110 stationäre und personenbezogene Luftkonzentrationen bestimmt. Die Konzentrationen für die alveolengängige Fraktion lagen zwischen 0,4 und 108 $\mu\text{g In}/\text{m}^3$ und die kumulative Exposition gegen die alveolengängige Fraktion betrug 0,4 bis 923 $\mu\text{g In}/\text{m}^3\text{-Jahre}$. Mit der kumulativen Exposition wurden statistisch signifikante Assoziationen mit Dyspnoe, Alveolarvolumen, FEV₁ und FVC beobachtet. Ab einer kumulativen Exposition von 22 $\mu\text{g In}/\text{m}^3\text{-Jahre}$ nahm FEV₁ statistisch signifikant ab (siehe [Tabelle 7](#)) (Cummings et al. 2016).

Tab. 7 Abweichungen pulmonaler Funktionsparameter und Serum-Parameter (KL-6) im Vergleich zur Kontrollgruppe^{a)} bei Beschäftigten aus einer Herstellungsfirma für ITO (nach AGS 2017; Cummings et al. 2016)^{b)}

Kumulative Indiumexposition [$\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-Jahre}$]	FEV ₁ [%] (95%-KI) (n = 75)	FVC [%] (95%-KI) (n = 75)	FEV ₁ /FVC [%] (95%-KI) (n = 75)	KL-6 [U/ml] (95%-KI) (n = 80)	SP-D [ng/ml] (95%-KI) (n = 80)
5,0	-2,4 (-7,7; 2,9)	-3 (-8,3; 2,3)	0,2 (-2,4; 2,8)	98,8 (-61; 259)	1,5 (-50; 53)
12,0	-5,9 (-15,8; 4,1)	-6,2 (-16,1; 3,7)	-0,4 (-5,3; 4,5)	195 (-103,7; 493)	5,3 (-91; 102)
22,0	-10,4 (-20,7; -0,1)	-8 (-18,3; 2,3)	-2,7 (-7,8; 2,3)	222 (-81,8; 530)	13,6 (-85,1; 11)
27,5	-12,5 (-22,2; -2,8)	-8,2 (-17,9; 1,5)	-4,2 (-9; 0,6)	219 (-67,3; 505)	18,5 (-73,7; 111)
30,0	-13,3 (-22,9; -3,8)	-8,3 (-17,8; 1,3)	-4,8 (-9,5; -0,1)	217 (-64,4; 498)	20,7 (-70; 111)
63,0	-17,4 (-27; -7,7)	-8,3 (-17,9; 1,4)	-7,9 (-12,6; -3,1)	285 (2,1; 567)	41,2 (-49,9; 132)
232,0	-11,6 (-21,4; -1,8)	-9,5 (-19,3; 0,3)	-2 (-6,8; 2,8)	662 (376; 948)	92,3 (0,02; 185)
240,0	-11,7 (-21,5; -2)	-9,8 (-19,5; -0,02)	-2 (-6,7; 2,8)	665 (380; 950)	94,6 (2,7; 187)
300,0	-12,9 (-22,5; -3,4)	-11,5 (-21,1; -2)	-1,4 (-6,1; 3,3)	684 (407; 965)	111 (20,5; 202)

^{a)} 5 Personen mit einer kumulativen Indiumexposition von $\leq 0,44 \mu\text{g In}/\text{m}^3\text{-Jahre}$ (in der Publikation fälschlich als $\mu\text{g}/\text{l}$ angegeben)

^{b)} Die Unterschiede wurden mit Hilfe einer eingeschränkten „cubic spline regression“ berechnet, adjustiert für den Raucherstatus (aktuell/früher/nie). Die Regressionsmodelle für das FEV₁/FVC-Verhältnis, KL-6 und SP-D wurden auch für das Alter (Jahre) angepasst. Differenzen, deren Vertrauensbereich (95%-KI) 0 nicht enthält, sind **fett** markiert.

Bei 23 Beschäftigten aus einem Indium verarbeitenden Betrieb zeigten sich interstitielle Veränderungen in der Lunge und bei 40 Beschäftigten war KL-6 im Serum mit Werten höher als 500 U/ml statistisch signifikant erhöht. Dabei korrelierte die Indiumkonzentration im Serum positiv mit dem KL-6-Spiegel und mit dem Grad der Lungenveränderungen. Im Schleifbereich wurden Luftkonzentrationen im geometrischen Mittel von 50 $\mu\text{g In}/\text{m}^3$ (GSD 3,96) (max. 240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) und in anderen Bereichen von 10 (GSD 1,36)–50 (GSD 4,16) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (max. 360 $\mu\text{g In}/\text{m}^3$) stationär gemessen. Die Expositionsdauer betrug im Mittel für die aktuell Exponierten 3,3 Jahre und für die früher Exponierten 4,6 Jahre (Chonan et al. 2007).

In einer Follow-up-Studie des Kollektivs von Chonan et al. (2007) wurden 84 Beschäftigte im Zeitraum von 2002–2010 nachbeobachtet. Durch die verbesserten Arbeitsbedingungen sanken die Indium-Serumkonzentrationen, die KL-6-Werte und die Konzentrationen des SP-D. Die biologische Halbwertszeit von Indium im Serum betrug im Median 8,09 Jahre bei 34 Beschäftigten nach Ende der Indium-Exposition. Bei den geringer Belasteten ($< 10 \mu\text{g In}/\text{l}$) war sie kürzer (ca. 6 Jahre), bei höher Belasteten ca. 9 Jahre. In der Studie werden Luftkonzentrationen berichtet, die von 100–1000 $\mu\text{g In}/\text{m}^3$ (2001) auf 1–10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2010 und 2011) sanken. In der hochauflösenden Computertomographie (HRCT) zeigte sich teilweise eine Rückbildung der interstitiellen Läsionen in der Lunge, während emphysematöse Läsionen bei den Arbeitnehmern mit hohen Indium-Serumkonzentrationen $\geq 22,5 \mu\text{g}/\text{l}$ progressiv zunahmen. Das Verhältnis von FEV₁/FVC nahm mit jedem Jahr im Zeitraum der Nachbeobachtung von 2002–2010 ab (Amata et al. 2015).

Fazit: Aus keiner der vorliegenden Studien kann eine NOAEC für Indiumverbindungen für Effekte auf die Lunge abgeleitet werden. Schon im niedrigen $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Bereich treten nach chronischer Exposition verminderte Lungenfunktion und histopathologische Veränderungen in der Lunge auf.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Informationen vor.

4.4 Allergene Wirkung

4.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Trotz der weiten Verwendung von Indium und seinen anorganischen Verbindungen in (Dental-)Implantaten, der Elektroindustrie sowie als Radioisotope für bildgebende Verfahren in der Medizin liegen nur wenige Berichte zur allergenen Wirkung vor. Einige Befunde sind jedoch unvollständig dokumentiert bezüglich bewertungsrelevanter Aspekte. Beispielsweise fehlen häufiger Angaben zur maßgeblichen Exposition und oft lagen Mischexpositionen vor, sodass eine eindeutige Expositions-Wirkungs-Zuordnung nicht immer möglich ist. Oftmals wurden der zeitliche Verlauf der Reaktionsstärke und entsprechende Ablesezeitpunkte nicht angegeben oder es fehlen Angaben zur Testzubereitung. Auch wurden unterschiedliche Testzubereitungen und Konzentrationen im Epikutantest verwendet, beispielsweise wurde elementares **Indium** (1% in Vaseline), **Indiumchlorid** (1–10%, überwiegend wässrig) und **Indiumsulfat** (10% wässrig) getestet. Die klinische Relevanz positiver Epikutantest-Ergebnisse ist schwierig zu bewerten, da die Exposition oftmals nicht eindeutig nachgewiesen ist (Terrani et al. 2020). Insgesamt wurden mit Indiumchlorid mehr Reaktionen als mit anderen Indiumverbindungen beobachtet. Von 364 Personen, die mit Verdacht auf eine Metallallergie, überwiegend im Zusammenhang mit orthopädischen Implantaten und anderen metallhaltigen Produkten, getestet wurden, reagierte keiner auf elementares Indium (1% in Vaseline), elf Personen auf Indiumchlorid (10%ige wässrige Lösung), davon hingegen nur eine Person auch auf Indiumsulfat (10%ige wässrige Lösung) (Terrani et al. 2020). Möglicherweise sind einige Reaktionen auf Indiumchlorid als irritative Reaktionen zu werten, wie sie auch für Testzubereitungen verschiedener anderer Chloride von Übergangsmetallen (z. B. Rhodium, Vanadium) bekannt sind (Furrer et al. 2018; Honari et al. 2008). Ergebnisse aus klinischen Studien sowie Einzelfallberichte sind in den Tabellen 8 und 9 zusammengestellt.

4.4.1.1 Beruflicher Zusammenhang

Es liegt nur ein sehr unvollständig dokumentierter Bericht über eine Untersuchung von allergischer Kontaktdermatitis durch Metalle bei im zahnmedizinischen Bereich tätigen Personen vor. Im Epikutantest mit verschiedenen Metallen und Metallsalzen zeigten 38 von 202 Personen drei oder vier Tage nach der Auftragung (D3 oder D4) eine Reaktion auf ein Allergen, aber es wurden nur eine, maximal zwei positive Reaktionen auf **Indiumsulfat** (k. w. A.) beobachtet (Hamann et al. 2012). Jegliche weiteren Angaben zur Testzubereitung, der Reaktionsstärke, dem zeitlichen Reaktionsverlauf oder der eindeutigen Expositions-Wirkungs-Zuordnung fehlen.

4.4.1.2 Außerberufliche Exposition

Eine Patientin mit bekannter Nickel-Allergie entwickelte eine Dermatitis unter ihrem Trauring aus Gold, Kupfer, Zink und **Indium**. Sie arbeitete in der Verwaltung und übte keine Nassarbeit aus. Ein negativer Dimethylglyoximtest bestätigte die Abwesenheit von Nickel im Ring. Es wurde ein Epikutantest mit relevanten Allergenen durchgeführt und eine positive Reaktion auf Indium (k. w. A.) beobachtet (Gamboni et al. 2013). Genaue Angaben zur Testzubereitung fehlen allerdings. Ebenso fehlen Angaben zur Reaktionsstärke sowie zum zeitlichen Verlauf der Reaktion. Weiterhin wurden retrospektiv Epikutantest-Ergebnisse von 7427 Personen (k. w. A.) ausgewertet. Von 111 Personen, die mit Indium (k. w. A.) getestet wurden, reagierten zwei positiv, von 25 mit **Indiumchlorid** (k. w. A.) getesteten Personen reagierten fünf und von sieben mit **Indiumsulfat** (k. w. A.) getesteten Personen reagierte eine positiv. Die Relevanz aller positiven Reaktionen auf Indium und Indiumsalze wird als unbekannt angegeben (Gamboni et al. 2013). Es geht nicht hervor, ob es sich bei den mit den verschiedenen Testzubereitungen getesteten bzw. positiv getesteten Personen jeweils um dieselben Personen handelt. Auch hier fehlen genaue Angaben zu den Testzubereitungen, sowie Angaben zu Ablesezeitpunkt, Reaktionsstärke und Reaktionsverlauf. Ebenfalls fehlen Angaben zu einer Exposition.

In einer Studie wurden 364 Personen mit Verdacht auf Metallallergie (Indium und Iridium), überwiegend im Zusammenhang mit orthopädischen Implantaten und anderen metallhaltigen Produkten, mit Indiumverbindungen getestet. Auf die 10%ige wässrige Testzubereitung von Indiumchlorid reagierten elf Personen (Reaktionsstärken siehe [Tabelle 8](#)), von denen nur eine Person auch auf Indiumsulfat (10 %, wässrig) reagierte, und keine auf Indium (1 % in Vaseline) (Terrani et al. 2020).

Für **Indiumcake** (ein Produkt aus unter anderem Indium, Ammonium, Cadmiumhydroxiden und -sulfaten und Zinksulfaten, welches als Niederschlag bei der pH-Adjustierung indiumhaltiger Lösungen entsteht) weist eine Kalkulation auf eine haut- und atemwegssensibilisierende Wirkung hin. Die sensibilisierende Wirkung ist jedoch laut den Autoren auf ebenfalls enthaltenes Cobalt zurückzuführen (ECHA 2018 a).

4.4.1.3 Studien zur Exposition durch (Dental-)Implantate

Der weit überwiegende Teil der berichteten Reaktionen bezieht sich auf Einzelfälle und Studien, die im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen auf (Dental-)Implantate stehen. Diese Befunde weisen auf systemische Verfügbarkeit und mögliche Sensibilisierung hin. Sie sind nicht direkt auf die Situation am Arbeitsplatz übertragbar, untermauern jedoch das Wirkprinzip der Materialien und vervollständigen das Gesamtbild.

In einer Studie wurden 25 Patienten mit oralen lichenoiden Läsionen und Verdacht auf eine Kontaktallergie gegen Dentalmaterialien untersucht. Es wurden Epikutantests mit einer europäischen Standardreihe sowie einer Zahnmaterial-Reihe und mit **Indiumchlorid** (10%ige wässrige Zubereitung) durchgeführt. Es zeigten 15 der 25 Personen eine Reaktion auf ein oder mehrere Allergene, davon reagierte eine Person mit einer Goldkrone positiv auf Indiumchlorid, allerdings fehlen Angaben zum zeitlichen Reaktionsverlauf. Laut den Autoren konnte die klinische Relevanz nicht geklärt werden, da ein Expositionsnachweis gegen Indium nicht erfolgte (Ditrichova et al. 2007).

Es liegt eine Studie mit Patienten mit vermuteter Allergie gegen Dentalmaterialien vor. Die meisten Patienten zeigten systemische Symptome (z. B. Muskel- und Gelenksbeschwerden, Müdigkeit etc.), jedoch keine Reaktionen an der Mundschleimhaut. In den Jahren 1990–1995 wurden Patienten nur sporadisch auf Indium getestet, von 1995–1996 wurde konsekutiv getestet. Zwischen 1990 und 1995 reagierten drei Patienten positiv auf verschiedene Konzentrationen von **Indiumsulfat** und **Indiumchlorid** ([Tabelle 8](#)). In den Jahren 1995–1996 wurden 205 Patienten auf Indiumchlorid und Indiumsulfat getestet und bei acht Personen wurde mindestens eine positive Reaktion auf eine Konzentration beobachtet. Insgesamt reagierten am vierten Tag nach der Applikation sieben Personen positiv auf Indiumsulfat und sieben Personen auf Indiumchlorid. Sechs Personen reagierten sowohl auf Indiumsulfat, als auch auf Indiumchlorid positiv. Eine Übersicht über die getesteten Konzentrationen und Reaktionsstärken ist in [Tabelle 8](#) dargestellt (Marcusson et al. 1998). Eine genaue Aufschlüsselung der Exposition fehlt jedoch.

Bei einer Untersuchung wurden 63 Personen getestet. Von diesen hatten 16 Personen eine bekannte Kontaktdermatitis (k. w. A.), 30 Personen bereits eine bekannte Kontaktstomatitis und 17 wurden als Kontrollpersonen untersucht. Insgesamt reagierten zwei Personen, eine mit bekannter Kontaktstomatitis und eine aus der Kontrollgruppe, positiv auf eine 10%ige wässrige Zubereitung von **Indiumchlorid** (Van Loon et al. 1986). Es fehlen Angaben zur Reaktionsstärke sowie zum zeitlichen Verlauf oder möglichen Expositionen.

In einer weiteren Publikation zur Untersuchung von Kontaktdermatitis im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen auf Dentalprothesen reagierte keine von 520 Personen positiv auf eine 5%ige wässrige Testzubereitung von **Indiumchlorid** (Vilaplana und Romaguera 2000). Angaben zum Ablesezeitpunkt fehlen.

In einer Studie mit 127 Personen, von denen 68 Personen mit postoperativen Beschwerden nach Einsatz eines Implantats mit Verdacht auf eine Metallallergie mit **Indium** und **Indiumsulfat** getestet wurden, reagierte eine Person mit einem Dentalimplantat positiv auf elementares Indium (1 % in Vaseline) und eine Person mit einem orthopädischen Implantat auf Indiumsulfat (10 % wässrig). Keine der beiden Reaktionen wurde von den Autoren als relevant bewertet (Tam et al. 2020 a). Ebenso wurden von der gleichen Gruppe aus einem Kollektiv von insgesamt 150 Personen mit Verdacht auf Metallallergie zwei Personen positiv auf elementares Indium getestet, die Reaktionen wurden jedoch als klinisch nicht relevant bewertet. Es wurden keine positiven Reaktionen auf Indiumchlorid (10 %) und Indiumsulfat (10 % wässrig)

beobachtet (Tam et al. 2020 b). Bei beiden Publikationen fehlen Angaben zum zeitlichen Reaktionsverlauf sowie eindeutige Hinweise zur Exposition. Möglicherweise liegt eine Kollektivüberschneidung der beiden Studien vor.

Bei einer Patientin mit über drei Jahre bestehender Gingivitis im Bereich der Schneidezähne wurde eine Dentallegierung als ursächlich vermutet. Im Epikutantest wurden alle Bestandteile der Dentallegierung (6,5% Indium, weitere Bestandteile: Gold, Palladium, Kupfer, Gallium und Zinn) getestet. Am 2. Tag nach der Applikation wurde eine einfach positive Reaktion auf **Indiumchlorid** (1% in weißer Vaseline) beobachtet, welche sich am 3. Tag zu einer zweifach positiven Reaktion entwickelt hatte. Am 3. Tag wurde außerdem eine einfach positive Reaktion auf Palladiumchlorid beobachtet. Alle weiteren getesteten Allergene bewirkten keine Reaktion. Nach 60 Tagen wurde eine einfach positive Reaktion an der ursprünglichen Applikationsstelle beobachtet. Die Epikutantest-Reaktion auf Indium war rezidivierend trotz mehrerer topischer Steroidbehandlungen. Drei Wochen nach der Entfernung der Dentallegierung klangen sowohl die Gingivitis als auch die Reaktion an der ursprünglichen Applikationsstelle vollständig ab (Forer et al. 2002).

Bei einer Patientin, die ein Jahr lang geschwollene Lippen hatte, wurde das Dentalimplantat als ursächlich vermutet. Bei der Epikutantestung reagierte sie zunächst nur positiv auf Quecksilberchlorid, aber nicht auf eine 1%ige wässrige Zubereitung von **Indiumchlorid**, die zu keiner Reaktion am 2. und 3. Tag führte. Die Patientin stellte sich jedoch erneut am 37. Tag vor. Es wurde ein palpables Erythem an der ursprünglichen Applikationsstelle des Indiumchlorids beobachtet. Bei erneuter Epikutantestung mit Indiumchlorid (1% wässrig) an einer anderen Hautregion war bis zum 7. Tag keine Reaktion feststellbar. Am 15. und 21. Tag wurden fraglich positive Reaktionen beobachtet, welche am 28. und 49. Tag als einfach positive Reaktion bewertet wurden. Nach Entfernung des Implantats klangen die Beschwerden innerhalb eines Jahres ab. Das entfernte Implantat wurde analysiert und es konnte Indium (k. A. über Menge) nachgewiesen werden (Matsudate et al. 2019).

Tab. 8 Hautreaktionen auf Indium und seine anorganischen Verbindungen in Epikutantests bei Patienten mit Verdacht auf Kontaktallergie

getestete Personen	Testsubstanz, Konzentration, Vehikel	Ergebnis: Reaktion bei	Bemerkungen	Literatur
Studien mit Personen mit (möglicher) beruflicher Exposition				
202	In ₂ (SO ₄) ₃ k. w. A.	1 oder max. 2 von 202	Testzeitraum: „über 5 Jahre“, k. w. A. Kollektiv: Untersuchung von allergischer Kontaktdermatitis durch Metalle bei 202 im zahnmedizinischen Bereich tätigen Personen, insgesamt wurden 84 Allergene getestet, es geht jedoch nicht hervor, wie viele Personen mit welchen Allergenen getestet wurden. Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D3 oder D4. Insgesamt 38 Personen zeigten eine positive Reaktion auf mindestens ein Allergen. Es wird über eine, maximal zwei positive Reaktionen auf Indiumsulfat berichtet (k. w. A.). Angaben zur Testzubereitung, der Reaktionsstärke, dem zeitlichen Reaktionsverlauf oder der eindeutigen Expositions-Wirkungs-Zuordnung fehlen.	Hamann et al. 2012
Studien im Zusammenhang mit (Dental-)Implantaten				
25	InCl ₃ , 10% wässrig	1 von 25	Testzeitraum: 2005–2006 Kollektiv: Gesamtkollektiv von 183 Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen in der Mundhöhle, davon wurden 25 Personen (23 ♀, 2 ♂ im Alter von 41–74 Jahren) mit einer Standardreihe, Zahnmaterial-Reihe und ergänzenden Allergenen (u. a. Indium, Gold, Iridium) getestet Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2, D3, D7. Eine Person mit Goldkrone reagierte positiv auf Indiumchlorid und Goldnatriumthiosulfat. Angaben zum zeitlichen Reaktionsverlauf sowie ein Expositions-nachweis gegen Indium fehlen.	Ditrichova et al. 2007

Tab. 8 (Fortsetzung)

getestete Personen	Testsubstanz, Konzentration, Vehikel	Ergebnis: Reaktion bei	Bemerkungen	Literatur
39			<p>Testzeitraum: k. A.</p> <p>Kollektiv: Patienten, die prä- oder postoperativ (bei Unverträglichkeiten) im Zusammenhang mit metallischen Implantaten untersucht wurden</p> <p>Ablesezeitpunkt und Ergebnis: Keine Angaben zum Ablesezeitpunkt sowie zum zeitlichen Reaktionsverlauf.</p>	Bircher 2018
	In, 1%, Vaseline	1 von 38	1 × 1+ 1 × ?+	
	InCl ₃ , 10% wässrig	3 von 39	3 × 1+ 1 × ?+	
	In ₂ (SO ₄) ₃ , 10% wässrig	2 von 39	2 × 1+ 1 × ?+	
			Keine der Reaktionen wurde von den Autoren als relevant bewertet.	
205	Insgesamt:	11 von 205	<p>Testzeitraum: 1990–1996; zwischen 1990–1995 wurde sporadisch getestet, von 1995–1996 wurde konsekutiv getestet.</p> <p>Kollektiv: 1990–1996: Personen mit Dentalmaterial-Unverträglichkeit. Getestet wurden jeweils 3 Konzentrationen (zwischen 1 und 10%). Die Epikutantest-Ergebnisse von 5 Personen sind dokumentiert, davon waren 3 positiv. K. w. A. über die Anzahl der insgesamt getesteten Personen.</p> <p>1995–1996: 205 Personen mit Dentalmaterial-Unverträglichkeit. Getestet wurden zwei Konzentrationen (3,11% bzw. 3,16% und 10%)</p> <p>Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D4 und ggf. später. Angaben zum zeitlichen Reaktionsverlauf fehlen.</p>	Marcusson et al. 1998
	InCl ₃ , 1% wässrig	1 von 5	1+	
	InCl ₃ , 3,11% wässrig	5 von 205	2 × 1+ 2 × 2+ 1 × 3+	
	InCl ₃ , 10% wässrig	7 von 205	1 × 1+ 4 × 2+ 2 × 3+	
			Alle Personen, die eine positive Reaktion auf die 1%ige bzw. auf die 3,11%ige Zubereitung zeigten, reagierten auch jeweils auf die höheren Testkonzentrationen.	
	In ₂ (SO ₄) ₃ , 1% wässrig	2 von 5	1 × 1+ 1 × 2+	
	In ₂ (SO ₄) ₃ , 3,16% wässrig	6 von 205	1 × 1+ 5 × 2+	
	In ₂ (SO ₄) ₃ , 10% wässrig	10 von 205	1 × 1+ 6 × 2+ 3 × 3+	
			Alle Personen, die eine positive Reaktion auf die 1%ige bzw. auf die 3,16%ige Zubereitung zeigten, reagierten auch jeweils auf die höheren Testkonzentrationen. Insgesamt reagierten 11 Personen positiv auf mindestens eine Konzentration eines Indiumsalzes, 6 davon reagierten auf beide Salze, eine Person reagierte nur auf Indiumchlorid, 4 reagierten nur auf Indiumsulfat.	
			2 Personen zeigten eine Spätreaktion nach 10 Tagen und 3 Wochen. Es geht jedoch nicht hervor, auf welches Indiumsalz die Reaktion zurückzuführen war.	

Tab. 8 (Fortsetzung)

getestete Personen	Testsubstanz, Konzentration, Vehikel	Ergebnis: Reaktion bei	Bemerkungen	Literatur
66	InCl ₃ , 5% wässrig	0 von 66	Testzeitraum: k. A. Kollektiv: 66 Personen (44 ♀, durchschnittlich 48 Jahre und 22 ♂, durchschnittlich 57 Jahre), mit Unverträglichkeitsreaktionen durch Dentalimplantate. Zusätzlich hatten 2 ♂ (ein Dentalmechaniker und ein Zahnarztassistent) berufsbedingte Handdermatitis und 3 ♀ (zwei Zahnarztassistentinnen und eine Zahnärztin) berufsbedingte Dyshidrosis, trockene Pulpitis und Fissuren sowie ein nummuläres Ekzem an den Unterarmen. Ablesezeitpunkt und Ergebnis: k. A. Es fehlen Angaben zu einer möglichen Exposition.	Vilaplana et al. 1994
520	InCl ₃ , 10% wässrig	0 von 520	Testzeitraum: k. A. Kollektiv: 520 Patienten mit Dentalprothesen-Unverträglichkeiten, 120 ♂ und 418 ♀ Ablesezeitpunkt und Ergebnis: k. A. über Ablesezeitpunkt, ggf. Kollektivüberschneidung mit Vilaplana et al. 1994	Vilaplana und Romaguera 2000
68	In, 1%, Vaseline In ₂ (SO ₄) ₃ , 10% wässrig	1 von 68 1 von 68	Testzeitraum: 07/2006–09/2016 Kollektiv: Aus einem Gesamtkollektiv von 127 Patienten wurden postoperativ 87 Patienten (62 ♀, 25 ♂, 14–85 Jahre, durchschnittlich 58 Jahre alt) mit Komplikationen mit orthopädischen (49), kardiovaskulären (4), Dental- (28) und sonstigen (6) Implantaten und Verdacht auf eine Metallallergie getestet, davon wurden 68 Personen mit Indium und Indiumsulfat getestet. Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2 und D3 oder D4. Es reagierte eine Person mit einem Dentalimplantat positiv auf Indium und eine Person mit einem orthopädischen Implantat auf Indiumsulfat. Keine der beiden Reaktionen wurde von den Autoren als relevant bewertet. K. w. A. über zeitlichen Reaktionsverlauf und Reaktionsstärke und keine klare Abgrenzung der irritativen von allergischen Reaktionen	Tam et al. 2020 a
150	In, 1%, Vaseline InCl ₃ , 10% wässrig In ₂ (SO ₄) ₃ , 10% wässrig	2 von 150 (1,4%) 0 von 150 0 von 150	Testzeitraum: 01/2007–12/2016 Kollektiv: 108 ♀, 42 ♂, durchschnittlich 54 Jahre, Verdacht auf Metallallergie Verschiedene Indikationen (Prä- und Postimplantat, berufliche Exposition bei 4 von 150 Patienten) Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2 und D3 oder D4. Keine der beiden Reaktionen (1 ♀; 1 ♂) auf Indium wurden von den Autoren als relevant bewertet. K. w. A. über zeitlichen Reaktionsverlauf und Reaktionsstärke, keine Expositions-Wirkungs-Zuordnung Mglw. Kollektivüberschneidung mit Tam et al. 2020 a	Tam et al. 2020 b
364	In, 1%, Vaseline InCl ₃ , 10% wässrig In ₂ (SO ₄) ₃ , 10% wässrig	0 von 364 11 von 364 1 von 364	Testzeitraum: 2008–2017 Kollektiv: 257 ♀, 107 ♂, durchschnittlich 64 Jahre; mit Verdacht auf Metallallergie (Indium und Iridium), überwiegend im Zusammenhang mit orthopädischen Implantaten und anderen metallhaltigen Produkten. Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2 und zwischen D4 und D7. Angaben zum zeitlichen Reaktionsverlauf fehlen. 4 × 1+ 4 × 2+ 3 × 3+ 1 × 3+; die Person reagierte auch auf InCl ₃ mit 3+. Von 11 Personen, die positiv auf Indiumchlorid reagierten, reagierten auch 1 auf Iridium und jeweils 7 Personen auf Palladium und Nickel.	Terrani et al. 2020
2	InCl ₃ , 10% wässrig In ₂ (SO ₄) ₃ , 10% wässrig	0 von 2 0 von 2	Testzeitraum: k. A. Kollektiv: Aus einem Gesamtkollektiv von 5 Personen (3 ♀, 2 ♂, 39–78 Jahre) mit vorangegangenen Operationen zum Einsatz von Implantaten wurden 2 Personen mit der erweiterten Metallreihe getestet. Ablesezeitpunkt und Ergebnis: D2 und D3 oder D4. Es fehlen Angaben zur Exposition.	Bircher et al. 2012

Tab. 8 (Fortsetzung)

getestete Personen	Testsubstanz, Konzentration, Vehikel	Ergebnis: Reaktion bei	Bemerkungen	Literatur
63	InCl ₃ , 10 % wässrig	2 von 63	Testzeitraum: k. A. Kollektiv: Untersuchung zur Etablierung einer Metallschleife zur Testung im Zahntechnik-Bereich 3 Gruppen: Gruppe 1: 30 Personen mit bekannter Kontaktstomatitis (davon 1 ♀ positiv); Gruppe 2: 16 Personen mit bekannter Kontaktdermatitis; Gruppe 3: 17 Kontrollpersonen (davon 1 ♀ positiv); Ablesezeitpunkt und Ergebnis: k. A. über Ablesezeitpunkt und Reaktionsstärken	Van Loon et al. 1986
Sonstige bzw. unbekannte Exposition				
111 (?)	In, k. w. A.	2 von 111	Testzeitraum: 01/1993–12/2011, aber Indium wurde erst ab 01/2009 getestet. Kollektiv: Von 7427 Personen (k. w. A.), bei denen im angegebenen Zeitraum eine Epikutantestung durchgeführt wurde, wurden 111 mit Indium, 25 mit Indiumchlorid und 7 mit Indiumsulfat getestet. Es geht nicht hervor, ob es sich jeweils um dieselben Personen handelt. Ablesezeitpunkt und Ergebnis: k. A. zum Ablesezeitpunkt. Die Relevanz aller positiven Reaktionen auf Indium und Indiumsalze wird als unbekannt angegeben. Die Testzubereitungen sind nicht genauer charakterisiert. Angaben zur jeweiligen Exposition fehlen.	Gamboni et al. 2013
	InCl ₃ , k. w. A.	5 von 25		
	In ₂ (SO ₄) ₃ , k. w. A.	1 von 7		
259	InCl ₃ , 1 % wässrig	4 von 264	Testzeitraum: 1990 Kollektiv: Multizentrumstudie in Japan an insgesamt 1807 Personen, davon 1035 gesunde Freiwillige und 772 Patienten (k. w. A.). 264 Patienten mit Zahnlegierungs-Unverträglichkeit, davon 193 mit Kontaktdermatitis und 66 mit atopischer Dermatitis, wurden auf Indiumchlorid getestet. Ablesezeitpunkt und Ergebnis: k. A. zum Ablesezeitpunkt. Positiv reagierten 2 von 193 Personen mit Kontaktdermatitis und 2 von 66 mit atopischer Dermatitis. Angaben zur jeweiligen Exposition fehlen.	Nakayama 2002
137	InCl ₃ , 10 % k. w. A.	2 von 137	k. w. A.	Komamura 1989 in Terrani et al. 2020
22	„Indium“, k. w. A.	0 von 22	k. w. A.	Herrero et al. 2000 in Terrani et al. 2020

?+: fraglich; D: Tag nach Applikation

Tab. 9 Einzelbefunde durch Epikutantestungen bei Verdacht auf eine Metallallergie gegen Indium

Vermutete Exposition	Testsubstanz (Konzentration, Vehikel)	Ergebnis: Reaktion	Bemerkungen	Literatur
Exposition durch metallische Gegenstände				
Trauring	„Indium“	„positiv“	39-jährige Patientin, bekannte Nickelallergie. Materialien des Traurings waren Indium, Gold, Kupfer und Zink, Trauring im Dimethylglyoximtest negativ. Es fehlen genaue Angaben zur Testzubereitung sowie zur Reaktionsstärke und zum zeitlichen Reaktionsverlauf.	Gamboni et al. 2013

Tab. 9 (Fortsetzung)

Vermutete Exposition	Testsubstanz (Konzentration, Vehikel)	Ergebnis: Reaktion	Bemerkungen	Literatur
Präoperative Testung	In (1 %, Vaseline)	- (D3 u. D7) 2+ (D20) erneute Testung: 2+ (D3)	50-jährige Patientin, Epikutantest mit Metallserie vor Einsatz eines Dentalimplantats, gelegentlich Unverträglichkeitsreaktionen auf Jeansknöpfe und Gürtelschnallen An D7 positive Reaktionen auf Nickel, Kobalt, Goldnatriumthiosulfat, Spätreaktion an D20 auf Indium. Anschließend erneute Epikutantestung. Aufgrund des zeitlichen Verlaufs der Reaktionen könnte eine aktive Sensibilisierung dieser Patientin durch die erste Epikutantestung erfolgt sein, was die Autoren ebenfalls diskutierten.	Tous-Romero et al. 2017
Exposition durch Implantate				
Dentallegierung	InCl ₃ (1 %, Vaseline)	1+ (D2) 2+ (D3) 1+ (D60)	58-jährige Patientin mit Gingivitis, Dentallegierung, welche 13 Jahre zuvor eingesetzt wurde, enthielt 6,5 % Indium, weitere Bestandteile: Gold, Palladium, Kupfer, Gallium und Zinn, nur positive Reaktion auf Indium sowie 1+-Reaktion an D3 auf Palladiumchlorid (1 %)	Forer et al. 2002
Orthopädisches Implantat	InCl ₃ (1 % wässrig)	- (D2) + (D3 u. D4)	80-jähriger Patient mit Implantatunverträglichkeit, außerdem weitere pos. Reaktionen u. a. auf Cobaltchlorid, Nickelsulfat, Kaliumdichromat. Indium war nicht Bestandteil des Implantats.	Oiso et al. 2004
Dentalimplantat	InCl ₃ (1 % wässrig)	- (D2 u. D3) 1+ (D37) Erneute Testung: - (D2, D3 u. D7) +? (D15 u. D21) 1+ (D28 u. D49)	55-jährige Patientin. Zunächst nur positive Reaktion auf Quecksilberchlorid. Patientin stellte sich erneut vor, da palpables Erythem, erneute Epikutantestung mit Indiumchlorid, Infiltration ohne Erythem an D28 und D49 Implantat wurde ersetzt, Beschwerden klangen innerhalb eines Jahres ab. Im entfernten Implantat wurde Indium, Gold, Zinn, Silber und Calcium nachgewiesen.	Matsudate et al. 2019
Dentalimplantat	„Indium“	- (D2 u. D3)	52-jährige Patientin mit Zahnimplantat-Unverträglichkeit. Bereits bekannte Allergien gegen Morphium und Penicillin. Im Zahnimplantat waren u. a. 6,5 % Indium enthalten. K. A. über Testsubstanz und -zubereitung Positive Reaktion auf Palladiumchlorid	Chow et al. 2014
Orthopädisches Implantat	InCl ₃ (5 % wässrig)	- (D2 u. D4)	73-jähriger Patient mit Unverträglichkeit einer Metallprothese im Sprunggelenk, Implantat aus Titan-Tantal-Niob, k. A. über Indium	Romaguera und Vilaplana 1995
Dentalfüllung	InCl ₃ (k. w. A.)	- (D2 u. D7)	37-jähriger Patient mit systemischer Reaktion (ödematöse Erytheme mit Läsionen am gesamten Körper) im Zusammenhang mit Dentalfüllung, positive Reaktion auf Zinkchlorid	Saito et al. 2010

D: Tag; -: negative Reaktion; +: positive Reaktion

4.4.1.4 Fazit

Sowohl die klinisch-epidemiologischen Befunde als auch die Fallberichte liefern insgesamt keine hinreichenden Hinweise auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung, insbesondere nicht auf eine arbeitsmedizinisch relevante eventuelle hautsensibilisierende Wirkung nach topischer Exposition gegen Indium oder anorganische Indiumverbindungen.

4.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Es liegen keine Daten vor. Auch in den in [Abschnitt 4.2](#) aufgeführten Studien finden sich unter Berücksichtigung der Hauptsymptome (Husten und Auswurf) sowie der Lungenfunktionstestung keine Hinweise auf eine allergische Reaktion.

4.5 Reproduktionstoxizität

Es liegen keine relevanten Daten vor.

4.6 Genotoxizität

In allen im Folgenden detailliert aufgeführten Studien liegen keine Angaben zur Partikelgröße und -zusammensetzung vor.

In einer Studie wurden unterschiedliche Biomarker und auch 8-Oxo-dG bei Indium-Exponierten gemessen. Eine Kontrollgruppe wurde nicht mitgeführt (Choi et al. 2015), deshalb wird die Studie zur Bewertung der Genotoxizität nicht herangezogen.

In zwei ITO-herstellenden Betrieben in Taiwan wurden 170 gegen Indium exponierte Beschäftigte auf (oxidative) DNA-Schäden in Blut und Urin untersucht. Typische Arbeitsprozesse beinhalteten das Sintern von ITO-Granulat und das Schmelzen und Schleifen der fertigen ITO-Platten. Als Kontrollpersonen dienten 132 Beschäftigte aus der Administration derselben Betriebe. Mittels Fragebögen wurden Angaben zu persönlichen Daten (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Wohnort), Lebensstil (Tabak- und Alkoholkonsum) und Beschäftigungsgeschichte (Beschäftigungszeitraum, Arbeitsumfeld, Verwendung von Schutzkleidung) erfasst. Statistisch signifikante Unterschiede waren zwischen den Kontrollpersonen und den gegen Indium Exponierten bezüglich Alter, Geschlecht, BMI und Raucherstatus zu beobachten. So hatten im Vergleich zu den Kontrollpersonen die Beschäftigten in der ITO-Produktion ein niedrigeres Alter (Exponierte $32,92 \pm 6,88$, Kontrollpersonen $34,64 \pm 7,63$ Jahre), einen höheren Anteil an Männern (97,1% vs. 69,8%) und Rauchern (Exponierte 53,38%, Kontrollpersonen 35,96%) und einen höheren BMI ($23,99 \pm 4,04$ vs. $22,90 \pm 3,93$). Der Beschäftigungszeitraum betrug im Mittel für die Exponierten $4,61 \pm 1,97$ und für die Kontrollpersonen $4,93 \pm 2,14$ Jahre. Im geometrischen Mittel betrugen die Indiumkonzentrationen im Blutserum $1,26 \mu\text{g/l}$ (GSD 3,09) bei den ITO-Exponierten, jedoch auch $0,72 \mu\text{g/l}$ (GSD 2,40) bei den Kontrollpersonen ($p < 0,001$). Bei in der ITO-Fertigung Beschäftigten wurden im Vergleich zu den Kontrollpersonen statistisch signifikant mehr DNA-Schäden („tail moment“) im Blut im alkalischen Comet-Assay gemessen ($6,03 \pm 1,62$ vs. $5,25 \pm 1,78$, $p = 0,033$) und auch 8-Oxo-dG im Morgenurin war statistisch signifikant erhöht ($3,89 \pm 2,34 \text{ ng/ml}$ vs. $2,75 \pm 2,63 \text{ ng/ml}$, $p = 0,001$). Es wurde keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Indiumkonzentration im Serum und dem „tail moment“ oder 8-Oxo-dG beobachtet. In der multivariaten Regressionsanalyse waren die Werte an 8-Oxo-dG ($\beta = 0,083$, $p < 0,001$) bei den Beschäftigten in der ITO-Fertigung im Vergleich zu denen in der Administration statistisch signifikant erhöht, jedoch nicht mit der Indiumkonzentration im Blut korreliert. Da auch bei den Kontrollen Indium im Serum nachgewiesen wurde, wurden alle Untersuchten anhand des Medians der Indium-Serumkonzentration ($0,899 \mu\text{g/l}$) in eine hoch- und eine niedrigexponierte Gruppe (je $n = 151$) unterteilt. Die Hochexponierten hatten keine statistisch signifikant erhöhten (oxidativen) DNA Schäden im Vergleich zu der niedrig exponierten Gruppe (Liu et al. 2012). Die Autoren beschreiben, dass die Indium-Serumkonzentration der Kontrollpersonen im Mittel ($0,72 \mu\text{g/l}$) höher lag im Vergleich zu anderen Kontrollkollektiven ($0,25$ und $0,3 \mu\text{g/l}$) (Hamaguchi et al. 2008; Liao et al. 2006). Angaben zum Raucherstatus, Alkoholkonsum sowie zum Geschlecht sind nicht von allen Beschäftigten erfasst worden. Bei den anderen Parametern ist dies nicht überprüfbar.

Die Lymphozyten von 57 Beschäftigten in der Indium-Barren-Produktion in China wurden auf Chromosomenaberrationen (CA), Mikronuklei und DNA-Doppelstrangbrüche (neutraler Comet-Assay) untersucht. Die Beschäftigten waren hauptsächlich gegen **Indiummetall**, jedoch auch gegen **Indiumsulfat**, **Indiumoxid** und, in geringerem Umfang, gegen **Indiumchlorid** exponiert. Exponierte trugen „dust-free“ Kleidung oder Filtermasken, Handschuhe und Schutzbrillen. Als Kontrollgruppe wurden 63 Büroangestellte eines benachbarten Betriebs herangezogen, die nie beruflich gegen Indium exponiert waren und den Exponierten bezüglich Alter, Geschlecht und Rauchverhalten angepasst wurden. Bei 17 Exponierten wurden personenbezogene Luftmessungen über sechs bis acht Stunden durchgeführt. Die so bestimmte Indiumkonzentration in der Luft betrug im Mittel $78,41 \pm 65,22 \mu\text{g/m}^3$ (Median: 8,00; Bereich: 1–1120 $\mu\text{g/m}^3$). Für die Kontrollpersonen konnte kein Indium in der Luft detektiert werden (k. w. A.). Urinproben wurden an fünf aufeinander folgenden Tagen jeweils am Ende eines Arbeitstages gewonnen. Bei Exponierten betrugen die Indiumkonzentrationen im Mittel $9,24 \pm 1,37 \mu\text{g/l}$ Urin bzw. $11,00 \pm 1,67 \mu\text{g/g}$ Kreatinin, für die Kontrollpersonen $2,34 \pm 0,22 \mu\text{g/l}$ bzw. $2,23 \pm 0,25 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. Eine Korrelation zwischen der Indiumkonzentration in der Luft

und im Urin ergab sich aus diesen Messungen nicht. Im Vergleich zu den Kontrollpersonen wurde bei exponierten Beschäftigten eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl an DNA-Doppelstrangbrüchen, Chromosomenaberrationen und Mikronuklei („cytokinesis-block micronucleus assay“) beobachtet. An chromosomalen Aberrationen traten hauptsächlich Gaps und Brüche vom Chromatidentyp auf. Unterschiede im Mitotischen Index oder im „cytokinesis-block proliferating index“ als Maß der Zytotoxizität wurden nicht festgestellt (Liu et al. 2017). Luftmessungen wurden nur bei 30 % (n = 17) der untersuchten Exponierten (n = 57) durchgeführt. Die Indiumkonzentrationen im Urin wurden als ng/l bzw. ng/g Kreatinin angegeben. Da diese unter der Nachweisgrenze von 0,05 µg/l liegen würden, ist die Einheit der gemessenen Konzentrationen µg/l bzw. µg/g Kreatinin und nicht wie im Artikel ng/l bzw. ng/g Kreatinin. Die Analytik zur Bestimmung der Luftkonzentration ist hier nur sehr unvollständig beschrieben, wird jedoch in einer weiterführenden Publikation ergänzt (siehe Liu et al. 2021 a).

Eine erneute Analyse der Urinproben ergab für die Exponierten Indiumkonzentrationen von $9,24 \pm 10,31$ µg/l im Mittel (Bereich 0,07–54,93) bzw. $2,34 \pm 1,77$ µg/l (0,01–8,61) für die Kontrollpersonen (die Einheit wird in zwei Tabellen mit „ng/l“ für Indium im Urin angegeben). Im Blutserum betrug die Indiumkonzentration $39,26 \pm 25,57$ µg/l für die Exponierten und $4,93 \pm 2,76$ für die Kontrollpersonen (die Einheit wird im Text und einer Tabelle mit „µg/l“, in einer anderen Tabelle mit „ng/l“ für Indium im Serum angegeben). Beide Parameter zeigten einen statistisch signifikanten Anstieg mit der Beschäftigungsdauer, erreichten jedoch ein Plateau ab sechs Jahren Beschäftigungsdauer. Bei den Exponierten waren neben der Indiumkonzentration die Konzentrationen verschiedener weiterer Metalle wie Arsen, Cadmium, Chrom, Cobalt, Blei und Vanadium im Urin statistisch signifikant um 20–50 % erhöht im Vergleich zu den Konzentrationen bei den Kontrollpersonen. Die essentiellen Spurenelemente Selen und Zink waren dagegen signifikant reduziert (20–30 %). Die Autoren postulieren, dass entweder eine Koexposition vorliegt oder Indium die Homöostase bestimmter Metalle stören könnte. Für letzteres verweisen sie auf eine eigene Publikation (nur in Chinesisch), wonach chronische Exposition gegen ITO die Konzentrationen von Zink in der Lunge reduziere. Sowohl die Exponierten als auch die Kontrollpersonen stammten aus dem größten Ballungsraum für die Indiumproduktion in China, weshalb eine Exposition über die Umwelt den Autoren möglich erscheint (Liu et al. 2021 a). Die Nachweisgrenze für Indium und andere Metalle liegt auch hier vereinzelt über den jeweiligen Messwerten, bzw. für Indium ist die Angabe der Einheit nicht konsistent, so dass nicht klar nachvollzogen werden kann, in welcher Größenordnung die Indiumkonzentrationen im Urin und Serum nachgewiesen wurden.

Der Effekt des Einsatzes spezieller Atemschutzmasken (Gebläsefilter; powered air-purifying respirators) auf verschiedene Biomarker wurde bei 54 Beschäftigten in zwei ITO-Sputter-Target herstellenden Betrieben in Taiwan im Zeitraum von 2010–2012 untersucht. Mittels Fragebögen wurden zu Beginn und am Ende der Studie Angaben zu Lifestyle-Faktoren wie Alkoholkonsum und Raucherstatus, Berufsgeschichte und persönlicher und familiärer Krankheitsgeschichte abgefragt. Blut-, Urin- und Luftproben wurden jeweils im Juli des Studienzeitraums gewonnen, d. h. vierzehn und zwei Monate vor und zehn Monate nach Einführung spezieller Atemschutzmasken. Die Blutproben wurden zu Beginn der Arbeitsschicht genommen und der erste Urin während der Arbeitsschicht verwendet. Beschäftigte, deren Indiumkonzentration 2 µg/l im Serum überschritt, wurden in die Studie eingeschlossen. Vor Implementierung der Gebläsefiltermasken waren die Beschäftigten mit partikelfilternden Atemschutzmasken ausgestattet. Als Biomarker wurden Indium in Serum und Urin, 8-Oxo-dG im Urin und DNA-Schäden (Comet-Assay) in Blutlymphozyten sowie SOD, GPx, GST, MDA im Serum untersucht. Im Mittel betrug die Beschäftigungsdauer $6,5 \pm 1,7$ Jahre. Vor Beschäftigungsbeginn berichteten 4 von 54 (7,4 %) der Beschäftigten über Atemwegserkrankungen, 8 von 54 (14,8 %) entwickelten solche seit Beginn der Beschäftigung. Im Zeitraum von 2010 bis 2012 stiegen die stationär gemessenen (n = 11–26) Indium-Luftkonzentrationen von 3 auf 13 µg/m³ gesamt und von 2 auf 3 µg/m³ in der alveolengängigen Fraktion. Auch personenbezogene Luftmessungen (n = 8–19) ergaben im Mittel steigende Werte von 21 zu 36 µg/m³ gesamt und 3 zu 9 µg/m³ an alveolengängigem Anteil. Auf Basis von Messungen außerhalb und innerhalb der Gebläsefiltermasken ergab sich eine Reduktion der Indiumkonzentration um 88 bis 98 %. Im Mittel betrug die Penetration durch die speziellen Atemschutzmasken 6,6 %. Vor Implementierung der spezifischen Atemmasken zeigten sowohl die Indiumkonzentrationen im Serum als auch Biomarker für oxidativen Stress (GPx, GST, MDA im Plasma) und DNA-Schäden („tail moment“) in Blutlymphozyten einen Anstieg im Zeitraum von 2010 bis 2011. Bezogen auf alle Beschäftigten sanken zehn Monate nach Implementierung dieser Schutzmasken sowohl die

Indium-Serumkonzentration als auch alle unspezifischen Biomarker. Statistische Signifikanz ($p < 0,001$) war jedoch nur für die Indiumkonzentration im Serum, GST und MDA gegeben, welche sich um 23 %, 31 % und 44 % reduzierten. Nur 8-Oxo-dG stieg leicht an ($2,76 \pm 2,55$ auf $2,87 \pm 1,42$ $\mu\text{g/g}$ Kreatinin; $p = 0,033$). Eine generelle Reduktion an oxidativem Stress war auch stratifiziert nach Raucherstatus in beiden Gruppen anhand der gemessenen Biomarker zu beobachten, statistisch signifikant jedoch nur für MDA und GST. Für 8-Oxo-dG war bei Rauchern eine Reduktion ($p = 0,05$) und bei Nichtrauchern ein nicht signifikanter Anstieg zu beobachten. DNA-Schäden („tail moment“) waren nicht statistisch signifikant vermindert in beiden Gruppen. Die Indiumkonzentration im Serum sank bei den Rauchern von $5,85 \pm 2,14$ auf $4,11 \pm 1,92$ $\mu\text{g/l}$ ($p < 0,001$) und bei Nichtrauchern von $4,88 \pm 1,85$ auf $4,01 \pm 2,10$ $\mu\text{g/l}$ ($p = 0,010$). Allgemein wurde die Schutzwirkung der Masken also durch die sinkenden Biomarker bei gleichzeitiger Zunahme an Indium in der Luft festgestellt. Nach Angaben der Autoren ist die Studie durch die geringe Teilnehmeranzahl und die Verwendung unspezifischer Biomarker limitiert (Liu et al. 2016). Es liegen ungenaue Beschreibungen im Text und teilweise Widersprüche zur tabellarischen Darstellung vor. Bei Ungenauigkeiten bezieht sich die Beschreibung der Studie durch die Kommission auf die präsentierten Daten aus Tabellen.

In einem ITO-Pulver und ITO-Sputter-Target herstellenden Betrieb in Taiwan wurden 30 männliche Beschäftigte, die gegen ITO-Nanopartikel exponiert waren (k. A. dazu, ob sie auch gegen mikroskaliges ITO exponiert waren), auf oxidative DNA-Schäden (8-Oxo-dG) und Veränderungen der globalen DNA-Methylierung untersucht. Als Kontrollpersonen wurden 43 nicht-exponierte Personen einbezogen (k. w. A.). Selektionskriterien waren Nichtraucherstatus und komplette Erfassung der Biomarker. Ausreißer außerhalb der zweifachen Standardabweichung für jeden Parameter wurden nicht berücksichtigt. Im Mittel waren die Exponierten $3,2 \pm 2,48$ Jahre, $4,9 \pm 1,26$ Tage pro Woche und $6,41 \pm 3,55$ Stunden pro Tag exponiert. Die Exponierten waren im Vergleich zu den Kontrollpersonen statistisch signifikant jünger (30,6 vs. 38 Jahre), verfügten über einen geringeren Bildungsstand und waren ausschließlich männlich. Erhöhte Werte an 8-Oxo-dG wurden in Urin und Blut bei den Exponierten gemessen. Als weiterer Marker für oxidativen Stress wurde 8-Isoprostan in der Ausatemluft bestimmt und war statistisch signifikant erhöht bei den ITO-Exponierten. Die globale DNA-Methylierung (% 5mdC/dG) in Blutleukozyten war statistisch signifikant reduziert. Mittels einer „control banding nanotool risk level matrix“ wurden die Beschäftigten in verschiedene Risikostufen eingeteilt, als Ersatz für eine Expositionsmessung. Für eine Trend-Berechnung (Risikostufe 2 > Risikostufe 1 > Kontrolle) für die vier Biomarker wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Adjustiert wurde nach Alter, Geschlecht, Kreatininkonzentration im Urin (nur für 8-Oxo-dG im Urin) und Passivrauchen. Es wurden signifikante Unterschiede für alle Biomarker zwischen der ITO-exponierten und nicht-exponierten Gruppe und ein signifikanter Trend (Kontrolle < Risikostufe 1 < Risikostufe 2) ermittelt (Liou et al. 2017). Genaue Angaben zu den ITO-Nanopartikeln fehlen. Es liegen widersprüchliche Angaben zwischen Tabelle und Text bezüglich Alter der Beschäftigten vor. Indiumkonzentrationen in der Luft, im Blut oder Urin wurden nicht bestimmt. Die Studie untersucht verschiedene Nanomaterial-herstellende Betriebe (auch TiO_2 und SiO_2), beschreibt jedoch nur ein Kontrollkollektiv und gibt keine Auskunft darüber, wo die Kontrollpersonen rekrutiert wurden.

Zusammenfassung und Fazit: Bei Beschäftigten in der ITO-Fertigung wurden erhöhte Werte an oxidativen DNA-Schäden und DNA-Strangbrüchen im Blut detektiert, jedoch war die Datenerhebung und Adjustierung nach Raucherstatus unvollständig (Liu et al. 2012). Beschäftigte, die gegen **Indiummetall** und lösliche Indiumverbindungen exponiert waren, zeigten eine 2–3-fache Induktion an DNA-Schäden, Chromosomenaberrationen und Mikronuklei im Blut. Gleichfalls waren auch verschiedene andere toxische Metalle (z. B. Arsen, Blei, Cadmium) in Blut und Urin signifikant erhöht (Liu et al. 2017, 2021 a). Eine „Interventionsstudie“ zeigte sinkende Biomarker für oxidativen Stress im Blut bei Beschäftigten in der ITO-Herstellung nach Einführung spezieller Atemschutzmasken. Die Häufigkeit an DNA-Schäden war jedoch nicht verändert und oxidative DNA-Schäden nur bei Rauchern reduziert (Liu et al. 2016). Zusammenfassend liefern die Daten für Indium einen Hinweis auf eine genotoxische Wirkung beim Menschen, der jedoch aufgrund von Mischexposition und anderen Confoundern limitiert ist.

4.7 Kanzerogenität

In einem Kollektiv von 381 gegen Indium exponierten Beschäftigten (**Indiumoxid**-, **Zinnoxid**-, **ITO-Staub**) und 150 Kontrollpersonen wurde das Lungenkrebsrisiko im Vergleich zur männlichen Allgemeinbevölkerung von Japan untersucht. Die Studie begann im Jahr 2003 und der Beobachtungszeitraum dauerte bis 2006. Die Kohorte wurde in der Zeit von 2013 bis 2018 nachbeobachtet. Die Autoren beschreiben im Zeitraum von 2003 bis 2006 drei Fälle von Lungenkrebs und einen Fall im Jahr 2014. Histopathologisch wurde ein bronchoalveoläres Karzinom, ein Adenokarzinom und zwei nicht weiter definierte Tumoren diagnostiziert. Drei der Fälle waren Nichtraucher und ein Fall ein Gelegenheitsraucher. Im Jahr 2015 verstarb ein Beschäftigter an Lungenkrebs, der bisher nicht in der Kohorte mitgeführt wurde und zudem noch starker Raucher war. Dieser fünfte Fall wurde nicht in die statistische Auswertung aufgenommen. Bei den beschriebenen Fällen betrug die Expositionsdauer im Mittel 2,1 Jahre (0,3–4,8 Jahre). Angaben zur äußeren Exposition wurden nicht gemacht. Die Indiumkonzentrationen im Serum betrugen bei den Kontrollpersonen 0,6 µg/l (< 0,1–3 µg/l), bei den Exponierten 8,6 µg/l (< 0,1–117 µg/l) und bei den Fällen 3,1 µg/l (0,3–9,7 µg/l). Bei allen vier Fällen waren im Serum KL-6 und SP-D erhöht. Es errechnete sich ein nicht statistisch signifikant erhöhtes SIR (standardisiertes Inzidenzverhältnis) von 1,89 (95%-KI: 0,52–6,88). Für die Autoren ist es aufgrund der sehr niedrigen Latenzzeit von 0,4 bis 5 Jahren bei drei Fällen nicht klar, ob die beobachteten Lungenkrebsfälle auf die Indiumexposition zurückgeführt werden können (Nakano et al. 2019). Kritisch an dieser Studie ist anzumerken, dass die Terminologie unpräzise und die Rekrutierung der Exponierten und Kontrollpersonen unklar ist, sowie ein Vergleich der Fälle mit den übrigen Exponierten fehlt. Weiterhin ist die Expositionsdauer mit 0,3; 1; 3,2 und 4,8 Jahren kurz. Die Studie liefert allenfalls Hinweise für ein Lungenkrebsrisiko, was weiterer Abklärung bedarf.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Eine einstündige inhalative Exposition nur über die Nase gegen 0; 0,2; 2 oder 20 mg **Indiumchlorid**/m³ (entspricht 0; 0,1; 1,0; 10,4 mg Indium/m³) führte bei weiblichen F344-Ratten (n = 4–8) ab der geringsten Konzentration zu erhöhtem Lungengewicht, restriktiven akuten Lungenfunktionsveränderungen und erhöhter Reaktionsfähigkeit der Lunge gegen Acetylcholin sieben Tage nach Exposition. Ein kompensatorisch erhöhtes relatives Lungenvolumen war nach sieben Tagen in der höchsten, nach 42 Tagen ab der niedrigsten Konzentration zu beobachten. In der BALF zeigten sich inflammatorische Veränderungen wie erhöhte Werte an TNF α und Fibronectin. Weiterhin war die Gesamtzellzahl sowie die Anzahl an Granulozyten ab der niedrigsten Konzentration zu beiden Untersuchungszeitpunkten konzentrationsabhängig erhöht. Die geometrischen Mittelwerte der Partikelgrößenverteilungen betrugen 0,075; 0,133 und 0,75 µm in Abhängigkeit von der Konzentration (0,2; 2; 20 mg Indiumchlorid) (Blazka et al. 1994 b). Die 1-Stunden-LC₅₀ in dieser Studie ist größer als 10,4 mg Indium/m³.

Eine vierstündige inhalative Exposition nur über die Nase gegen 0 oder 5 mg **Indiumoxid**/m³ (entspricht 4,1 mg Indium/m³) (MMAD: 2,69 µm, GSD: 1,8) führte nach der vierzehntägigen Nachbeobachtungszeit bei einem männlichen und vier weiblichen von je fünf behandelten Wistar-Ratten zu schwacher multifokaler Verfärbung in der Lunge. In der Vorstudie mit je einer männlichen und weiblichen Ratte zeigten beide Ratten etwas erschwerte Atmung. Kein Tier starb (ECHA 2022). Die LC₅₀ in dieser Studie ist größer als 5 mg Indiumoxid/m³. Für die eingesetzte Substanz wurde die CAS-Nummer von Indiumoxid, jedoch eine zu hohe Molmasse angegeben. Es ist somit nicht genau nachvollziehbar, ob es sich auch tatsächlich um Indiumoxid handelte.

5.1.2 Orale Aufnahme

Die oralen LD₅₀-Werte sind in [Tabelle 10](#) aufgeführt.

Tab. 10 Orale LD₅₀-Werte für Indiumverbindungen

Verbindung	Spezies	Dosis (mg/kg KG)		Literatur
		Verbindung	Indium	
Indium	Ratte	4200	4200	Kabe et al. 1996
	Ratte	> 2000	> 2000	Asakura et al. 2008
In(OH) ₃	Ratte	> 2000	> 1384	ECHA 2021 c
InCl ₃	Ratte	4200	2180	NTP 2001
	Ratte	1983	1029	Szakmáry et al. 2001
	Kaninchen	2138	1110	NTP 2001
In(NO ₃) ₃	Maus	3350	1279	NTP 2001
InP	Maus	> 5000	> 3938	Greim 2004

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.1.4 Pharyngeale Aufnahme

Je vier bis fünf weibliche Wistar-Ratten wurden einmalig mit 0, 2 oder 20 mg mikroskaligen ITO-Partikeln/Ratte (entspricht etwa 0, 10 oder 100 mg ITO/kg KG) (massenmedianer Durchmesser d₅₀ (MMD): 7 µm), äquimolaren Konzentrationen an **Indiumoxid** (1,8 oder 18 mg/Ratte; entspricht etwa 9 oder 90 mg Indiumoxid/kg KG) (MMD: ca. 6 µm) sowie mit 2 oder 20 mg **uITO**/Ratte mittels pharyngealer Aspiration behandelt und 3, 15 oder 60 Tage nachbeobachtet. Die eingesetzten Indiumdosen betragen für Indiumoxid und ITO jeweils etwa 0; 7,4 und 74,4 mg/kg KG. In der BALF führte nach drei Tagen nur die Behandlung mit ITO ab der niedrigsten Konzentration zu einer statistisch signifikanten Erhöhung an Gesamtprotein, Gesamtzellzahl und LDH-Aktivität. Diese persistierte und nahm bis zum 15. Tag nach der Gabe dosisabhängig zu. Die Gesamtzellzahl war auch durch die höhere Dosis von Indiumoxid erhöht, nach 60 Tagen wurden weder Effekte auf Hydroxyprolin und lösliches Kollagen als fibrotische Marker noch histopathologisch eine Fibrose beobachtet. Histopathologisch führte die ITO-Behandlung zu Alveolitis und Verdickung der Alveolarwände, Akkumulation von Makrophagen, Lymphozyten und polymorphkernigen Neutrophilen sowie der Ablagerung von perivaskulärem inflammatorischem Infiltrat und proteinösem Material in den Alveolen. TNFα war nur nach 60 Tagen und nur bei der höheren ITO-Dosis gering aber statistisch signifikant erhöht (Lison et al. 2009).

Eine einmalige oropharyngeale Aspiration von 1 mg **Indiumphosphid**/kg KG (0,79 mg Indium/kg KG) durch je fünf männliche B6C3F1-Mäuse führte 28 Tage nach der Gabe in der Lunge zu Entzündungen, Pleuraverdickungen, einem Anstieg an Cytokinen, Erhöhung von Gesamtprotein, Fibrinogen und LDH-Aktivität in der BALF und einem Pleuraerguss. Eine pleurale Fibrose wurde nach 98 Tagen gefunden. Histologisch war diese Fibrose sehr ähnlich wie die Effekte nach chronischer Exposition. Eine einmalige intrapleurale Injektion von ähnlichen Indiumdosen von 1 mg Indiumphosphid/kg KG (0,79 mg Indium/kg KG) oder 1,2 mg **Indiumchlorid**/kg KG (0,62 mg Indium/kg KG) führte nach 35 Tagen zu einem wesentlich deutlicher ausgeprägtem Pleuraerguss bei Indiumchlorid im Vergleich zu Indiumphosphid (Kirby et al. 2009).

Je fünf bis sieben männliche B6C3F1-Mäuse erhielten einmalig 0; 0,5 oder 1 mg **Indiumphosphid**/kg KG (0,39; 0,79 mg Indium/kg KG) oder **ITO** (0,37; 0,74 mg Indium/kg KG) mittels oropharyngealer Aspiration. Es fand 14 und 28 Tage nach der Gabe eine Untersuchung der BALF auf zelluläre Marker für Entzündung und Lungenschädigung statt. Nur bei beiden mit Indiumphosphid behandelten Gruppen wurden Effekte in Form von statistisch signifikant erhöhten Werten an LDH-Aktivität, Gesamtprotein, Gesamtleukozytenzahl, Anzahl an Makrophagen und Granulozyten im Vergleich zu Kontrolltieren beobachtet. Die Autoren schlussfolgerten, dass Indiumphosphid eine stärkere Lungenschädigung mit neutrophiler Entzündung und pleuraler Leukozyteneffusion induziert als ITO (Gwinn et al. 2015).

5.1.5 Intratracheale Aufnahme

Je vier weibliche F344-Ratten wurden einmalig intratracheal mit 0; 0,000163; 0,00325; 0,065 oder 1,3 mg Indium/kg KG (als **Indiumchlorid**) behandelt. Nach 14 Tagen war in der BALF die Zellzahl und Anzahl an Granulozyten dosisabhängig statistisch signifikant erhöht und Alveolarmakrophagen vermindert. Zusätzlich wurden je vier Tiere der 1,3-mg-Gruppe nach 30 Minuten, 1, 2, 4, 8, 14, 28 und 56 Tagen getötet und histopathologisch untersucht. Die Lungen zeigten ab dem 1. Tag die Einwanderung von Entzündungszellen sowie proteinöses Sekret und fokale Nekrose der alveolären und bronchoalveolären Epithelzellen. Ab dem 28. Tag waren Fibrose und Infiltrate von großen Schaumzellen („foamy macrophages“) sichtbar. Leber, Nieren oder Milz zeigten keine histopathologischen Veränderungen. In der Lunge waren Hydroxyprolin und TNF α nach 56 Tagen noch statistisch signifikant erhöht (Blazka et al. 1994 a).

In einer Studie wurden **Indiumoxid**, **ITO** und **VD** (Indium-enthaltende Partikel aus einer ITO-Produktionsstätte) untersucht. Der MMAD betrug $2,7 \pm 2,2$ μm für Indiumoxid, $1,2 \pm 0,8$ μm für ITO und $0,5 \pm 0,3$ μm für VD (Badding et al. 2014). Nach einer einmaligen intratrachealen Instillation in männliche Sprague-Dawley-Ratten von 1 oder 5 mg Indiumoxid oder ITO/Ratte oder 0,5 oder 1,0 mg VD/Ratte wurden die Tiere nach einem, sieben und 90 Tagen untersucht. Bezüglich der Lungentoxizität verursachten alle Partikel qualitativ ähnliche Effekte mit erhöhter Konzentration an Cytokinen (IL-1 β , IL-6, TNF α) und Entzündungszellen in der BALF sowie nach 90 Tagen PAP und fibrotische Lungenveränderungen. Quantitativ war der Effekt am geringsten ausgeprägt für Indiumoxid, gefolgt von ITO. VD besaß die stärkste Wirkung. Die Autoren führen die Abstufung der Effektstärken auf die Unterschiede der Indium-Serumkonzentrationen zurück, die sehr viel höher für ITO und VD war (siehe [Abschnitt 3.1](#)). Die Instillation von 5,0 mg VD/Ratte führte zum Tod (Badding et al. 2016).

Je vier bis acht weiblichen Wistar-Ratten wurde einmalig intratracheal nanopartikuläres **Indiumoxid** (Primärgröße: ca. 42,5 nm; dispergiert: ca. 230 nm) in Dosierungen von 0, 50, 200 oder 600 μg /Ratte (entspricht etwa 0,25; 1,0; 3,0 mg Indiumoxid/kg KG bzw. 0,2; 0,8; 2,5 mg Indium/kg KG) instilliert. Nach 24 Stunden sowie 3, 7, 14, 30, 90 und 180 Tagen wurden Lungeneffekte beobachtet. Dosis- und zeitabhängig wurden persistierende neutrophile Inflammation, PAP, Hyperplasie von Typ-II-Pneumozyten, Schaumzellen und Granulome induziert. Die pro-inflammatorischen Cytokine IL-1 β , TNF α und Monocyte Chemotactic Protein 1 (MCP-1) in der BALF waren ab der niedrigsten Dosis und ab dem dritten Tag erhöht. Die Untersuchung des Bluts nach 90 oder 180 Tagen war ohne Befund (Kim et al. 2020).

Eine einmalige intratracheale Gabe von **CIS** (Partikeldurchmesser: 2,55 μm) in Dosierungen von 0; 12,5; 25; 50 oder 100 mg/kg KG (aufgrund fehlender Molmasse keine Umrechnung auf Indium möglich) an je drei bis sechs weibliche Sprague-Dawley-Ratten führte nach 72 Stunden ab der niedrigsten Dosis zu erhöhter Gesamtzellzahl und LDH-Aktivität in der BALF. Ab 25 mg/kg KG war die Anzahl an Alveolarmakrophagen verringert sowie Granulozyten und Gesamtprotein erhöht. Das relative Lungengewicht war ab 50 mg/kg KG erhöht und bei 100 mg/kg KG wurde eine verminderte Körpergewichtszunahme beobachtet (Morgan et al. 1995). Da für viele Endpunkte ohne Erläuterung nur 1–2 Tiere untersucht wurden, ist eine genaue statistische Auswertung nicht möglich.

Nach dem selbem Studienplan (s. o.) wurden 0 oder 24 mg **CIS**/kg KG einmalig an je fünf weibliche Sprague-Dawley-Ratten verabreicht und diese bis 28 Tage nachbeobachtet. Das relative Lungengewicht war statistisch signifikant erhöht und histopathologisch war eine Infiltration von Makrophagen, Lymphozyten und Neutrophilen sowie PAS-positives eosinophiles granuläres Exsudat zu beobachten, was nach Angaben der Autoren mit einer Lipoproteinose vereinbar ist, sowie Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten. CIS-Partikel wurden auch in bronchialen Lymphknoten nachgewiesen. In der BALF waren bei allen CIS-behandelten Tieren Gesamtzellzahl, Gesamtprotein, Fibronectin und Hydroxyprolin statistisch signifikant erhöht. Die höchste Indiumkonzentration wurde in der Lunge gemessen. In extrapulmonalem Gewebe war die höchste Konzentration von Indium in den Nieren zu finden, gefolgt von Milz, Leber, Knochenmark und Blut (Morgan et al. 1997). Da für viele Endpunkte ohne Erläuterung nur 1–2 Tiere untersucht wurden, ist eine genaue statistische Auswertung nicht möglich.

Je vier weibliche Wistar-Ratten wurden einmalig intratracheal mit 0, 50, 200 oder 600 μg nanopartikulärem **Indiumoxid**/Ratte (0,25; 1,0; 3,0 mg Indiumoxid/kg KG entspricht 0,21; 0,83; 2,48 mg Indium/kg KG) behandelt und für einen, drei, 14 oder 28 Tage nachbeobachtet. Ab dem ersten Tag war progressive neutrophile Inflammation zu beobachten, welche zeit- und dosisabhängig zunahm, ab dem 14. Tag auch PAP. Ab der geringsten Konzentration

war in der BALF die Anzahl an Makrophagen statistisch signifikant verringert und die der Granulozyten sowie das Gesamtprotein erhöht. Im Vergleich zeigten Nanopartikel aus Nickeloxid und Kupferoxid inflammatorische Effekte erst bei höheren Dosen (Jeong et al. 2016).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Untersuchungen zur inhalativen Exposition gegen **Indiumphosphid** sind ausführlich in der Begründung aus dem Jahr 2004 aufgeführt (Greim 2004), weshalb in dieser Begründung nur die relevanten Studien zusammengefasst dargestellt sind. Ausführlich wird in diesem Abschnitt auf Inhalationsstudien eingegangen, die bisher noch nicht beschriebene Indiumverbindungen untersuchen.

Bei B6C3F1-Mäusen und F344-Ratten wurde die lungentoxische Wirkung nach inhalativer Exposition gegen Aerosole von **Indiumoxid** (MMAD: 1,9–2,3 μm) und **ITO** (MMAD: 2,4–3,7 μm) untersucht. Dafür wurden je 5–10 Tiere beider Geschlechter für sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, zwei Wochen lang gegen 0; 0,1; 1; 10 oder 100 mg/m^3 oder 13 Wochen lang gegen 0; 0,1 oder 1 mg/m^3 ganzkörperexponiert. Zusätzlich wurde eine Gruppe mit je zehn weiblichen und zehn männlichen Ratten, die 13 Wochen lang gegen 0 oder 0,1 $\text{mg ITO}/\text{m}^3$ exponiert wurden, anschließend 26 Wochen nachbeobachtet. Die gemessenen Indiumkonzentrationen betragen in der 13-Wochen-Studie für Indiumoxid $0,08 \pm 0,01$; $0,84 \pm 0,07$ $\text{mg Indium}/\text{m}^3$ und für ITO $0,07 \pm 0,01$; $0,75 \pm 0,06$ $\text{mg Indium}/\text{m}^3$. In der 2-Wochen-Studie wurden für Indiumoxid $0,08 \pm 0,01$; $0,89 \pm 0,05$; $8,90 \pm 0,38$; $87,0 \pm 45,89$ $\text{mg Indium}/\text{m}^3$ und für ITO: $0,07 \pm 0,00$; $0,70 \pm 0,01$; $6,94 \pm 0,25$; $71,35 \pm 2,22$ $\text{mg Indium}/\text{m}^3$ gemessen. In der 13-Wochen-Studie wurden bei männlichen und weiblichen Ratten nach Exposition gegen Indiumoxid und ITO jeweils ab der niedrigsten Konzentration von 0,1 mg/m^3 erhöhte absolute und relative Lungengewichte und eine Infiltration von Alveolarmakrophagen in die Lunge, sowie erhöhte Werte an Kalium im Blut festgestellt. Nach Exposition gegen ITO traten in der Lunge zusätzlich Infiltrationen von Entzündungszellen, PAP und Hyperplasie des alveolären Epithels sowie Granulome in den mediastinalen Lymphknoten auf, die nach Exposition gegen Indiumoxid erst bei 1 mg/m^3 beobachtet wurden. Alveoläre Fibrose manifestierte sich erst 26 Wochen nach Beendigung der Exposition. Ab 0,1 $\text{mg Indiumoxid}/\text{m}^3$ waren im Blut zusätzlich Natrium und Chlorid bei männlichen Ratten reduziert sowie Triglyceride bei weiblichen Ratten erhöht. Bei Mäusen waren zusätzlich mit ITO und Indiumoxid bei 1 mg/m^3 die relativen Milzgewichte erhöht; bei ITO trat bei dieser Konzentration auch extramedulläre Hämatoopoese in der Milz auf sowie eine Verdickung der Pleura. Mäuse zeigten alveoläre Hyperplasie nur nach zweiwöchiger Exposition. Die Effekte waren mit ITO stärker ausgeprägt als mit Indiumoxid und traten stärker bei Ratten als bei Mäusen auf. In der 2-Wochen-Studie wurden die gleichen Effekte wie in der 13-Wochen-Studie beobachtet, traten jedoch erst ab 1,0 mg/m^3 auf (Nagano et al. 2011 a, b). Im Vergleich war die Indiumkonzentration im Serum der gegen 1 $\text{mg ITO}/\text{m}^3$ exponierten Ratten etwa 4-fach höher als bei den gegen 1 $\text{mg Indiumoxid}/\text{m}^3$ exponierten Tieren. Die lungenschädigende Wirkung trat in der 13-Wochen-Studie ab der niedrigsten Konzentration von 0,1 $\text{mg ITO}/\text{m}^3$ bei beiden Spezies auf (Nagano et al. 2011 a).

In einer Vergleichsstudie mit **Indiumoxid** (durchschnittliche Partikelgröße 0,1 oder 4 μm) und **ITO** (< 50 nm) wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten (k. A. zur Anzahl) inhalativ nur über die Nase vier Wochen lang, fünf Tage pro Woche, sechs Stunden pro Tag gegen 1 $\text{mg Indium}/\text{m}^3$ exponiert und anschließend vier Wochen nachbeobachtet. Nur nach ITO-Exposition zeigten sich Effekte auf Atemfrequenz, Atemvolumen und Atemminutenvolumen, die auch vier Wochen nach Expositionsende persistierten. Beide Indiumverbindungen führten zu erhöhtem Lungengewicht, in der BALF zu einer Erhöhung der Gesamtzellzahl, der Anzahl an Makrophagen, Lymphozyten, Granulozyten sowie von Albumin und LDH-Aktivität. Histopathologisch wurde PAP, Fibrose der Alveolarwände, alveoläre Hyperplasie und Hypertrophie, perivaskuläre Inflammation und Verdickung der Pleura beobachtet. Diese Effekte persistierten auch nach vierwöchiger expositionsfreier Erholungsphase. Der Einfluss der Partikelgröße auf die Toxizität der Indiumverbindungen war nicht eindeutig beurteilbar, jedoch war ITO toxischer als Indiumoxid (Lim et al. 2014). Es fehlen Angaben, ob es sich um ITO oder uITO handelt.

Die Inhalationsstudien des NTP mit 22-wöchiger bzw. 105-wöchiger inhalativer Exposition gegen **Indiumphosphid** (siehe auch [Abschnitt 5.7.2.1](#)) sind ausführlich bei Greim (2004) beschrieben. Ab der niedrigsten Konzentration von 0,03 mg/m³ (0,0236 mg Indium/m³) wurden bei Ratten und Mäusen in der Lunge chronische Entzündung, interstitielle Fibrose und PAP beobachtet. Eosinophile Foci in der Leber traten bei männlichen Mäusen ab 0,03 mg/m³ und bei weiblichen bei 0,3 mg/m³ auf. Zusätzlich zeigte sich ab der niedrigsten Konzentration bei Mäusen beider Geschlechter eine Entzündung der Arterien des Herzens und mesotheliale Hyperplasien der Pleura und bei weiblichen Ratten eine Hyperplasie des Nebennierenmarks. Eine NOAEC lässt sich weder für die Ratte noch für die Maus aus den NTP-Studien ableiten.

Im Rahmen der zweijährigen Kanzerogenitätsstudie (siehe [Abschnitt 5.7.2.2](#)) wurden je 50 männliche und je 50 weibliche B6C3F1-Mäuse bzw. F344-Ratten gegen 0; 0,01; 0,03 oder 0,1 mg ITO/m³ (0; 0,007 ± 0,000; 0,022 ± 0,001 oder 0,075 ± 0,003 mg Indium/m³) 104 Wochen lang, sechs Tage pro Woche, fünf Stunden pro Tag ganzkörperexponiert. Die Exposition gegen ITO bei den Ratten der höchsten Konzentrationsgruppe wurde ab der 26. Woche eingestellt und die Tiere für die restlichen 78 Wochen gegen Luft exponiert. Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden ab der niedrigsten Konzentration von 0,01 mg ITO/m³ (0,007 mg Indium/m³) nicht-neoplastische Lungenveränderungen wie Fibrosen der Alveolenwände, verdickte Pleurawände, PAP, Infiltration von Alveolarmakrophagen und Entzündungszellen, sowie eine Hyperplasie des Alveolarepithels und Granulome im bronchienassoziierten lymphatischen Gewebe beobachtet. Bei den Mäusen waren die Lungenschädigungen qualitativ ähnlich, jedoch von geringerer Ausprägung. Die LOAEC lag ebenfalls bei 0,01 mg ITO/m³ (siehe [Tabelle 11](#)) (Nagano et al. 2011 c).

Tab. 11 Nicht-neoplastische histopathologische Veränderungen nach inhalativer ITO-Exposition von Mäusen und Ratten (Nagano et al. 2011 c)

B6C3F1-Mäuse		Konzentration ITO [mg/m ³]			
		0	0,01	0,03	0,1
Exposition:		104 Wochen			
Lunge:					
Verdickung der Pleurawand	♂	0/50	0/50	18/50**	23/50**
	♀	0/50	0/50	17/50**	23/47**
PAP	♂	0/50	26/50**	50/50**	49/50**
	♀	0/50	18/50**	40/50**	44/47**
Infiltration von Alveolarmakrophagen	♂	0/50	8/50*	30/50**	48/50**
	♀	2/50	11/50	37/50**	43/47**
Infiltration von Entzündungszellen	♂	0/50	0/50	8/50*	15/50**
	♀	0/50	0/50	12/50**	14/47**
Hyperplasie des BALT	♂	2/50	0/50	7/50	16/50**
	♀	11/50	7/50	20/50	24/47**
Lymphknoten:					
Hyperplasie der mediastinalen Lymphknoten	♂	2/50	2/50	7/50	10/50*
	♀	2/50	1/50	11/50*	16/47**

Tab. 11 (Fortsetzung)

F344-Ratten	Konzentration ITO [mg/m ³]				
	0	0,01	0,03	0,1	
Exposition:	104 Wochen			nur 26 Wochen	
Lunge:					
Fibrose der Alveolenwände	♂	0/49	47/50**	50/50**	49/50**
	♀	0/50	48/49**	50/50**	49/49**
Verdickung der Pleurawand	♂	0/49	50/50**	50/50**	49/50**
	♀	0/50	48/49**	50/50**	49/49**
PAP	♂	0/49	50/50**	50/50**	49/50**
	♀	0/50	49/49**	50/50**	49/49**
Infiltration von Alveolarmakrophagen	♂	0/49	50/50**	50/50**	50/50**
	♀	0/50	48/49**	50/50**	49/49**
Infiltration von Entzündungszellen	♂	0/49	34/50**	36/50**	20/50**
	♀	0/50	33/49**	36/50**	12/49**
Granulome im BALT	♂	0/49	11/50**	12/50**	15/50**
	♀	0/50	6/49*	9/50**	21/49**
Lymphknoten					
Granulome in mediastinalen Lymphknoten	♂	6/49	33/50**	34/50**	34/50**
	♀	12/50	36/49**	44/50**	47/49**

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01 (Chi-Quadrat-Test)

BALT: bronchienassoziiertes lymphatisches Gewebe; PAP: pulmonal-alveoläre Proteinose

5.2.2 Orale Aufnahme

Je sechs bis zwölf männliche und weibliche Crj:CD(SD)IGS-Ratten pro Gruppe wurden 28 Tage lang täglich mit 0, 40, 200 oder 1000 mg **Indium**/kg KG mittels Schlundsonde behandelt. Zusätzlich wurden Tiere der Kontroll- und Hochdosisgruppe anschließend 14 Tage nachbeobachtet. Es wurden keine Effekte durch Indium auf klinische Parameter, Körpergewicht oder Organgewichte oder bei der histopathologischen Untersuchung der Organe beobachtet (Asakura et al. 2008). Der NOAEL dieser Studie beträgt somit 1000 mg Indium/kg KG und Tag.

Je acht männliche und weibliche Swiss-Mäuse (ICR) pro Gruppe erhielten per Schlundsonde 22 Tage lang 0, 50, 150, 250 oder 350 mg **Indiumchlorid**/kg KG und Tag (entspricht 26, 78, 130 und 182 mg Indium/kg KG und Tag). Je drei weibliche Tiere der drei höchsten Dosisgruppen starben. Bei den männlichen Tieren war nach Gabe von 250 mg/kg KG die Anzahl an Lymphozyten im Blut vermindert. Nach Gabe von 350 mg/kg KG wurde bei beiden Geschlechtern ein vermindertes Körpergewicht, erhöhte relative Nierengewichte und bei den männlichen Tieren eine Schädigung der proximalen Nierentubuli anhand einer erhöhten N-Acetylglucosaminidase-Ausscheidung festgestellt (Chapin et al. 1995).

Je zehn männlichen und weiblichen Swiss-Mäusen pro Gruppe wurden 0, 50, 150 oder 250 mg **Indiumchlorid**/kg KG und Tag (26, 78 oder 130 mg Indium/kg KG und Tag) 17 bis 20 Tage lang mittels Schlundsonde verabreicht. Zwei weibliche Tiere der Hochdosisgruppe starben. Eine verringerte Körpergewichtszunahme wurde bei allen weiblichen und bei den männlichen Tieren ab 150 mg/kg KG beobachtet (Chapin et al. 1995).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.4 Intratracheale und oropharyngeale Aufnahme

Untersuchungen zur intratrachealen Exposition gegen **Indiumphosphid** sind ausführlich in der Begründung aus dem Jahr 2004 aufgeführt (Greim 2004).

Je 15 männliche Wistar-Ratten wurden dreimal innerhalb einer Woche intratracheal gegen **CIGS** (entspricht 0,09; 0,9; 9,0 mg Indium/kg KG) (Partikeldurchmesser: 1,6 µm, bestehend aus 24 mol% Kupfer, je 13 mol% Indium und Gallium und 50 mol% Selen) in Dosierungen von 0; 0,5; 5 oder 50 mg/kg KG exponiert und die Tiere sofort oder nach einer oder drei Wochen untersucht. Die Behandlung mit CIGS-Partikeln führte dosisabhängig zu einer relativen Lungengewichtserhöhung, statistisch signifikant ab 5 mg CIGS/kg KG, die bis drei Wochen nach der letzten Gabe kontinuierlich anstieg. Histopathologisch wurden ab der niedrigsten Dosis mit konzentrations- und zeitabhängig steigendem Schweregrad diffuse Hyperplasien des bronchoalveolären Epithels beobachtet. Ab einer Woche nach der letzten Gabe trat Exsudat im Alveolarraum auf, das teilweise PAS-positiv war (Tanaka et al. 2012).

Je vier bis acht männliche Syrische Hamster wurden intratracheal mit 4 mg **Indiumphosphid** oder 3 mg **Indiumarsenid**/kg KG (entspricht jeweils 2,4 mg Indium/kg KG) zweimal wöchentlich, acht Wochen lang, behandelt und entweder sofort oder nach 8, 16, 40, 64 oder 88 Wochen untersucht. Sofort nach der letzten Gabe war mit beiden Verbindungen das Körpergewicht statistisch signifikant vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Lunge waren diffus verteilt schwere Entzündungen sowie Fibrose und zusätzlich lokale bronchoalveoläre Hyperplasie direkt nach der letzten Gabe zu beobachten. Diese lokalen Läsionen transformierten graduell zu PAP ab 16 Wochen nach der letzten Gabe. Eine Immunfärbung von PCNA („proliferating cell nuclear antigen“) zeigte gesteigerte Zellproliferation in den Läsionen, jedoch waren Mutationen in *Kras* nicht häufiger (siehe [Abschnitt 5.6.2](#)). Allgemein waren die Effekte stärker ausgeprägt durch Indiumarsenid als durch Indiumphosphid (Yamazaki et al. 2000).

Jeweils sechs männliche und weibliche Wistar-Ratten pro Dosis wurden zweimal pro Woche, vier Wochen lang, mit 0; 0,28; 1,4; oder 7 mg nanoskaligem **Indiumoxid**/kg KG (entspricht 0; 0,24; 1,2 und 6 mg Indium/kg KG) intratracheal behandelt und fünf Tage, vier oder acht Wochen nachbeobachtet. Verminderte Körpergewichtszunahme, erhöhte relative Lungengewichte und erhöhte Anzahl an Entzündungszellen (Lymphozyten, Neutrophile, Monozyten) im Serum sowie pathologische Lungenveränderungen wie Pneumonie und Alveolitis, erhöhte Zahlen an Makrophagen und Neutrophilen und Hypertrophie bis Nekrose der Typ-II-Pneumozyten waren ab der niedrigsten Konzentration zu beobachten (Chen et al. 2020).

Je zehn männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten zweimal wöchentlich intratracheal nanoskaliges **ITO** in Dosen von 0 oder 6 mg/kg KG und Tag (entspricht 4,5 mg Indium/kg KG und Tag) 3, 7, 14, 28, 56 bzw. 84 Tage lang oder 0; 1,2; 3 und 6 mg/kg KG und Tag (entspricht 0,89; 2,2 oder 4,5 mg Indium/kg KG und Tag) zwölf Wochen lang. In den Gruppen, die mit 1,2; 3 oder 6 mg ITO/kg KG behandelt wurden, waren nur die relativen Lungengewichte dosisabhängig statistisch signifikant höher im Vergleich zu denen der Kontrolltiere. Histopathologisch waren bei allen Dosierungen Gewebeschäden in Lunge, Milz, Leber, Nieren und Hoden zu beobachten. Die Lunge zeigte einen dosisabhängigen Anstieg an Fibrose der Alveolarwände, PAP, Infiltration von Alveolarmakrophagen und Entzündungszellen sowie Hyperplasie des alveolären Epithels. Cholesterinspalten, PAP sowie alveoläre Emphyseme waren ebenfalls zu beobachten. PAP trat ab dem 28. Tag mit steigendem Schweregrad bis zum 84. Tag auf. In der BALF waren Gesamtprotein, MDA, SOD-Aktivität, T-AOC, LDH-Aktivität, IL-1β, IL-6, IL-10 und TNFα, und im Serum Marker für oxidativen Stress (GSH-px, CAT, SOD) erhöht (Liu et al. 2022 b). Es fehlen Angaben, ob es sich um ITO oder uITO handelt.

In einer weiteren Studie an männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurde die Toxizität der schwerlöslichen Indiumverbindungen **ITO** und **Indiumoxid** mit der leichtlöslichen **Indiumchlorid** und **Indiumsulfat** verglichen. Je zehn Ratten pro Dosisgruppe wurden acht Wochen lang intratracheal zweimal pro Woche mit 1,2; 3 oder 6 mg ITO/kg KG (0,9; 2,2; 4,5 mg Indium/kg KG), 1,2; 3 oder 6 mg Indiumoxid/kg KG (1; 2,5; 5 mg Indium/kg KG), 0,523; 1,046 oder 2,614 mg Indiumsulfat/kg KG (0,23; 0,46; 1,16 mg Indium/kg KG) oder mit 0,065; 0,65 oder 1,3 mg Indiumchlorid/kg KG (0,034; 0,34; 0,68 mg Indium/kg KG) behandelt und anschließend acht Wochen nachbeobachtet. Die gewählten Dosen betragen laut Autoren 1/50, 1/20 und 1/10 der LD₅₀ für 1,2; 3 und 6 mg/kg KG (k. w. A.). Der hydrodynamische Durchmesser für ITO, Indiumoxid, Indiumsulfat und Indiumchlorid betrug 81,09 ± 5,56 µm; 23,14 ± 1,03 µm; 15,36 ± 0,85 µm und 16,47 ± 0,92 µm. Die Kontrolltiere erhielten Kochsalzlösung. Die schwerlöslichen ITO- und Indiumoxid-Partikel akkumulierten in der Lunge, wogegen nach Behandlung mit den leichtlöslichen Verbindungen keine Partikel im Lungengewebe nachweisbar waren. Eine verminderte Körpergewichtszunahme wurde durch alle Indiumverbindungen induziert, die Effekte waren jedoch stärker mit Indiumsulfat und -chlorid. Verschiedene statistisch signifikant veränderte Blutparameter zeigten dosisabhängig Effekte auf Leber und Niere an.

Die Exposition gegen ITO und Indiumoxid führte zu vergrößerten Lungen mit weißen granulären Knötchen, Blutungen und schwammartigen Veränderungen. Für Indiumchlorid wurden weiße Punkte und Einblutungen in der Lunge bis hin zum Lungenödem beobachtet. Indiumsulfat bedingte sehr starke Blutungen in der Lunge. Histopathologisch wurde für alle Indiumverbindungen jeweils ab der niedrigsten Dosis eine dosisabhängige inflammatorische Reaktion beobachtet, welche für die gut löslichen Verbindungen stärker ausfiel als für die schwerlöslichen. Letztere zeigten vermehrt eosinophile Granulozyten und eine Akkumulation von Schaumzellen und proteinösem Material sowie eine Schädigung der Alveolarwände, was bei ITO stärker ausgeprägt war als bei Indiumoxid. Lungenfibrotische Veränderungen waren für ITO und Indiumchlorid am stärksten, gefolgt von Indiumoxid und waren nur in geringer Form für Indiumsulfat zu beobachten. PAS-positive Lungenablagerungen wurden nur für ITO und Indiumoxid gefunden. Erhöhte Marker für interstitielle Pneumonie (SP-A, SP-D, KL-6 und GM-CSF) und inflammatorische Effekte (NFκB p65, IL-1β, IL-6, IL-10 und TNFα) wurden für ITO und Indiumoxid und in geringerem Umfang bei Indiumchlorid und -sulfat beobachtet. Die Induktion von HMOX-1 war dagegen stärker bei den gut löslichen Indiumverbindungen als bei ITO und Indiumoxid (Liu et al. 2022 a). Es fehlen Angaben, ob es sich um ITO oder uITO handelt. Es wurden keine äquimolaren Indiumdosen verwendet.

Die vierwöchige oropharyngeale Gabe von 0; 3,6 oder 36 mg nano- und mikroskaligem ITO/kg KG an je acht männliche C57BL/6-Mäuse führte zu reduzierter Körpergewichtszunahme und erhöhten Lungengewichten. Histopathologisch waren fibröse Veränderungen in der Lunge zu beobachten (Qu et al. 2021). Aufgrund sprachlicher Mängel und fehlender Angaben sind die Ergebnisse nicht eindeutig nachvollziehbar.

Die pulmonale Toxizität von **Indiumphosphid** und **ITO** wurde nach 16-wöchiger intratrachealer Instillation an männliche Syrische Hamster verglichen. Je 5–10 Tiere wurden einmal wöchentlich mit 6,0 mg Indiumphosphid oder ITO/kg KG behandelt, was 4,8 mg Indium/kg KG bei Indiumphosphid und 4,5 mg Indium/kg KG bei ITO entspricht. Die Gesamtdosis betrug $13,0 \pm 1,5$ mg Indiumphosphid-Partikel und $12,4 \pm 1,2$ mg ITO-Partikel. Im geometrischen Mittel hatten die Partikel eine Größe von $1,06 \mu\text{m}$ (GSD 1,8) für Indiumphosphid und $0,95 \mu\text{m}$ (GSD 2,42) für ITO. Die Exposition führte zu erhöhten Lungengewichten und Entzündungen in der Lunge, die für Indiumphosphid stärker ausgeprägt waren als für ITO, sowie zu alveolärer und bronchiolärer Hyperplasie. Bei Indiumphosphid wurde bei einem Hamster eine Plattenepithelmetaplasie festgestellt und zusätzlich zu den Lungeneffekten eine Ablagerung von Indiumphosphid-Partikeln in den bronchiolären und mediastinalen Lymphknoten. Die Effekte auf die Lunge waren stärker ausgeprägt nach Indiumphosphid-Applikation als nach ITO-Applikation. Die Autoren führen dies auf die unterschiedliche Clearance der beiden Verbindungen zurück und nicht auf die zusätzlichen Komponenten Phosphor und Zinnoxid (Tanaka et al. 2002). Es fehlen Angaben, ob es sich um ITO oder uITO handelt.

In einer Studie wurde die Lungentoxizität von mikroskaligem ITO (Partikeldurchmesser, geometrischer Mittelwert $0,95 \mu\text{m}$ (GSD 2,24)) und **Indiumoxid** ($0,14 \mu\text{m}$, k. w. A.) bei Hamstern verglichen. Dazu wurden je sechs bis acht männliche Syrische Goldhamster mittels intratrachealer Instillation mit 0, 3 oder 6 mg ITO/kg KG bzw. 2,7 oder 5,4 mg Indiumoxid/kg KG (entspricht beides jeweils 2,2 bzw. 4,5 mg Indium/kg KG) zweimal pro Woche, acht Wochen lang behandelt und 0, 16 und 40 Wochen nachbeobachtet. Bei ITO wurden die Tiere zusätzlich 78 Wochen nachbeobachtet. Alle exponierten Tiere hatten erhöhte relative Lungengewichte, jedoch trat nur bei der hohen ITO-Dosisgruppe verminderte Körpergewichtszunahme auf. In den Lungen waren ab dem Tag der letzten Gabe entzündliche diffuse Foci zu beobachten, die sich graduell über den Nachbeobachtungszeitraum verstärkten. Die Foci sind beschrieben als bronchoalveoläre Hyperplasie, Ausdehnung der Alveolarräume, Cholesterinspalten und interstitielle Fibrose. Infiltration von inflammatorischen Zellen in den Bronchioalveolarraum, hauptsächlich Neutrophile gefolgt von Alveolarmakrophagen, trat ebenfalls auf. Granulome wurden nur nach Behandlung mit Indiumoxid gefunden, ansonsten waren die Schäden durch beide Indiumverbindungen ähnlich. Lungenadenome traten jedoch nur bei gegen ITO exponierten Tieren auf (siehe Abschnitt 5.7) (Tanaka et al. 2010 a). Es fehlen Angaben, ob es sich um ITO oder uITO handelt.

In einer Studie wurde vergleichend die Lungentoxizität von partikulärem **Indiumhydroxid** (mittlerer Partikeldurchmesser: 40 nm), **Indiumoxid** ($0,14 \mu\text{m}$) und **ITO** ($0,56 \mu\text{m}$) an männlichen Wistar-Ratten untersucht. Äquivalente Dosen von 10 mg Indium/kg KG in Form der jeweiligen Indiumverbindung wurden zweimal wöchentlich, zwei Wochen lang, insgesamt fünfmal, 36 Ratten pro Gruppe intratracheal instilliert. Die Untersuchung der Tiere erfolgte entweder sofort nach der letzten Instillation oder einer Nachbeobachtungszeit von ein, zwei oder drei

Wochen. Zwei Tiere der Indiumhydroxid-Gruppe starben während der Behandlungszeit. Nur die Behandlung mit Indiumhydroxid führte zu statistisch signifikant verminderter Körpergewichtszunahme. Die relativen Lungengewichte waren in allen Dosisgruppen, die absoluten nur nach Gabe von Indiumhydroxid (auch im Vergleich zu den anderen beiden Indiumverbindungen) statistisch signifikant erhöht. Histopathologisch war in allen Indium-Expositionsgruppen eine Entzündung in der Lunge zu beobachten, einschließlich einer alveolären Flüssigkeitsbildung. Fibrotische Veränderungen traten nur in der Indiumhydroxid-Gruppe auf. Die stärkere Wirkung von Indiumhydroxid wird von den Autoren auf dessen kleineren Partikeldurchmesser und der höheren Konzentration im Blut (höhere Löslichkeit) zurückgeführt (Tanaka et al. 2014).

5.2.5 Fazit

Aus den Langzeitinhalationsstudien zur Kanzerogenität mit **ITO** und **Indiumphosphid** (siehe auch [Abschnitt 5.7.2](#)) lassen sich weder für F344-Ratten noch für B6C3F1-Mäuse NOAEC ableiten. Bei beiden Spezies traten mit beiden Indiumverbindungen chronische entzündliche Lungeneffekte mit PAP, chronischer Entzündung, interstitieller Fibrose und Hyperplasie des Alveolarepithels und der mediastinalen und bronchialen Lymphknoten auf. Indiumphosphid führte zusätzlich bei Mäusen zu Entzündungen des Herzens, eosinen Foci in der Leber und mesothelialer Hyperplasie der Pleura. Bei Ratten traten Hyperplasien des Nebennierenmarks auf.

Die LOAECs entsprechen $7 \mu\text{g Indium/m}^3$ (ITO) und $23 \mu\text{g Indium/m}^3$ (Indiumphosphid). Es liegen keine Studien mit niedrigeren Indiumkonzentrationen vor.

Intratracheale Instillation oder oropharyngeale Aspiration von **Indiumoxid**, **Indiumsulfat**, **Indiumchlorid** und **CIGS** führte ebenfalls zu entzündlichen und fibrotisierenden Lungeneffekten bei Ratten, Mäusen und Hamstern.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einem Test nach OECD-Prüfrichtlinie 439 an humaner rekonstruierter Epidermis (EPISkinTM) wurden für **Indium-Pulver** (k. w. A.) keine irritativen Effekte in Form einer verminderten Zellviabilität beobachtet. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2021 a).

Pulver (k. w. A.) von **Indiumoxid**, **Indiumhydroxid** und **Indiumnitrat** hatten in zwei Tests mit rekonstruierter humaner Haut (RHE) (EPISkinTM) nach OECD-Prüfrichtlinien 431 und 439 keine reizende oder ätzende Wirkung (ECHA 2018 b, 2021 c, 2022).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 404 war mit Wasser angefeuchtetes **Indiumhydroxid**-Pulver nicht reizend an der Haut von drei männlichen Weiße-Neuseeländer-Kaninchen, welche semiokklusiv auf rasierter Haut vier Stunden lang behandelt und anschließend nach 1, 24, 48 und 72 Stunden untersucht wurden (ECHA 2021 c).

Indiumchlorid-Pulver wurde an humaner rekonstruierter Epidermis (EPISkinTM) in vitro in einem Test nach OECD-Prüfrichtlinie 431 für drei Minuten, eine und vier Stunden untersucht. Eine statistisch signifikant verminderte Zellviabilität (10 % im Vergleich zur Negativkontrolle) wurde nur nach vier Stunden beobachtet und Indiumchlorid als ätzend an der Haut bewertet (ECHA 2021 b).

Drei männliche Neuseeländer-Kaninchen wurden mit je 500 mg **Indiumchlorid** (Reinheit: 98 %) auf intakter, frisch rasierter Haut (25 cm^2) abgedeckt (k. w. A.) vier Stunden lang behandelt und anschließend nach 1, 4, 24, 48, 72 Stunden und 21 Tagen untersucht. Nach einer Stunde zeigte nur eins von drei Tieren leichte Hyperämie. Ab 24 Stunden wurden bei allen Tieren Ödeme (Draize Score: 3,0) und Erytheme (Draize Score ≥ 3) beobachtet; letztere waren auch nach 21 Tagen nicht reversibel. Bei zwei Tieren gab es Hinweise auf eine akute Dermatitis. Indiumchlorid wurde als ätzend an der Haut bewertet (Szakmáry et al. 2001).

5.3.2 Auge

In einem Test nach OECD-Prüfrichtlinie 438 an isolierten Hühneraugen (n = 3) waren **Indium**, **Indiumhydroxid** und **Indiumoxid** (k. A. zur Partikelgröße) nicht reizend (ECHA 2021 a, c, 2022). **Indiumnitrat** verursachte erhöhte Werte bezüglich Hornhauttrübung und Fluoresceinfärbung und wurde deshalb als mäßig reizend am Auge bewertet (ECHA 2018 b).

Pulverförmiges **Indiumhydroxid** (100 mg) wurde nach OECD-Prüfrichtlinie 405 am Auge von Neuseeländer-Kaninchen eine Stunde lang getestet. Nach anschließender Spülung wurde 1, 24, 48, 72 Stunden und eine Woche nachbeobachtet. Nach dem Einbringen der Substanz zeigten die Tiere Schmerzreaktionen. Nach einer Stunde wurden bei allen Tieren statistisch signifikante konjunktivale Effekte wie Rötung und Tränenfluss beobachtet, welche nach 72 Stunden nur noch sehr geringfügig bei einem Tier auftraten und nach einer Woche reversibel waren. Für Rötung betragen die Reizwerte der Einzeltiere (24–72 h) 0,67; 0,67 bzw. 1,33. Nach EU-Regulation wurde Indiumhydroxid deshalb als nicht reizend am Auge bewertet (ECHA 2021 c).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Ein Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 mit **Indiumhydroxid** lieferte ein negatives Testergebnis. Die Induktion an zehn Dunkin-Hartley-Meerschweinchen erfolgte durch intradermale Injektion einer 0,01%igen (G/V) Testzubereitung in 1%iger Methylcellulose-Lösung und anschließender epikutaner Applikation einer 100%igen (G/V) Testzubereitung in 1% Methylcellulose. Auf die Provokation mit einer 100%igen Testzubereitung reagierte keines der zehn Tiere (ECHA 2021 a). Die Angaben zur Testzubereitung für die Auslösung sind fraglich.

Weiterhin liegt ein LLNA mit **uITO** mit Partikelgröße < 50 nm vor, wobei DMSO als Vehikel und Penetrationsverstärker eingesetzt wurde. Dabei wurden bei jeweils fünf weiblichen BALB/c-Mäusen pro Gruppe jeweils 2,5–10 % ITO topisch auf der intakten oder verletzten Haut am Ohrfläppchen aufgetragen bzw. injiziert. Bei topischer Applikation auf die intakte Haut wurde in den Lymphknoten eine konzentrationsabhängige Vermehrung der Zellen beobachtet. Die EC3 betrug 4,7 %. Weiterhin wurden in der Studie noch die Applikationsvarianten intradermal und vorgeschädigte Haut untersucht (Tabelle 12), wobei sich widersprüchliche Ergebnisse ergaben (Brock et al. 2014). Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse wird die Studie nicht bei der Bewertung berücksichtigt.

Tab. 12 Stimulationsindices und effektive Konzentration bei dermalen und intradermalen Applikation von uITO (Partikelgröße < 50 nm) in Dimethylsulfoxid im LLNA (Brock et al. 2014).

Applikationsart/Konzentration uITO in DMSO	Stimulationsindices	Effektive Konzentration EC3 [%]
Dermal (intakte Haut) / 2,5; 5, 10 %	2,9; 4,1; 5,7	4,7
Dermal (vorgeschädigte Haut) / 2,5; 5, 10 %	1,0; 1,5; 1,8	negativ
Intradermal / 2,5; 5, 10 %	3,5; 6,1; 4,6	nicht berechenbar

In einer Publikation wurde für einen nicht Prüfrichtlinien-konformen Test mit 5 % **Indiumchlorid** an Meerschweinchen mit einmaliger intradermalen oder wiederholter offener Applikation ein positives Ergebnis bei 19 von 20 Meerschweinchen angegeben (Roshchin et al. 1982). Wegen des sehr ungewöhnlichen Studiendesigns sowie der weitgehend fehlenden Dokumentation wird dieser Befund nicht zur Bewertung herangezogen.

5.4.2 Atemwegsensibilisierende Wirkung

In einer Untersuchung an BALB/c-Mäusen wurden nach intradermalen Applikation von 5 % **uITO** die Lymphozyten auf den Anteil an B-Zellen (B220⁺) und B220⁺/IgE⁺-Zellen analysiert, sowie das Gesamt-Serum-IgE bestimmt. Es wurden keine Hinweise auf eine IgE-vermittelte Reaktion festgestellt (Brock et al. 2014).

Auch die in [Abschnitt 5.2.1](#) aufgeführten Untersuchungen liefern keine Hinweise auf eine atemwegssensibilisierende Wirkung.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Es liegen keine Generationenstudien vor.

In der 14-Wochen-Studie an F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen mit Ganzkörperexposition (siehe [NTP 2001](#); [Greim 2004](#)) gegen 0, 3, 10 oder 30 mg **Indiumphosphid**/m³ (2,4; 7,9; 23,6 mg Indium/m³) wurden zusätzlich Effekte auf Spermien und Hoden sowie die vaginale Zytologie untersucht. Bis 23,6 mg Indium/m³ zeigten sich keine statistisch signifikanten Wirkungen auf den Östruszyklus der weiblichen Tiere oder auf die Spermatogenese. Ab 2,4 mg Indium/m³ wurde bei männlichen Mäusen ein verringertes absolutes Hodengewicht beobachtet, bei 23,6 mg Indium/m³ bei beiden Spezies verringerte absolute Gewichte der Nebenhodenschwänze und bei Mäusen zusätzlich des gesamten Nebenhodens. In der Hauptuntersuchung zeigten sich Atrophie der Ovarien und Uteri bei Mäusen ab 30 mg/m³ und bei Ratten ab 100 mg/m³. Diese Konzentrationen waren bereits toxisch für die Tiere. In den Hoden männlicher Ratten wurde bis 112 Tage nach Expositionsende ein Anstieg der Indiumkonzentration beobachtet ([NTP 2001](#)).

Indiumchlorid-Lösung wurde in Dosierungen von 0, 50, 150 oder 250 mg/kg KG und Tag (26, 78, 130 mg Indium/kg KG und Tag) an je zehn männliche (3. bis 20. Tag) und zehn weibliche (1. bis 20. Tag) Swiss-Mäuse [CrI:CD1 (ICR) BR] pro Gruppe mittels Schlundsonde verabreicht, die zwischen dem 7. und 11. Tag verpaart wurden. Es wurden bis zur höchsten Dosis keine Effekte auf Ovulation, Fertilisation und Implantationsstellen oder auf Gewicht und Histologie männlicher Reproduktionsorgane oder Spermienparameter festgestellt. Generelle Toxizität in Form eines reduzierten Körpergewichts war bei den Elterntieren ab 50 mg/kg KG und Tag zu beobachten und zwei weibliche Tiere der höchsten Dosisgruppe starben (siehe [Abschnitt 5.2.2](#); [Chapin et al. 1995](#)).

Männliche Syrische Hamster wurden intratracheal mit 3 mg **Indiumphosphid**/kg KG oder 4 mg **Indiumarsenid**/kg KG (jeweils 2,4 mg Indium/kg KG) (Partikelgrößen Indiumphosphid: 1,06 µm (GSD 1,8) und Indiumarsenid: 1,58 µm (GSD 2,15)) zweimal pro Woche acht Wochen lang behandelt und anschließend 0, 8, 16, 40, 64 oder 88 Wochen nachbeobachtet (siehe [Abschnitt 5.2.2](#); [Yamazaki et al. 2000](#)). Indiumphosphid führte ab der 16. Nachbeobachtungswoche zu einem verminderten Körpergewicht sowie verminderten absoluten Hoden- und Nebenhodengewichten (relative Gewichte nicht angegeben). Zusätzlich wurde eine verringerte Spermienzahl und histopathologische Veränderungen in den Hoden, wie Vakuolisierung in den Hodenkanälchen, beobachtet. Die Spermatogonien waren nicht verändert. Effekte auf die Hoden und Nebenhoden waren nur nach 88 Wochen reversibel. Indiumarsenid verursachte qualitativ ähnliche, jedoch deutlich stärker ausgeprägte Wirkungen, die auch früher auftraten ([Omura et al. 2000](#)).

Achtwöchige intratracheale Instillation von 0 oder 7,7 mg **Indiumarsenid**/kg KG (Partikelgröße: 1,59 µm (GSD 2,15), entspricht 5 mg Indium/kg KG) zweimal pro Woche an je acht männliche Wistar-Ratten hatte 24 Stunden nach der letzten Gabe keine Effekte auf das absolute oder relative Gewicht der Hoden und Nebenhoden oder auf die Morphologie der Spermien. Die Gesamtzahl der Spermatozoen im Hoden war nicht verändert, jedoch wurde eine 16%ige Reduktion der Spermien im Nebenhodenkörper und -kopf beschrieben ([Omura et al. 1996 b](#)). Nach demselben Applikationsschema wurde eine Studie mit männlichen Syrischen Hamstern durchgeführt, die jedoch aufgrund starker Toxizität und Letalität nach der 14. Gabe beendet wurde. Die überlebenden Tiere zeigten eine starke Körpergewichtsabnahme und signifikant verringerte relative Hodengewichte. Histologische Veränderungen der Hoden und Effekte auf die Spermienzahl wurden nicht beobachtet ([Omura et al. 1996 a](#)).

In einer Studie wurden je fünf (Indiumphosphid) bis zehn (ITO) männliche Syrische Goldhamster wöchentlich intratracheal mit 6 mg **ITO**/kg KG (Partikelgröße: 0,95 µm (GSD 2,42), entspricht 4,5 mg Indium/kg KG) oder **Indiumphosphid** (Partikelgröße: 1,06 µm (GSD 1,80), entspricht 4,7 mg Indium/kg KG) 16 Wochen lang behandelt. Aus der Indiumphosphid-Gruppe wurde ein Hamster frühzeitig getötet (k. w. A.) und einer zeigte Agenesie der Hoden und Nebenhoden. Die Inzidenz an Vakuolisierungen in den Epithelzellen der Hodenkanälchen war nur nach

ITO-Exposition statistisch signifikant erhöht. Histopathologische Veränderungen in den Hoden waren bei 2/10 (ITO) bzw. 2/3 Tieren (Indiumphosphid) zu beobachten. Nicht statistisch signifikant verringert waren Körper-, Hoden- und Nebenhodengewicht sowie Anzahl der Spermien im Nebenhoden. Allgemein waren die Effekte bei ITO deutlich weniger stark ausgeprägt als bei Indiumphosphid (Omura et al. 2002). Die Studie besitzt aufgrund der geringen Tierzahl und der Gabe nur einer stark toxischen Dosis (Indiumphosphid) eine geringe Aussagekraft.

Wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten zweimal wöchentlich intratracheal mit nanoskaligem ITO entweder zwölf Wochen lang mit 0; 1,2; 3,0 oder 6 mg/kg KG (Primärpartikeldurchmesser: $55,3 \pm 1,1$ nm, hydrodynamischer Durchmesser der Partikel: $785,12 \pm 1,62$ nm, entspricht 0; 0,9; 2,2; 4,5 mg Indium/kg KG) oder bis zu 84 Tage lang mit 0 oder 6 mg ITO/kg KG behandelt (siehe Abschnitt 5.2.1), war dosis- und zeitabhängig eine Akkumulation von Indium in den Hoden zu beobachten. Ab 3 mg ITO/kg KG kam es zu degenerativer Vakuolisierung in interstitiellen Zellen und Tubuli seminiferi. Bereits ab 1,2 mg ITO/kg KG wurden histopathologische Schäden in Leber und Nieren beobachtet (Liu et al. 2022 b). Für die Hoden wurden histopathologische Veränderungen berichtet (rote Herde), wobei unklar ist, ob sie sich auf dieses Organ beziehen.

Fazit zur Fertilität: Es liegen keine Generationenstudien vor. Leichtlösliches **Indiumchlorid** zeigt in einer Studie mit Schlundsondengabe an Swiss-Mäusen keine Effekte auf Ovulation, Fertilisation, Implantation oder auf männliche Reproduktionsorgane und Spermienparameter bis zur höchsten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag (130 mg Indium/kg KG und Tag) bei gleichzeitig auftretender systemischer Toxizität (Chapin et al. 1995). Die schwerlöslichen Indiumverbindungen **Indiumphosphid** und **-arsenid** führen nach inhalativer und intratrachealer Applikation bei Nagern zu einem verringerten Gewicht (bei männlichen Tieren) und zur Atrophie (bei beiden Geschlechtern) der Reproduktionsorgane. ITO und Indiumphosphid bedingen eine verminderte Spermienzahl und histopathologische Schäden in den Hoden (Greim 2004; Liu et al. 2022 b; Omura et al. 1996 a, b, 2000, 2002). Diese Effekte sind jedoch nur bei gleichzeitiger systemischer Toxizität beobachtet worden. Die niedrigste effektive Konzentration nach inhalativer Exposition liegt bei 2,4 mg Indium/m³, verabreicht als Indiumphosphid; bei männlichen Mäusen kommt es zu einem verringerten Hodengewicht (NTP 2001).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Die Studien zur Entwicklungstoxizität nach pränataler Exposition gegen anorganische Indiumverbindungen sind in [Tabelle 13](#) dargestellt.

5.5.2.1 Pränatale Untersuchung

In pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien mit Ganzkörperexposition ergaben sich bei Sprague-Dawley-Ratten und Swiss-CD1-Mäusen bis zur höchsten eingesetzten Konzentration mit dem schwerlöslichen **Indiumphosphid** von 100 mg/m³ (79 mg Indium/m³) keine entwicklungstoxischen Effekte (Greim 2004; NTP 2001). NTP (2009) gibt zu bedenken, dass die üblichen Bedingungen für Studien zur Reproduktionstoxizität bei schwerlöslichen Indiumverbindungen ungeeignet sein könnten, um das nur langsam und nach chronischer Exposition freigesetzte Indium hinsichtlich dieses Endpunkts bewerten zu können.

Das gut lösliche **Indiumchlorid** bewirkte nach oraler Gabe entwicklungstoxische Effekte bei Mäusen, Kaninchen und Ratten. Bei Ratten kam es nach oraler Gabe ab 100 mg Indiumchlorid/kg KG und Tag (52 mg Indium/kg KG und Tag) zu einem erhöhten Prozentsatz fehlgebildeter Feten bei gleichzeitiger Maternaltoxizität. Es wurden vorwiegend externe Fehlbildungen ausgelöst. Der NOAEL für entwicklungstoxische Effekte betrug 50 mg Indiumchlorid/kg KG und Tag (Ungváry et al. 2000). Die einmalige Gabe von 400 mg Indiumchlorid/kg KG (208 mg Indium/kg KG) an verschiedenen Gestationstagen hatte abhängig vom Zeitpunkt unterschiedliche Wachstumsverzögerungen und Fehlbildungen zur Folge (Ungváry et al. 2000). Ab 150 mg Indiumchlorid/kg KG und Tag (78 mg Indium/kg KG und Tag) wurde bei Mäusen bei fehlender Maternaltoxizität eine erhöhte Inzidenz später Resorptionen beobachtet. Der NOAEL für Maternaltoxizität betrug 150 mg/kg KG und Tag (78 mg Indium/kg KG und Tag). Bis zur höchsten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag (130 mg Indium/kg KG und Tag) traten keine erhöhten Inzidenzen von Fehlbildungen auf (Chapin et al. 1995).

Bei Kaninchen kam es ab 100 mg **Indiumchlorid**/kg KG und Tag (52 mg Indium/kg KG und Tag), dem NOAEL für Maternaltoxizität, zu renalen Anomalien bei den Feten (Ungváry et al. 2000), so dass diese Dosis als Beginn der Dosis-Wirkungs-Beziehung angesehen werden kann. Es lässt sich ein oraler NOAEL für Entwicklungstoxizität von 50 mg/kg KG und Tag (26 mg Indium/kg KG und Tag) für Ratten, Mäuse und Kaninchen ableiten (Chapin et al. 1995; Ungváry et al. 2000).

In einer Studie mit einmaliger Schlundsondengabe an Ratten kam es bei 300 mg Indium/kg KG (gegeben als **Indiumchlorid**lösung) zu einer nicht statistisch signifikant erhöhten Inzidenz von geknickten und von kurzen Schwänzen (Nakajima et al. 1998). Da im mitgeführten Experiment mit intravenöser Gabe diese Effekte sehr stark ausgeprägt waren, ist dieser als substanzspezifischer Effekt auch für die orale Gabe anzunehmen.

5.5.2.2 Postnatale Untersuchung

Eine Studie an Mäusen mit einer Untersuchung am 1. und 4. Postnataltag ergab bei 250 mg **Indiumchlorid**/kg KG und Tag (130 mg Indium/kg KG und Tag), verabreicht per Schlundsonde, eine erhöhte postnatale Mortalität bei den Nachkommen (Chapin et al. 1995). Der NOAEL für Perinataltoxizität lag damit bei 150 mg Indiumchlorid/kg KG und Tag.

Tab. 13 Entwicklungstoxizitätsstudien nach pränataler Verabreichung von anorganischen Indiumverbindungen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Verbindung	Exposition	Befunde	Literatur
Inhalation				
Ratte , Sprague Dawley, k. w. A.	InP	GD 4–19 , 0, 1, 10, 100 mg/m ³ (0; 0,79; 7,87; 78,7 mg Indium/m ³), MMAD 1,3 µm, k. w. A., Untersuchung vermutlich GD20	ab 1 mg/m³ : <u>Muttertiere</u> : Lungengewicht konzentrationsabhängig ↑; 100 mg/m³ : NOAEC Entwicklungstoxizität	Greim 2004; NTP 2001
Maus , Swiss CD1, k. w. A.	InP	GD 4–17 , 0, 1, 10, 100 mg/m ³ (0; 0,79; 7,87; 78,7 mg Indium/m ³), MMAD 1,3 µm, k. w. A., Untersuchung vermutlich GD 18	ab 1 mg/m³ : <u>Muttertiere</u> : Lungengewicht konzentrationsabhängig ↑; 100 mg/m³ : <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓ (nicht stat. sign.), Teilnahmslosigkeit, angestrenzte Atmung, Mortalität; <u>Feten</u> : keine Fehlbildungen, Feten von 2 Muttertieren: Blutungen in Niere (k. w. A.); 100 mg/m³ : vermutlich NOAEC Entwicklungstoxizität	Greim 2004; NTP 2001
Oral (Schlundsonde)				
Maus , CrI:CD1 (ICR) BR, 10 ♀	InCl ₃	GD 8–14 , 0, 50, 150, 250 mg/kg KG u. d (0, 26, 78, 130 mg Indium/kg KG u. d), Reinheit > 99,9%, Untersuchung: PND 1 u. 4	50 mg/kg KG : NOAEL Maternaltoxizität ; 150 mg/kg KG : NOAEL Perinataltoxizität ; ab 150 mg/kg KG : <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓; 250 mg/kg KG : <u>Nachkommen</u> : KG ↓, Anzahl toter Nachkommen ↑	Chapin et al. 1995
Maus , CrI:CD1 (ICR) BR, 11–15 ♀	InCl ₃	GD 6–15 , 0, 50, 150, 250 mg/kg KG u. d (0, 26, 78, 130 mg Indium/kg KG u. d), Reinheit > 99,9%, Untersuchung: GD 16	50 mg/kg KG : NOAEL Entwicklungstoxizität ; 150 mg/kg KG : NOAEL Maternaltoxizität ; ab 150 mg/kg KG : <u>Muttertiere</u> : späte Resorptionen ↑; 250 mg/kg KG : <u>Muttertiere</u> : abs. u. rel. Lebergewicht ↓, Inzidenz lebender Feten/Wurf ↓, Inzidenz toter Feten/Wurf ↑, <u>Feten</u> : KG ↓; keine erhöhten Inzidenzen an Fehlbildungen	Chapin et al. 1995

Tab. 13 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Verbindung	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, 7–10 ♀	InCl ₃	GD 9, 0, 75, 150, 300 mg Indium/kg KG, einmalig, Untersuchung: GD 20	150 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität; 300 mg/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität; <u>Feten</u> : nicht stat. sign.: Fetengewicht ↓ (5 %), Schwanzfehlbildungen (geknickt: 14/66, 12 %; Kontrolle: 0/81, 0 %; kurzer Schwanz: 12/66, 10 %; Kontrolle: 0/81, 0 %, nicht stat. sign., aber nach i.v.-Gabe Inzidenzen ebenfalls erhöht, daher stoffspezifisch), keine stat. sign. Effekte auf fetale Mortalität	Nakajima et al. 1998
Ratte, Sprague Dawley, 21–33 ♀	InCl ₃	GD 6–15, 0, 50, 100, 200, 400 mg/kg KG u. d (0, 26, 52, 104, 208 mg Indium/kg KG u. d), Untersuchung: GD 21	50 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität, Maternaltoxizität; ab 100 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Futteraufnahme ↓, KG ↓, <u>Feten</u> : Prozentsatz fehlgebildeter Feten ↑, Inzidenz externe Fehlbildungen ↑ (ab 100 mg/kg: Gaumenspalte, rudimentärer od. fehlender Schwanz; ab 200 mg/kg: Klumpfuß, bei 400 mg/kg: Exenzephalie, rudimentäre Unterkiefer, Syndaktylie); ab 200 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Postimplan- tationsverluste ↑, <u>Feten</u> : KG ↓, Inzidenz Feten mit viszeralen Anomalien ↑ (ab 200 mg/kg: Fehlpositionierung der Nieren od. der Hoden, erweitertes Nierenbecken, erweiterter Ureter; 400 mg/kg: Fehlpositionierung der Ovarien) mit wesentlichen skelettalen Anomalien (Schädel, Brustbein, Rippen, Wirbel); 400 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Plazentagewicht ↓, rel. Leber-, Pankreas-, Gehirngewicht ↑, Bilirubin, AST u. ALT ↓, Nierenschäden	Ungváry et al. 2000
Ratte, Sprague Dawley, 3–5 ♀	InCl ₃	GD 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 od. 15, 0, 400 mg/kg KG (0, 208 mg Indium/kg KG), einmalig, Untersuchung: GD 21	k. A. zur Maternaltoxizität Feten : alle Expositionstage: KG ↓, retardiertes Wachstum des Skeletts u. innerer Organe, GD 9, 10, 11, 12, 15: 10–20 % Mortalität, GD 11, 12: schwere (externe) Anomalien, GD 10, 11, 14: Inzidenz skelettale Fehlbildungen ↑, GD 14, 15: Anomalien innerer Organe	Ungváry et al. 2000
Kaninchen, Neuseeländer, 12–17 ♀	InCl ₃	GD 6–20, 0, 50, 100, 200 mg/kg KG u. d (0, 26, 52, 104 mg Indium/kg KG u. d), Reinheit > 99,9 %, Untersuchung: GD 30	50 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität; 100 mg/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität; ab 100 mg/kg KG: <u>Feten</u> : schwerwiegende renale Anomalien ↑ (einseitiges Fehlen, Fehlpositionen; nicht stat. sign.); 200 mg/kg KG: <u>Muttertiere</u> : Mortalität (4/17), Futteraufnahme ↓, KG-Zunahme ↓, rel. Leber-, Pankreas-, Gehirngewicht ↑, Bilirubin, AST u. ALT ↓, Nierenschäden, Inzidenz Aborte, Totalresorptionen, Postimplantationsverluste ↑, <u>Feten</u> : Anzahl Feten mit skelettaler Retardation ↑ (Hypoplasie d. Sternums, doppelte vertebrale Ossifikationszentren, verkürzte 13. Rippe, erweiterte Schädelnähte)	Ungváry et al. 2000

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; d: Tag; GD: Gestationstag; MMAD: massenmedianer aerodynamischer Durchmesser; PND: Postnataltag; stat. sign.: statistisch signifikant

Des Weiteren liegen Studien zur Entwicklungstoxizität mit intravenöser oder intraperitonealer Gabe von Indiumchlorid, Indiumnitrat oder Indiumsulfat an Ratten, Mäusen und Hamstern vor, die hier nicht weiter ausgeführt werden (HCN 2012; Lee et al. 2015; Maghraoui et al. 2014, 2022, 2023; Marwa et al. 2017).

Fazit: Indium ist plazentagängig (siehe [Abschnitt 3](#)). Das schwerlösliche **Indiumphosphid** führt in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie mit Ganzkörperexposition bei Sprague-Dawley-Ratten und Swiss-CD1-Mäusen bis zur höchsten eingesetzten Konzentration von 100 mg/m³ (78,7 mg Indium/m³) nicht zu entwicklungstoxischen Effekten (Greim 2004; NTP 2001). Das gut lösliche **Indiumchlorid** hat nach Gabe per Schlundsonde entwicklungstoxische Effekte bei Mäusen, Kaninchen und Ratten, insbesondere auch teratogene Effekte bei Ratten und Kaninchen, zur Folge. So kommt es bei Ratten ab 100 mg Indiumchlorid/kg KG und Tag (52 mg Indium/kg KG und Tag) bei gleichzeitiger Maternaltoxizität zu einem erhöhten Prozentsatz fehlgebildeter Feten, wobei vorwiegend externe Fehlbildungen ausgelöst werden (Ungváry et al. 2000). Bei Mäusen wird ab 150 mg Indiumchlorid/kg KG und Tag (78 mg Indium/kg KG und Tag) eine erhöhte Inzidenz später Resorptionen ohne gleichzeitige Maternaltoxizität beobachtet. Bis zur höchsten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag (130 mg Indium/kg KG und Tag) treten keine erhöhten Inzidenzen von Fehlbildungen auf (Chapin et al. 1995). Bei Kaninchen kommt es ab 100 mg Indiumchlorid/kg KG und Tag (52 mg Indium/kg KG und Tag), dem NOAEL für Maternaltoxizität, zu renalen Anomalien bei den Feten (Ungváry et al. 2000), so dass diese Dosis als Beginn der Dosis-Wirkungs-Beziehung angesehen werden kann. Es lässt sich ein oraler NOAEL für Entwicklungstoxizität von 50 mg/kg KG und Tag (26 mg Indium/kg KG und Tag) für Ratten, Mäuse und Kaninchen ableiten (Chapin et al. 1995; Ungváry et al. 2000).

5.5.3 In-vitro-Untersuchungen

Neun Tage alte Rattenembryonen wurden bis zu 48 Stunden lang mit 0, 25, 50 oder 200 µM **Indiumchlorid** inkubiert. Bei 25 µM wurde eine Wachstumsinhibition beobachtet. Konzentrationen ab 50 µM waren letal (Nakajima et al. 1999).

Mäuseembryonen wurden mit bis zu 3000 µM **Indiumchlorid** für bis zu 48 Stunden behandelt. Konzentrationen ab 10 µM führten zu Wachstumsinhibitionen und Neuralrohrdefekten, ab 100 µM wurde Letalität beobachtet (Nakajima et al. 2008).

Indiumcitrat bewirkte in Zebrafischembryonen bis 1000 µM (berechnet auf Indium) keine entwicklungstoxischen Effekte. Jedoch zeigte sich eine reduzierte Antwort in einem photomotorischen Verhaltenstest bei einer Konzentration von 900 µM (Olivares et al. 2016).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

5.6.1.1 Bakterien

Mikroskaliges elementares **Indium** mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 45 µm (99% Reinheit) induzierte bei Konzentrationen von 0, 313, 625, 1250, 2500 und 5000 µg/Platte keine Mutationen in *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 und TA1537 sowie *E. coli* WP2uvrA/pKM101, weder mit noch ohne Zusatz von metabolischer Aktivierung im Präinkubationstest. Zytotoxizität wurde nicht beobachtet. Die Autoren diskutieren, dass die durchschnittliche Partikelgröße die Größe der eingesetzten Zellen überschreitet und das negative Ergebnis ohne eine Messung der Aufnahme in die Zelle nicht abschließend beurteilt werden kann (Asakura et al. 2009).

Nano- und mikroskalige **Indiumoxid**-Partikel (Reinheit > 99,9%) wurden in bakteriellen Mutagenitätstests mit *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 und *E. coli* WP2uvrA jeweils in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems untersucht. Eingesetzte Konzentrationen betragen 0, 20, 40 und 80 µg Indiumoxid/Platte und es wurde für 20 Minuten oder acht Stunden präinkubiert. Der mittlere Partikeldurchmesser der Nanopartikel betrug in stabiler wässriger Dispersion 391 nm (Bereich: 85,8–2881,3 nm). Ausschließlich die Nanopartikel erhöhten die Revertanzahl in TA1537 statistisch signifikant und zwar ohne metabolische Aktivierung nur bei

40 µg/Platte und mit metabolischer Aktivierung ab der niedrigsten Konzentration, jeweils nach achtstündiger Inkubation. Konzentrationen höher als 40 µg/Platte waren bei achtstündiger Präinkubationszeit bakteriotoxisch beim Stamm TA1537. Voruntersuchungen zeigten Toxizität bei Konzentrationen über 156 µg Indiumoxid/Platte mit allen Bakterienstämmen (Hasegawa et al. 2012).

Nanopartikel von **ITO** waren negativ im Mutagenitätstest mit *Salmonella typhimurium* TA98 und TA100 in Konzentrationen von 0; 12,5; 25; 50; 75; 100; 125 und 150 µg/Platte, jeweils mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung. Die Partikel hatten laut Hersteller eine Größe < 50 nm und eine Reinheit von 99,99 %. Zytotoxizität trat bei Konzentrationen über 150 µg/Platte auf (Akyıl et al. 2016).

Es wurde keine statistisch signifikante Erhöhung an Revertanten im Präinkubationstest mit *Salmonella typhimurium* TA94, TA98, TA100, TA2637 sowie *E. coli* WP2uvrA⁺ und WP2uvrA⁻ jeweils mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung durch **Indiumchlorid** beobachtet. Untersucht wurden Konzentrationen von 0; 1,25; 2,5; 5,0; 12,5; 25 und 50 µCi/Platte (die Angabe der Konzentration ist wahrscheinlich ein Schreibfehler). Zytotoxizität trat nicht auf (ECHA 2021 b). Es wurde nicht bis zur vorgeschriebenen Höchstgrenze getestet.

Ein Mutagenitätstest an *Salmonella typhimurium* TA98, TA100 und *E. coli* WP2 uvrA pKM101 mit **Indiumchlorid** jeweils mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems verlief negativ. Getestet wurde jeweils bis zu starker Zytotoxizität. Eingesetzte Konzentrationen betragen für *Salmonella* 0, 20, 30, 40, 60, 100, 200 und 600 µg/Platte und für *E. coli* 0, 600, 1000, 2000, 3000 und 6000 µg/Platte (NTP 2018 b).

5.6.1.2 Säugerzellen

Nanopartikel von **ITO** und **Indiumoxid** sowie **Indiumchlorid**-Lösung wurden auf die Induktion von 8-NitroG in humanen Lungenepithelzellen (A549) untersucht. Dispergiert im Medium bildeten die ITO- und Indiumoxid-Partikel Agglomerate mit einer durchschnittlichen Größe von 149 bzw. 208 nm. Die Behandlung für vier Stunden mit 0, 5, 10, 20 oder 200 ng Indiumchlorid oder ITO- bzw. Indiumoxid-Partikeln/ml führte bei allen Konzentrationen zu einem statistisch signifikanten Anstieg der gemessenen Basenveränderung, der jedoch nur für Indiumoxid und Indiumchlorid konzentrationsabhängig war. Im zeitlichen Verlauf nahmen die durch 200 ng ITO-Partikel/ml induzierten Basenveränderungen von zwei zu acht Stunden ab. Bei 24-stündiger Inkubation zeigten Konzentrationen bis 50 ng/ml keine signifikanten Effekte auf die Viabilität der Zellen (Ahmed et al. 2020).

Nanoskalige **Indiumoxid**-Partikel mit primären Durchmessern von 30–50 nm und einer Oberfläche von 15 m²/g wurden in Mäuse-Makrophagen (RAW264.7) auf ihr genotoxisches und zytotoxisches Potential nach Exposition gegen Konzentrationen von 0, 5, 20 oder 50 µg/ml für zwei oder vier Stunden untersucht. Dispergiert im Medium bildeten sich Agglomerate mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 214,5 nm (Agglomerate waren > 100 nm, Bereich nicht angegeben). Die Zellviabilität sank nach 24 Stunden konzentrationsabhängig auf etwa 90 %. Die Häufigkeiten an 8-NitroG stiegen konzentrations- und zeitabhängig an, statistische Signifikanz war ab 20 µg/ml gegeben (Afroz et al. 2018).

In Untersuchungen auf zytotoxische und genotoxische Effekte von bis zu 50 µM **Indiumchlorid** in Mäuse-Makrophagen war eine konzentrationsabhängige Abnahme der Zellviabilität nach 24 und 48 Stunden ab der niedrigsten eingesetzten Konzentration von 1 µM erkennbar. Die Viabilität sank jedoch erst ab einer Konzentration von 10 µM unter 80 %. Der gleiche Parameter, gemessen mittels Annexin V-FITC/PI-Färbung im Durchflusszytometer, war bei 10 µM statistisch signifikant reduziert auf etwa 80 %, bei 50 µM auf etwa 70 %. Die Anzahl an apoptotischen Zellen lag 24 Stunden nach Behandlungsbeginn bei über 10 % und stieg konzentrationsabhängig auf etwa 30 % an. Parallel waren ab 10 µM die Aktivitäten von Caspase-3, -8 und -9 erhöht sowie die Konzentrationen der Apoptose regulierenden Proteine BAD und Bcl2 verändert. Ab 1 µM traten erhöhte Werte an ROS auf. Im alkalischen Comet- und Mikronukleustest wurden die Zellen für 24 Stunden mit 0, 1, 5 oder 10 µM behandelt. Ein statistisch signifikanter konzentrationsabhängiger Anstieg an Mikronuklei und DNA-Schäden („tail moment“ und „tail length“) wurde bei 5 und 10 µM beobachtet (Tsai et al. 2020). Zytotoxizitäts- bzw. Zellviabilitätsmessungen fehlen für die Konzentration von 5 µM, weshalb keine Aussage getroffen werden kann, ob genotoxische Effekte auf zytotoxische Konzentrationen beschränkt blieben.

In der humanen Adenokarzinom-Lungenepithelzelllinie A549 wurde die Induktion von DNA-Schäden im alkalischen Comet-Assay durch nanoskaliges ITO untersucht. Die Primärpartikelgröße betrug nach Angabe der Hersteller 30 nm und die Sekundärpartikelgröße lag stabil dispergiert im Medium bei 57,3–206,2 nm. Konzentrationen an gelöstem Metall im Medium betragen 0,03–0,08 μM Indium und 0,14–1,80 μM Zinn; das Medium allein enthielt 0,02 μM Indium (die Inkubationen sind nach dem Indiumoxidanteil in ITO beschrieben. Probe A: 106–206 nm, 720 μg Indiumoxid/ml, gelöstes Indium: 0,03 μM ; Probe B: 63–128 nm, 490 μg Indiumoxid/ml, gelöstes Indium: 0,08 μM ; Probe C: 57–131 nm, 480 μg Indiumoxid/ml, gelöstes Indium: 0,07 μM). Im Comet-Assay wurden A549-Zellen für 24 und 72 Stunden mit 0, 720 (A), 490 (B) und 480 (C) μg Indiumoxid (Nanopartikel)/ml behandelt. Nach 24 Stunden waren DNA-Schäden für alle Proben, nach 72 Stunden für Proben B und C statistisch signifikant erhöht. Unter diesen Konditionen induzierten alle Proben nur nach 72 Stunden Zytotoxizität. Die Koloniebildungsfähigkeit war ebenfalls signifikant reduziert. Nach 24 Stunden wurden pro Zelle etwa je 0,1 ng Indium aufgenommen. Intrazelluläre ROS-Spiegel und die Expression des Markers für oxidativen Stress, *HMOX-1*, waren zeit- und konzentrationsabhängig ab 96 μg Indiumoxid/ml (Anteil in ITO) induziert (Tabei et al. 2015).

An A549-Zellen wurden stabile Dispersionen nanoskaliger ITO-Partikel, gelöstes **Indiumchlorid** oder Zinnchlorid auf zytotoxische und genotoxische Effekte untersucht. Zwei Proben an ITO-Partikeln wurden verwendet: Probe A, Primärpartikelgröße 20,8 nm, Bereich 8–50 nm, Sekundärpartikelgröße 50–200 nm an Tag 0, 720 μg Indiumoxid/ml, 0,03 μM Indium; Probe B, Primärpartikelgröße 12 nm, Bereich 7–20 nm, Sekundärpartikelgröße 50–200 nm, 200 μg Indiumoxid/ml, 0,25 μM Indium. Nach 24-stündiger Behandlung induzierten alle untersuchten Substanzen DNA-Schäden („tail length“) im alkalischen Comet-Assay. Zytotoxizität, Abnahme der Membranintegrität oder der Koloniebildungsfähigkeit war bei Inkubation mit Probe B zu beobachten. Koloniebildungsfähigkeit war ebenfalls nach Zinnchloridbehandlung, Membranintegrität nach Indiumchloridbehandlung gestört. Intrazellulär waren die nanoskaligen ITO-Partikel nach 24 Stunden in Lysosom-ähnlichen Strukturen zu beobachten, jedoch nicht im Zellkern oder in Mitochondrien. Indiumkonzentrationen in den Zellen betragen für Probe A etwa 189 pg/Zelle, für Probe B etwa 750 pg/Zelle und für Indiumchlorid etwa 0,1 pg/Zelle. Die Untersuchung der extrazellulären Freisetzung von Metallionen ergab, dass Probe A hauptsächlich Zinnionen, Probe B hauptsächlich Indiumionen freisetzte, weshalb die Autoren die ITO-Partikel als „Zinn- bzw. Indium-freisetzende“ ITO-Partikel bezeichnen. Probe B induzierte die mRNA von *Metallothionein IIA*, *HMOX-1* und *IL-8* sowie intrazelluläre ROS und führte zur Freisetzung von IL-8. Bezüglich dieser Effekte war die Wirkung von Probe A oder gelöstem Indiumchlorid sehr viel geringer bzw. nicht vorhanden (Tabei et al. 2016).

Nanoskalige ITO-Partikel verschiedener Zusammensetzung, mit einem Zinnoxidanteil von 3, 5 oder 10 %, bezeichnet als ITO (97:3), ITO (95:5) und ITO (90:10) und keinen statistisch signifikanten Unterschieden in der Sekundärpartikelgröße (ca. 50–199 nm), zeigten nach 24-stündiger Inkubation mit A549-Zellen hauptsächlich eine Freisetzung von Indiumionen. Diese korrelierte für die drei ITO-Partikel jedoch nicht mit dem Indiumgehalt, da ITO (97:3) etwa 2 μM Indium, die anderen beiden Partikel aber etwa doppelt so viel Indium freisetzten. Alle Partikel führten zu verminderter Zellviabilität und Koloniebildungsfähigkeit; Effekte auf die Membranintegrität waren jedoch nur gering. Allgemein stieg die Zytotoxizität der Partikel mit steigendem Indiumanteil. Die mittels des Comet-Assays gemessenen DNA-Schäden waren nach Inkubation mit 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$, bezogen auf Indiumoxid in den Partikeln, 3,0-, 2,6- und 2,4-fach erhöht. Auch intrazelluläre ROS sowie Marker für oxidativen Stress (*HMOX-1*) waren statistisch signifikant erhöht. Einstündige Vorbehandlung mit dem ROS-Inhibitor N-Acetyl-L-cystein führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion an ROS und *HMOX-1*-Expression, jedoch nicht an DNA-Schäden oder Zytotoxizität. Die Indiumkonzentrationen, bezogen auf die gesamte Zelle, betragen etwa 180, 140 bzw. 110 $\mu\text{g}/10^7$ Zellen. Vorbehandlung mit einem lysosomotropischen Agens, welches den lysosomalen Verdau hemmt, reduzierte sowohl die Freisetzung von Indium-Metallionen als auch die ITO-Partikel-induzierten DNA-Schäden. Zytotoxizität war teilweise reduziert (keine genauen Angaben). Im zellfreien System führte die Behandlung mit ITO-Nanopartikeln zu fragmentierter DNA bei saurem pH-Wert. Zusammenfassend deutet dies darauf hin, dass durch ITO-Nanopartikel induzierte DNA-Schäden auf der Freisetzung von Indiumionen durch lysosomale Zersetzung beruhen und nicht hauptsächlich über ROS-Induktion generiert werden (Tabei et al. 2018).

ITO-Nanopartikel wurden in Konzentrationen von 0, 1, 10, 25 oder 50 µg/ml auf zytotoxische und DNA-schädigende (Comet-Assay) Effekte nach 24 und 48 Stunden in A549-Zellen untersucht. DNA-Schäden („%tail und olive tail moment“) waren nach 24 Stunden ab 10 µg/ml und nach 48 Stunden ab 1 µg/ml induziert. Dies ging einher mit erhöhter Caspase-3-Aktivität, Glutathion-Depletion und ROS-, SOD- und MDA-Induktion. Zytotoxizität wurde ab 25 µg/ml nach 24 Stunden und ab 10 µg/ml nach 48 Stunden beobachtet (Alkahtane 2015).

Mikroskalige **ITO**- und **uITO**-Partikel aus einer ITO-Produktionsanlage in den USA wurden in Mäuse-Makrophagen (RAW264.7) auf ihre geno- und zytotoxische Wirkung bei Konzentrationen von 0, 50, 150 und 250 µg ITO/ml untersucht. Gemessen mittels FESEM (Field Emission Scanning Electron Microscopy) betrug der Partikeldurchmesser weniger als 5 µm (Angaben zu Partikeln siehe unten, Badding et al. 2014). Im Comet-Assay wurden DNA-Strangbrüche („%DNA in tail“) nach 24-, jedoch nicht nach dreistündiger Inkubation mit uITO und ITO induziert, jeweils ab 50 µg/ml. Für ITO ließ sich jedoch keine Konzentrationsabhängigkeit feststellen. ITO-Partikel führten im Vergleich zu uITO zu einer viel geringeren Induktion von ROS, sowohl extra- als auch intrazellulär. Zytotoxizität (gemessen als Proteaseaktivität) trat nach vier Stunden bei 250 µg ITO/ml und nach 24 Stunden ab 150 µg ITO/ml und bei 250 µg uITO/ml auf. Gemessen mittels LDH-Freisetzung (Membranpermeabilität) induzierte vierstündige Inkubation weder mit ITO- noch uITO-Partikeln Zytotoxizität, nach 24 Stunden waren alle Konzentrationen bis auf 50 µg uITO/ml signifikant zytotoxisch (Olgun et al. 2017).

Mikroskalige Partikel, entnommen an acht verschiedenen Verarbeitungsstationen der ITO-Produktion, wurden auf ihr zytotoxisches und genotoxisches Potential mit Mäuse-Makrophagen (RAW 264.7) untersucht. Getestet wurden **Indiumhydroxid**, **Indiumoxid**, Zinnoxid, sowie **ITO**, **uITO**, **suITO**, VD und RB. Alle Partikel hatten mittlere Durchmesser > 200 nm und sind somit mikroskalig. Die dreistündige Behandlung mit 50 µg/ml führte im alkalischen Comet-Assay nur mit RB zu einem statistisch signifikanten Anstieg an DNA-Schäden („%DNA in tail“). Die Autoren diskutieren, dass die RB-Behandlung zu einer sehr heterogenen Verteilung geschädigter Zellen führte und nur ein kleiner Teil der untersuchten Zellen einen großen Schaden aufwies, was auf eine heterogene Verteilung der Partikel auf die Zellpopulation zurückzuführen sein könnte. Unter diesen Bedingungen wurde keine Zytotoxizität im MTT-Test beobachtet, jedoch für ITO und VD eine Aktivierung von Caspase-3 und -7. In situ wurden freie Radikale nur durch uITO und VD, in RAW-Makrophagen nur durch VD induziert. Eine geringfügige Induktion intrazellulärer ROS wurde nur durch RB beobachtet. Die Autoren postulierten, dass eine stärkere Assoziation der Partikel mit den Makrophagen, und dadurch erhöhte Endozytose, die zelluläre ROS-Bildung bedingen könnte. Es wurde jedoch keine solche Korrelation festgestellt. Laut Berechnung der Autoren entspricht die Konzentration von 50 µg/ml einer dreijährigen Exposition am Arbeitsplatz (Badding et al. 2014).

In CHL/IU-Zellen war mikroskaliges elementares **Indium** (45 µm) negativ im Chromosomenaberrationstest sowohl nach Behandlung für sechs wie auch 24 Stunden. Untersuchte Konzentrationen betragen bei sechsstündiger Behandlung 0, 156, 313, 625 oder 1250 µg/ml ohne metabolische Aktivierung und 0, 625, 1250, 2500 oder 5000 µg/ml unter Zusatz von metabolischer Aktivierung. Bei Inkubation für 24 Stunden wurden Konzentrationen von 0, 125, 250, 500 oder 1000 µg/ml ohne metabolische Aktivierung eingesetzt. Es wurde bis zu stark zytotoxischen Konzentrationen getestet. Die Autoren diskutieren, dass die durchschnittliche Partikelgröße die Größe der eingesetzten Zellen überschreitet und das negative Ergebnis ohne eine Messung der Aufnahme in die Zelle nicht abschließend beurteilt werden kann (Asakura et al. 2009). Es wurden nur 200 Zellen pro Konzentration ausgewertet.

Chromosomale Aberrationen wurden in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 473 von 2013 mit **Indiumhydroxid** (72,9% Indium, k. A. zur Partikelgröße) an der V79-Lungenzelllinie in An- und Abwesenheit metabolischer Aktivierung untersucht. Getestet wurden Konzentrationen von 0, 625, 1250, 2500 oder 5000 µg/ml. Zytotoxizität wurde in Anwesenheit metabolischer Aktivierung nicht beobachtet. Ohne Zusatz metabolischer Aktivierung wurde die Konzentrations-Obergrenze durch Zytotoxizität limitiert (k. w. A.). In einem von zwei Versuchen nach dreistündiger Inkubation mit metabolischer Aktivierung wurde ein statistisch signifikanter klastogener Effekt beobachtet, der jedoch keine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung zeigte. Die REACH-Registranten bewerteten den Stoff insgesamt als nicht klastogen (ECHA 2021 c). Die Zeitangaben sowie das genaue Ergebnis sind nicht konsistent nachvollziehbar. Anstelle der vorgeschriebenen 300 wurden nur 200 Metaphasen ausgewertet.

In der RLE-Zelllinie (Typ-II-Pneumozyten der F344-Ratte) führte 24-stündige Behandlung mit 0, 50, 100 oder 200 µg ITO/ml nicht zu erhöhten Häufigkeiten an Mikronuklei. Zytotoxizität (LDH-Freisetzung) wurde ebenfalls nicht beobachtet. Die mikroskaligen Partikel hatten eine durchschnittliche Größe von 7 µm. Die zelluläre Aufnahme der Partikel war sehr gering (Lison et al. 2009). Die Bestimmung der Zytotoxizität über den LDH-Test wurde nicht gemäß OECD-Prüfrichtlinie 487 durchgeführt.

Nanoskalige ITO-Partikel (< 50 nm; Reinheit 99,99 %) wurden im Mikronukleustest mit Cytochalasin B mit humanen Lymphozyten in Konzentrationen von 0, 125, 250, 500 und 750 µg ITO/ml bei Inkubationszeiten von 24 oder 48 Stunden untersucht. Ein statistisch signifikanter Anstieg an Mikronuklei wurde zu beiden Zeitpunkten jeweils nur bei der höchsten Konzentration beobachtet. Die Zytotoxizität (gemessen als NDI „nuclear division index“) zeigte eine konzentrationsabhängige Induktion, statistisch signifikant nach 24-stündiger Inkubation ab 500 µg ITO/ml und nach 48-stündiger Inkubation ab 250 µg ITO/ml (Akyıl et al. 2016).

Nach zweistündiger Inkubation mit bis zu 30 µM **Indiumchlorid** wurde bei V79-Zellen keine statistisch signifikante Zytotoxizität im MTT-Test detektiert. Jedoch induzierten Konzentrationen ab 0,1 µM sowohl einen konzentrationsabhängigen Anstieg an ROS als auch Mikronuklei. Zugabe von ROS-detoxifizierenden Enzymen SOD und CAT reduzierte die Bildung von Mikronuklei statistisch signifikant (Lin et al. 2013).

In einer nur als Abstract publizierten Studie wurden 4, 40, 80, 200, 500 oder 1000 µmol **Indiumchlorid**/l an humanen Lymphozyten auf Zytotoxizität untersucht, welche ab 500 µmol/l auftrat. Der Cytokinesis-Block Mikronukleus-Test wurde ebenfalls eingesetzt, die genauen Testkonzentrationen sind jedoch nicht angegeben. Bei 80 µmol/l waren die Häufigkeiten an Mikronuklei statistisch signifikant erhöht, wurden jedoch bei 200 µmol/l nicht weiter induziert. In Gesamtblut mit 500 oder 1000 µmol Indiumchlorid/l kultivierte Lymphozyten zeigten statistisch signifikant erhöhte Mikronuklei (Guo et al. 2015).

Indiumchlorid wurde in einem Mikronukleustest mit TK6-Zellen untersucht. Inkubationen erfolgten für vier Stunden mit und ohne metabolische Aktivierung gegen 0; 0,125; 0,25; 0,5; 1,0 oder 2,0 mM und 24 Stunden lang ohne metabolische Aktivierung gegen 0; 0,3; 0,5; 1,0 oder 2,0 mM. Mikronuklei waren in allen Ansätzen ab 0,5 mM statistisch signifikant erhöht, jedoch nur nach vier Stunden ohne metabolische Aktivierung auch bei nicht zytotoxischen (% relative Erhöhung der Zellzahl (RICC) > 80 %) Konzentrationen (NTP 2018 a).

Indiumchlorid wurde in einem Mikronukleustest an CHL/IU-Zellen ohne Zusatz metabolischer Aktivierung für 24, 48 und 72 Stunden bei Konzentrationen von 0; 0,0006; 0,0012; 0,0024; 0,0049; 0,0098; 0,0195; 0,039; 0,078; 0,156; 0,0313; 0,625; 1,25; 2,5 und 5 µg/ml und mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung für sechs Stunden bei 0; 0,59; 1,17; 2,34; 4,69; 9,38 und 18,75 µg/ml und 18, 24 und 66 Stunden Nachbeobachtungszeit untersucht. Statistisch signifikant erhöhte Mikronuklei wurden ohne Zusatz metabolischer Aktivierung nach Inkubation für 24 und 48 Stunden ab 1,25 µg/ml und nach 72 Stunden bei 5 µg/ml beobachtet. Bei sechsstündiger Inkubation waren Mikronuklei nur nach 66 Stunden Nachbeobachtung bei allen Konzentrationen statistisch signifikant erhöht. Die prozentuale Zellwachstumsrate war jeweils ab der niedrigsten Konzentration unter allen Versuchsbedingungen statistisch signifikant verringert (Takagi et al. 2011). Ob die Berechnung der Zytotoxizität der OECD-Prüfrichtlinie 487 entspricht, ist nicht nachzuvollziehen, da Angaben dazu fehlen.

Indiumhydroxid (k. A. zur Partikelgröße) wurde im TK^{+/-}-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 476 in An- oder in Abwesenheit metabolischer Aktivierung mit Mauslymphomzellen bei Konzentrationen von 0; 20,58; 61,73; 185,2; 555,6; 1666,7 und 5000 µg/ml für drei und 24 Stunden untersucht. Die Mutationshäufigkeit am Tk-Locus war ausschließlich bei 555,6 µg/ml in einem von zwei Duplikaten statistisch signifikant erhöht. Aufgrund der fehlenden Dosis-Wirkungs-Beziehung und da der Unterschied zur Kontrolle den „global evaluation factor“ nicht überschreitet, werten die Autoren den Test als negativ. Zytotoxizität wurde nicht beobachtet, jedoch führten Konzentrationen ab 185,2 µg/ml zu Präzipitation (ECHA 2021 c).

5.6.2 In vivo

Es liegen zu anorganischen Indiumverbindungen nur Untersuchungen mit mikroskaligen Partikeln vor, bei Indiumhydroxid fehlen Angaben zur Partikelgröße.

5.6.2.1 Indikatortests

In den Lungen weiblicher Ratten der NTP-Studie (NTP 2001) wurde nach 21-wöchiger Inhalation von 0,3 mg **Indiumphosphid**/m³ (0,24 mg Indium/m³) und anschließender Nachbeobachtung von bis zu zwei Jahren 8-Oxo-dG mit steigendem Schweregrad in Hyperplasien, Adenomen, Karzinomen, atypischen Hyperplasien und Plattenepithelzysten gemessen (Gottschling et al. 2001).

5.6.2.2 Tests auf chromosomenschädigende Wirkung

Eine einmalige Gabe von 0,5 oder 2 mg mikroskaligen **ITO**-Partikeln pro Tier (entspricht etwa 2,5 oder 10 mg ITO/kg KG bzw. 1,9 oder 7,4 mg Indium/kg KG) (massenmedianer Durchmesser d₅₀ = 7 µm) mittels pharyngealer Aspiration an je vier bis fünf weibliche Wistar-Ratten führte nach drei Tagen zu einer statistisch signifikanten Zunahme an Mikronuklei in Typ-II-Epithelzellen der Lunge nur bei der höheren Dosis. Toxizität wurde bei dieser Dosis histologisch in Form einer Alveolitis und der Bildung inflammatorischer Noduli nachgewiesen und durch statistisch signifikant erhöhte Werte an Gesamtzellzahl, Gesamtprotein und LDH-Aktivität in der BALF. TNFα war nicht verändert. Toxizität wurde für die niedrigere Dosis nicht untersucht (Lison et al. 2009).

In einem Test nach OECD-Prüfrichtlinie 474 führte eine einmalige orale Gabe von 0, 500, 1000 oder 2000 mg **Indiumhydroxid**/kg KG (entspricht 266, 531, 1063 mg Indium/kg KG) an je fünf männliche NMRI-Mäuse nach 24 Stunden nicht zu einer erhöhten Häufigkeit an Mikronuklei im Knochenmark (die höchste Dosis wurde zusätzlich auch nach 48 Stunden getestet). Das Verhältnis von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten blieb unverändert. Ein Tier der niedrigsten Dosisgruppe zeigte Piloarrektion 24 Stunden nach Behandlung. Weitere Anzeichen systemischer Toxizität wurden nicht beobachtet (ECHA 2021 c). Angaben zur Partikelgröße fehlen.

Eine erhöhte Häufigkeit an Mikronuklei wurde 24 Stunden nach einmaliger intraperitonealer Gabe von **Indiumchlorid** im Knochenmark männlicher BALB/c-Mäuse (je fünf) detektiert. Eingesetzte Dosen betragen 0; 0,625; 1,25; 2,5; 5 und 10 mg Indiumchlorid/kg KG (0,32; 0,65; 1,3; 2,6; 5,2 mg Indium/kg KG). Mikronuklei waren bei 2,5 und 5 mg Indiumchlorid/kg KG statistisch signifikant erhöht. Toxizität, gemessen als Verhältnis von poly- zu normochromatischen Erythrozyten, war ab 0,625 mg Indiumchlorid/kg KG zu beobachten und die Körpergewichtszunahme war ab 1,25 mg Indiumchlorid/kg KG ebenfalls vermindert. Laut Autoren beträgt die LD₅₀ für Indiumchlorid 5 mg/kg KG (Takagi et al. 2011).

In einer nur auf Chinesisch vorliegenden Studie wurde nach achtwöchiger endotrachealer Injektion von 0; 0,065; 0,65 oder 1,3 mg **Indiumchlorid**/kg KG (0,034; 0,34; 0,68 mg Indium/kg KG) zweimal pro Woche an je acht männliche SPF-Wistar-Ratten eine Induktion der Mikronukleushäufigkeit im Knochenmark beobachtet (p < 0,01, k. w. A.). Ab der mittleren Dosis stieg in den Lungen MDA an und die SOD-Aktivität war vermindert. Das Lungengewebe zeigte inflammatorische Veränderungen und PAP (k. w. A.). Die Indiumkonzentration im Serum und in der Lunge war erhöht (Shi et al. 2016). Es ist nicht ersichtlich, ob die Toxizität für das Knochenmark bestimmt wurde.

Die Induktion von Mikronuklei im peripheren Blut wurde bei je zehn weiblichen und männlichen B6C3F1-Mäusen nach vierzehnwöchiger Ganzkörperexposition gegen 0, 1, 3, 10 oder 30 mg mikroskaliges **Indiumphosphid**/m³ (Partikelgröße 1,2 µm; entspricht 0,79; 2,4; 7,9; 23,6 mg Indium/m³) untersucht. Die Tiere wurden in der 1. bis 4. sowie der 10. bis 14. Woche an fünf Tagen pro Woche und in der 5. bis 9. Woche für sieben Tage pro Woche, jeweils für fünf Stunden pro Tag, exponiert. Die Analyse der polychromatischen und normochromatischen Erythrozyten zeigte eine statistisch signifikante Induktion an Mikronuklei ausschließlich in polychromatischen Erythrozyten bei männlichen Tieren der höchsten Konzentrationsgruppe (4,11 ± 0,68; Kontrolle 1,70 ± 0,42; p = 0,00108). In dieser Konzentrationsgruppe waren ein männliches und drei weibliche Tiere moribund, die Körpergewichtszunahme war statistisch signifikant reduziert, die Tiere waren abgemagert, lethargisch und atmeten flach und schnell. Das Verhältnis von polychromatischen zu

normochromatischen Erythrozyten blieb in allen Gruppen unverändert. Eine Positivkontrolle wurde nicht mitgeführt (Greim 2004; NTP 2001). Aufgrund der beobachteten systemischen Toxizität in der höchsten Dosisgruppe könnten die Mikronuklei auf einen zytotoxischen Substanz-unspezifischen DNA-Schaden zurückzuführen sein. Deshalb ist eine Verwechslung von Mikronuklei mit fragmentierter DNA nicht auszuschließen.

5.6.2.3 Mutationsanalysen

Männliche Syrische Goldhamster (40 Kontrolltiere, 45 exponierte) wurden acht Wochen lang zweimal pro Woche intratracheal gegen 0 oder 3 mg mikroskaliges **Indiumphosphid**/kg KG (Reinheit 99,99%; in Phosphatpuffer suspendiert) oder gegen 4,0 mg mikroskaliges **Indiumarsenid**/kg KG (Reinheit 99,99%; entspricht jeweils 2,4 mg Indium) exponiert und anschließend bis zu zwei Jahre nachbeobachtet. Die Exposition führte zu einer verminderten Gewichtszunahme und in der Lunge zu Inflammation und Bronchoalveolarzellhyperplasie. Generell waren die Effekte mit Indiumarsenid stärker als mit Indiumphosphid. Die Serumkonzentrationen betragen am Expositionsende $3,17 \pm 0,56$ und $7,62 \pm 1,43$ μM Indium nach Applikation von Indiumphosphid bzw. -arsenid. Mutationen in Codon 12 und 13 von *Kras* wurden in der Lunge mittels PCR gekoppelt mit Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus-Analyse nicht beobachtet (weitere Angaben siehe [Abschnitt 5.2.3](#)) (Yamazaki et al. 2000).

Inhalative Exposition gegen 0; 0,03; 0,1 oder 0,3 mg **Indiumphosphid**/m³ (0,024; 0,079; 0,24 mg Indium/m³) induzierte hepatozelluläre Adenome und Karzinome bei B6C3F1-Mäusen in einer 2-Jahre-Studie (siehe auch [Abschnitt 5.7](#)). Eine Mutationsanalyse dieser Tumore (je fünf pro Dosis und Geschlecht) zeigte sowohl bei exponierten als auch bei den Kontrolltieren an Codon 61 des *Hras*-Protoonkogens hauptsächlich CAA zu AAA-Punktmutationen. Punktmutationen vom Typ CAA zu CGA traten nur bei Kontrolltieren und Tieren der höchsten Konzentrationsgruppe auf; CAA zu CTA-Mutationen wurden nicht beobachtet. Insgesamt war die Häufigkeit an Mutationen an diesem Codon von *Hras* nicht erhöht. In Exon 2 von *Ctnnb1* (codiert für β -Catenin) trugen 10 % der Kontrolltiere, 15 % der gegen 0,03 mg/m³ und 40 % der gegen 0,3 mg/m³ exponierten Tiere Mutationen. Die zusätzliche Akkumulation von β -Catenin-Protein in den Tumoren lässt auf eine Beteiligung des Wnt-Signalweges bei der Tumorigenese schließen (Greim 2004; NTP 2001).

Lebertumore von fünf männlichen Mäusen der NTP-Studie (NTP 2001), die gegen 0,3 mg **Indiumphosphid**/m³ (0,24 mg Indium/m³) exponiert waren, wurden auf somatische Mutationen mittels Sequenzierung untersucht (Riva et al. 2020). Als Kontrollen wurden spontan aufgetretene Lebertumore von sechs unbehandelten Tieren aus verschiedenen anderen NTP-Studien verwendet. Die Häufigkeit an somatischen Einzelnukleotidvarianten war in den Tumoren der gegen Indiumphosphid exponierten Tiere nicht verschieden von den Kontrolltumoren. Mittels hierarchischer Clusteranalyse wurden aus den generierten Mutationsspektren Mutationssignaturen extrahiert und mit den Signaturen für Einzelbasensubstitutionen in humanen Tumoren aus der COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer)-Datenbank (Alexandrov et al. 2020; Sanger Institute 2021) verglichen. Aus den Lebertumoren der Indiumphosphid-behandelten Mäuse wurden zwei Mutationssignaturen extrahiert, welche große Übereinstimmung mit SBS5 und SBS40 zeigten. Beide Signaturen werden in der Mehrzahl humaner Tumortypen gefunden und korrelieren mit dem Alter. Die genaue Ätiologie dieser Signaturen ist jedoch bisher unbekannt (Alexandrov et al. 2020; Sanger Institute 2021). Beide Signaturen traten substanzunabhängig in allen Substanz-induzierten Maustumoren auf und ebenfalls in den Kontrolltumoren. Auch Dinukleotid- und INDEL (Insertionen und Deletionen)-Mutationen und Mutationen in „hotspot driver“-Genen waren nicht signifikant unterschiedlich in den Indiumphosphid-induzierten und Kontrolltumoren. Zusammenfassend ergaben diese Untersuchungen, dass Indiumphosphid-induzierte Lebertumore sich in Bezug auf Mutationen weder quantitativ noch qualitativ von spontan induzierten unterschieden. Da die im Tumorgewebe (spontan und Substanz-induziert) bei Mäusen gefundenen Mutationssignaturen beim Menschen ebenfalls in Tumor- und normalem Gewebe beschrieben sind (Alexandrov et al. 2020; Moore et al. 2021) diskutieren die Autoren, dass sie wahrscheinlich auf eine Störung endogener Prozesse zurückzuführen sind. Für die fehlende Identifizierung spezifischer Mutationssignaturen kann auch eine zu geringe Auflösung verantwortlich sein (Riva et al. 2020). Einschränkend ist anzuführen, dass die Kontrolltumore aus anderen NTP-Studien stammten. Es war allerdings kein qualitativer Unterschied an Mutationssignaturen zwischen den verschiedenen Kontrolltumoren zu beobachten.

5.6.3 Fazit

In vitro wurden (nitrative) DNA-Schäden (8-NitroG und nicht weiter spezifizierte DNA-Schäden im Comet-Assay) und Mikronuklei durch nanoskalige Indiumverbindungen und das gut wasserlösliche **Indiumchlorid** induziert. Mikroskalige Indiumverbindungen zeigten keine Klastogenität in Säugerzellen. Daten zur Mutagenität sind uneinheitlich. **Indiumchlorid** und nanoskaliges **ITO** waren nicht mutagen für Bakterien. Nanoskaliges **Indiumoxid** war mutagen im Stamm TA1537, der für die anderen Substanzen nicht getestet wurde. Ein TK^{+/-}-Test mit **Indiumhydroxid** (k. A. zur Partikelgröße) verlief negativ.

Zur In-vivo-Genotoxizität liegen nur Studien mit mikroskaligen Indiumverbindungen vor. Bei Ratten der Langzeitinhalationsstudien mit **Indiumphosphid** wurde vermehrt 8-Oxo-dG in geschädigtem Lungengewebe gefunden, dem die Induktion verschiedener Marker für oxidativen und inflammatorischen Stress vorherging. Verschiedene Indiumverbindungen induzierten Mikronuklei im Knochenmark bzw. im Blut bei Mäusen nach inhalativer, intratrachealer und intraperitonealer Gabe sowie im Knochenmark und in der Lunge bei Ratten nach inhalativer und endotrachealer Gabe. Diese genotoxischen Effekte sind jedoch nur bei solchen Konzentrationen bzw. Dosierungen aufgetreten, die auch Toxizität verursachten. Beim Hamster wurden nach intratrachealer Gabe keine erhöhten *Kras*-Mutationen in der Lunge beobachtet. In den nach zweijähriger Inhalation von **Indiumphosphid** gebildeten Lebertumoren bei der Maus waren Mutationen in *Ctnnb1*, jedoch nicht *Hras*, induziert. Nach Analyse des gesamten Genoms waren die Mutationen sowohl quantitativ in der gleichen Größenordnung als auch qualitativ ähnlich wie in spontan induzierten Tumoren.

Allgemein sind die genotoxischen Effekte in vitro meist einhergehend mit der Induktion von Zytotoxizität, ROS und verschiedenen inflammatorischen Markern. Auch in In-vivo-Versuchen waren nur bei Konzentrationen, die parallel Toxizität (3 von 5 Studien) verursachten, genotoxische Effekte zu beobachten. Eine klare Abgrenzung von Zytotoxizität und Genotoxizität lässt sich anhand dieser Daten nicht vornehmen.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 In-vitro-Studien

Mikro- und nanoskaliges **Indiumoxid** in Konzentrationen von 0; 0,01; 0,1; 1; 2 und 5 µg/ml (0,0083; 0,083; 0,83; 1,65; 4,14 µg Indium/ml) wurden auf ihr tumorpromovierendes Potential mit Bhas 42-Zellen (mit *v-Ha-ras* transfizierte BALB/c 3T3 Zellen) untersucht. Der mittlere Partikeldurchmesser der Nanopartikel betrug in stabiler wässriger Dispersion 391 nm (Bereich: 85,8–2881,3 nm), der der Mikropartikel >7 µm. Eine Induktion transformierter Kolonien wurde bei Nanopartikeln bei 1 und 2 µg/ml und bei mikroskaligen Partikeln ab 2 µg/ml beobachtet. Bei den Nanopartikeln deutet die Abnahme der Koloniezahl bei 5 µg/ml auf Toxizität hin. Zusätzlich geben die Autoren an, dass Konzentrationen höher als 10 µg/ml zur Wachstumsinhibierung führten (k. w. A.) (Hasegawa et al. 2012).

Bei mit einem AP-1-Luziferase-Reporter transfizierten murinen epidermalen (JB6) Zellen zeigten nanoskaliges **ITO** und **uITO** in Konzentrationen von 0, 50, 150 oder 250 µg/ml tumorpromovierendes Potential in Form einer Aktivierung des AP-1-Signalweges (Olgun et al. 2017).

Die 14-wöchige Kultivierung nicht tumorigener humaner Brustdrüsenepithelzellen (MCF-10A) mit 100 µM (22 µg/ml) **Indiumchlorid** (entspricht 11,4 µg Indium/ml) führte nach anschließender 14-tägiger Wachstumsphase in Agarosegel nicht zum vermehrten Auftreten von Kolonien (Sappino et al. 2012).

5.7.2 Langzeitstudien

In Kanzerogenitätsstudien mit Indiumverbindungen wurden nur mikroskalige Partikel untersucht.

5.7.2.1 Indiumphosphid

In einer bereits in der Begründung von 2004 dargestellten zweijährigen Kanzerogenitätsstudie des NTP wurden je 50 F344/N-Ratten und B6C3F1-Mäuse beider Geschlechter inhalativ an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche gegen ein Partikel-Aerosol (Reinheit > 99 %, MMAD 1,2 µm, GSD 1,7–1,8) von **Indiumphosphid** in Konzentrationen von 0; 0,03; 0,1 oder 0,3 mg/m³ (0,0236; 0,0787 oder 0,2362 mg Indium/m³) exponiert. Die Expositionszeit betrug in der Kontroll- und der 0,03-mg/m³-Gruppe 105 Wochen. Aufgrund der in der Interimsbewertung nach drei Monaten beobachteten starken Lungentoxizität wurden die Tiere der mittleren und höchsten Konzentrationsgruppe (0,1 und 0,3 mg/m³) nach 21 (Mäuse) bzw. 22 Wochen (Ratten) bis Studienende nur gegen Luft exponiert. Es kam zu statistisch signifikant erhöhten Inzidenzen an bronchoalveolären Adenomen und Karzinomen bei Mäusen und Ratten bei beiden Geschlechtern, jeweils ab der niedrigsten Konzentration. Hyper- und Metaplasien des alveolären Epithels, Plattenepithelmetaplasien und atypische Hyperplasien traten auf. Bei Ratten wurden zusätzlich Phäochromozytome an der Nebenniere, bei Mäusen hepatozelluläre Adenome und Karzinome, jeweils bei beiden Geschlechtern, beobachtet (Greim 2004). Die Phäochromozytome an den Nebennieren bei Ratten werden als Sekundärreaktion auf die Lungeneffekte gesehen. Als zugrundeliegender Mechanismus wird eine Stimulation der Katecholaminesekretion in der Nebenniere aufgrund von Hypoxie postuliert, die bei der Ratte im Zusammenhang mit Lungeneffekten auftritt (siehe [Abschnitt 2.4](#)).

Wie ebenfalls bereits beschrieben, führte die wöchentliche intratracheale Gabe von je 15 mg **Indiumphosphid** (Partikelgröße 3,9 µm; entspricht 11,8 mg Indium) 15 Wochen lang bei männlichen Syrischen Hamstern zu alveolären und bronchiolären Hyperplasien und teilweise Plattenepithelmetaplasien. Im Beobachtungszeitraum von 105 Wochen waren die Tumorinzidenzen nicht erhöht (Greim 2004).

Männlichen Syrischen Goldhamstern wurde acht Wochen lang zweimal pro Woche intratracheal 0 oder 3 mg **Indiumphosphid**/kg KG (2,4 mg Indium/kg KG) und Tag (99,99 % Reinheit; in Phosphatpuffer suspendiert) verabreicht und die Tiere anschließend bis zu zwei Jahre lang nachbeobachtet. Es traten nichtneoplastische Veränderungen besonders in der Lunge auf, jedoch keine Tumore. Eine analoge Exposition gegen 4 mg **Indiumarsenid**/kg KG (ebenfalls 2,4 mg Indium/kg KG) war potenter bei der Induktion dieser nichtneoplastischen Veränderungen, rief jedoch ebenfalls keine Neoplasien hervor (Yamazaki et al. 2000).

5.7.2.2 ITO

In einer GLP-Studie wurden je 50 männliche und weibliche B6C3F1/Crlj-Mäuse gegen ein Aerosol von **ITO** (90,06 % Indiumoxid und 9,74 % Zinnoxid) mit einem mittleren aerodynamischen Partikeldurchmesser von 1,8–2,4 µm mittels Ganzkörperexposition 104 Wochen lang exponiert (siehe [Tabelle 14](#)). Eingesetzte Konzentrationen betrug 0; 0,01; 0,03 oder 0,1 mg ITO/m³ (gemessene Luftkonzentrationen an Indium: 0; 0,007 ± 0,000; 0,022 ± 0,001; 0,075 ± 0,003 mg/m³). Bei weiblichen Mäusen war der Peto's-Trend-Test für bronchoalveoläre Adenome und für die Summe aus bronchoalveolären Adenomen und Karzinomen statistisch signifikant. Der paarweise Vergleich der Inzidenzen an bronchoalveolären Karzinomen bei weiblichen und an Lungentumoren generell bei männlichen Mäusen war jedoch nicht statistisch signifikant (Nagano et al. 2011 c).

In dieser Studie wurden ebenfalls je 50 männliche und weibliche F344-Ratten pro Gruppe gegen 0; 0,01; 0,03 oder 0,1 mg **ITO**/m³ (0; 0,007 ± 0,001; 0,022 ± 0,001 oder 0,075 ± 0,003 mg Indium/m³) 104 Wochen lang, sechs Tage pro Woche, fünf Stunden pro Tag, ganzkörperexponiert. Die ITO-Exposition der Tiere der höchsten Konzentrationsgruppe wurde ab der 26. Woche eingestellt und die Tiere für die restlichen 78 Wochen gegen Luft exponiert, da die Autoren sich an der NTP-Studie mit Indiumphosphid orientierten. Die Inzidenzen an bronchoalveolären Adenomen und Karzinomen waren bei männlichen Tieren ab der mittleren Konzentration von 0,03 mg ITO/m³ statistisch signifikant erhöht. Bei den weiblichen Tieren waren ab der mittleren Konzentration bronchoalveoläre Karzinome und bei der höchsten Konzentration auch bronchoalveoläre Adenome statistisch signifikant erhöht. Ebenfalls trat jeweils ein adenosquamöses Karzinom in der Lunge bei einem weiblichen und einem männlichen Tier in der niedrigsten Konzentrationsgruppe auf, sowie jeweils ein Plattenepithelkarzinom bei einem weiblichen Tier in der niedrigsten und der höchsten Konzentrationsgruppe. Obwohl diese Inzidenzen nicht statistisch signifikant sind (je 1/50; 2 %) und keine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung vorliegt, beurteilen die Autoren die Neoplasien als Substanz-spezifisch, da

es sich um sehr seltene Tumorarten mit historischen Kontrollinzidenzen von 0 % bzw. 0–0,05 % (0/2399, 1/2197, 0/2197) handelt. Zusammen mit den seltenen Tumoren ist die Summe aus allen Lungentumoren bei weiblichen und männlichen Tieren ab der niedrigsten Konzentration von 0,01 mg ITO/m³ statistisch signifikant erhöht. Bronchoalveoläre Hyperplasien waren bei weiblichen ab 0,01 mg ITO/m³ und bei männlichen Tieren ab 0,03 mg ITO/m³ statistisch signifikant erhöht, waren jedoch höchstens vom Schweregrad 1,1 von vier. Die Inzidenz von atypischen Hyperplasien und Plattenepithelmetaplasien war nicht statistisch signifikant erhöht. Ungleichmäßige Atmung wurde bei sieben weiblichen und fünf männlichen Tieren in der 0,03-mg/m³-Gruppe beobachtet (Nagano et al. 2011 c).

Tab. 14 Studie zur Kanzerogenität von ITO

Autor:	Nagano et al. 2011 c				
Stoff:	Indiumzinnoxid (99,8% rein, ITO) aus 90,06% Indiumoxid und 9,74% Zinnoxid, MMAD 1,8–2,4 µm, GSD 2,0–2,1				
Spezies:	Maus , B6C3F1Crlj, je 50 ♂, ♀				
Applikation:	Ganzkörperexposition mit Partikel-Aerosol				
Konzentration:	0; 0,01; 0,03; 0,1 mg ITO/m ³ Gemessen: 0; 0,010 ± 0,000; 0,030 ± 0,001; 0,100 ± 0,004 mg ITO/m ³ (0; 0,007 ± 0,000; 0,022 ± 0,001; 0,075 ± 0,003 mg Indium/m ³)				
Dauer:	104 Wo, 5 d/Wo, 6 h/d				
Toxizität:	bei 0,1 mg/m ³ : Körpergewicht ↓, Lungentoxizität (siehe Abschnitt 5.2.1)				
		Konzentration [mg ITO/m ³]			
		0	0,01	0,03	0,1
Überlebende	♂	31/50 (62%) ^{a1)}	33/50 (66%)	28/50 (56%)	30/50 (60%)
	♀	38/50 (76%)	32/50 (64%)	34/50 (68%)	34/50 (68%)
Tumoren und Präneoplasien					
Lunge:					
bronchoalveoläre Adenome	♂	5/50 (10%)	4/50 (8%)	5/50 (10%)	5/50 (10%)
	♀	1/50 (2%) ^{b1)}	0/50 (0%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)
bronchoalveoläre Karzinome	♂	7/50 (14%)	1/50 (2%)	4/50 (8%)	5/50 (10%)
	♀	2/50 (4%) ¹⁾	0/50 (0%)	1/50 (2%)	3/50 (6%)
bronchoalveoläre Adenome und Karzinome	♂	12/50 (24%)	5/50 (10%)	9/50 (18%)	10/50 (20%)
	♀	3/50 (6%) ^{b2)}	0/50 (0%)	3/50 (6%)	7/50 (14%)
bronchoalveoläre Hyperplasien	♂	1/50 (2%)	0/50 (0%)	2/50 (4%)	1/50 (2%)
	♀	1/50 (2%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)

¹⁾ p ≤ 0,05; ²⁾ p ≤ 0,01 (Peto's-Trend-Test)
^{a1)} keine Tierzahlen angegeben, berechnet aus den prozentualen Angaben zu Überlebenden
^{b1)} keine Angabe zu historischen Kontrollen

Autor:	Nagano et al. 2011 c			
Stoff:	Indiumzinnoxid (99,8% rein) aus 90,06% Indiumoxid und 9,74% Zinnoxid, MMAD 1,8–2,4 µm, GSD 2,1–2,2			
Spezies:	Ratte , F344/DuCrIcrlj, je 50 ♂, ♀			
Applikation:	Ganzkörperexposition mit Partikel-Aerosol			
Konzentration:	0; 0,01; 0,03; 0,1 mg ITO/m ³ Gemessen: 0; 0,010 ± 0,001; 0,030 ± 0,001; 0,100 ± 0,004 mg ITO/m ³ (0; 0,007 ± 0,001; 0,022 ± 0,001; 0,075 ± 0,003 mg Indium/m ³)			
Dauer:	26 Wochen: 0,1 ml/m ³ ; danach Luft für 78 Wochen 104 Wochen: 0; 0,01; 0,03 mg/m ³ 5 d/Wo, 6 h/d			
Toxizität:	bei 0,03 ml/m ³ : ungleichmäßige Atmung bei 5 ♂ und 7 ♀ weitere Befunde: siehe Tabelle 11			

Tab. 14 (Fortsetzung)

		Konzentration [mg ITO/m ³]			
		0	0,01	0,03	0,1
Überlebende	♂	39/50 (78%)	38/50 (76%)	41/50 (82%)	40/50 (80%)
	♀	41/50 (82%)	42/50 (84%)	41/50 (82%)	43/50 (86%)
Lunge:					
Tumore:					
bronchoalveoläre Adenome	♂	3/50 (6%) ¹⁾	5/50 (10%)	10/50 (20%)*	12/50 (24%)*
	♀	1/50 (2%)	5/50 (10%)	6/50 (12%)	7/50 (14%)*
bronchoalveoläre Karzinome	♂	0/50 (0%) ¹⁾	4/50 (8%)	5/50 (10%)*	5/50 (10%)*
	♀	0/50 (0%) ²⁾	1/50 (2%)	9/50 (18%)**	5/50 (10%)*
adenosquamöse Karzinome	♂	0/50 (0%) ^{a)}	1/50 (2%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)
	♀	0/50 (0%) ^{b)}	1/50 (2%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)
Plattenepithelkarzinome	♂	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)
	♀	0/50 (0%) ^{c)}	1/50 (2%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)
bronchoalveoläre maligne Tumoren	♂	0/50 (0%) ¹⁾	5/50 (10%)*	5/50 (10%)*	5/50 (10%)*
	♀	0/50 (0%) ²⁾	3/50 (6%)	9/50 (18%)**	6/50 (12%)*
alle Lungentumoren	♂	3/50 (6%) ²⁾	10/50 (20%)*	15/50 (30%)**	16/50 (32%)**
	♀	1/50 (2%) ²⁾	8/50 (16%)*	14/50 (28%)**	13/50 (26%)**
Präneoplasien:					
bronchoalveoläre Hyperplasien	♂	2/50 (4%) [1,0] ^{d)}	6/50 (12%) [1,0]	24/50 (48%) ^{##} [1,1]	21/50 (42%) ^{##} [1,1]
	♀	1/50 (2%) [1,0]	12/50 (24%) ^{##} [1,0]	22/50 (44%) ^{##} [1,0]	10/50 (20%) ^{##} [1,0]
atypische Hyperplasien	♂	0/50 (0%)	1/50 (2%)	3/50 (6%)	2/50 (4%)
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	2/50 (4%)	1/50 (2%)
Plattenepithel-Metaplasien	♂	0/50 (0%)	1/50 (2%)	2/50 (4%)	1/50 (2%)
	♀	0/50 (0%)	2/50 (4%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01 (Fisher's-exact-Test)

¹⁾p ≤ 0,05; ²⁾p ≤ 0,01 (Peto's-Trend-Test)[#]p ≤ 0,05; ^{##}p ≤ 0,01 (Chi-square-Test)^{a)} historische Kontrolle (JBRC: 0/2399 für männliche Tiere; k. w. A.)^{b)} historische Kontrolle (JBRC: 1/2197 für weibliche Tiere; k. w. A.)^{c)} historische Kontrolle (JBRC: 0/2197 für weibliche Tiere; k. w. A.)^{d)} Schweregrad: 1 = geringfügig; 2 = mäßig; 3 = deutlich; 4 = schwer

GSD: geometrische Standardabweichung; MMAD: massenmedianer aerodynamischer Partikeldurchmesser

Nach 26-wöchiger Exposition gegen 0,1 mg ITO/m³ betrug bei den Ratten die Indiumkonzentrationen etwa 20–21 µg/g im Lungengewebe, 0,81–1,6 µg/l im Blut, 0,042–0,06 µg/g in der Niere und 0,008–0,015 µg/g im Knochenmark (Nagano et al. 2011 c).

Je sechs bis acht männliche Syrische Goldhamster wurden mittels intratrachealer Instillation mit mikroskaligem ITO (mittlerer Partikeldurchmesser: 0,95 µm (GSD 2,24)) in Dosierungen von 0, 3 oder 6 mg ITO/kg KG (2,2 oder 4,5 mg Indium/kg KG) zweimal pro Woche, acht Wochen lang behandelt und 40 oder 78 Wochen nachbeobachtet. In der höchsten Dosisgruppe traten bronchoalveoläre Adenome bei einem von acht Tieren nach 40 Wochen und bei zwei von sieben Tieren nach 78 Wochen auf (Tanaka et al. 2010 a). Es fehlen Angaben, ob es sich um gesintertes oder ungesintertes ITO handelt. Weitere Limitierungen der Studie sind die geringe Tierzahl pro Gruppe und der Einsatz nur eines Geschlechts.

5.7.2.3 Indiumoxid

In der selben Studie (s. o.) wurde auch mikroskaliges Indiumoxid (mittlerer Partikeldurchmesser: 0,14 µm; k. w. A.) in Dosierungen von 2,7 und 5,4 mg Indiumoxid/kg KG (entspricht dem Gehalt an Indiumoxid in 3 und 6 mg ITO, was 2,2 oder 4,5 mg Indium/kg KG entspricht) zweimal pro Woche für acht Wochen intratracheal verabreicht. Diese Tiere wurden 40 Wochen nachbeobachtet und entwickelten keine Tumore (Tanaka et al. 2010 a).

5.7.2.4 Fazit

In zweijährigen Inhalationsstudien an B6C3F1-Mäusen und F344-Ratten verursachen **ITO** ab $7 \mu\text{g Indium}/\text{m}^3$ und **Indiumphosphid** ab $23 \mu\text{g Indium}/\text{m}^3$ statistisch signifikant erhöhte Inzidenzen an bronchoalveolären Adenomen und Karzinomen bei weiblichen und männlichen Tieren. Nach Exposition gegen ITO trat keine ausgeprägte systemische Toxizität auf. Indiumphosphid führt zusätzlich zu Phäochromozytomen an der Nebenniere bei Ratten und hepatozellulären Adenomen und Karzinomen bei Mäusen jeweils beider Geschlechter (Greim 2004; Nagano et al. 2011 c).

5.8 Sonstige Wirkungen

Bei einer Konzentration von $60 \mu\text{g Indium}/\text{ml}$ (als **Indiumchlorid**-Lösung) wurde die In-vitro-Aktivität der aus humanen Spermien extrahierten Kreatin-Kinase um 62,7% inhibiert (Ghaffari und Motlagh 2011).

In einem Knockout-Mausmodell für den Lipoprotein-Rezeptor (*Ldlr*^{-/-}) führte einmalige pharyngeale Aspiration von nanoskaligem **Indiumoxid** zu Inflammation, PAP, Akkumulation inflammatorischer Zellen in peribronchialen und perivaskulären Lungenarealen, sowie zu einer Induktion von TNF α und MCP-1. In den Blutgefäßen waren atherosklerotische Läsionen sowie die Expression von IL-6 und MCP-1 erhöht (Lee et al. 2020).

6 Bewertung

Die empfindlichsten Endpunkte für Indium und seine anorganischen Verbindungen sind die entzündlichen Effekte auf die Lunge beim Menschen und beim Tier und die kanzerogene Wirkung beim Nager.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Aus keiner der vorliegenden Studien beim Menschen kann eine NOAEC für Effekte auf die Lunge abgeleitet werden. Schon im niedrigen $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Bereich treten nach chronischer Exposition verminderte Lungenfunktion und histopathologische Veränderungen in der Lunge auf.

Aus den Langzeitinhalationsstudien zur Kanzerogenität mit **ITO** und **Indiumphosphid** ergibt sich weder für F344-Ratten noch für B6C3F1-Mäuse eine NOAEC. Bei beiden Spezies treten mit beiden Indiumverbindungen chronische entzündliche Lungeneffekte mit PAP, chronischer Entzündung, interstitieller Fibrose und Hyperplasien des Alveolarepithels und der mediastinalen und bronchialen Lymphknoten auf. **Indiumphosphid** führt zusätzlich bei Mäusen zu Entzündungen des Herzens, eosinen Foci in der Leber und mesothelialer Hyperplasie der Pleura. Bei Ratten treten Hyperplasien des Nebennierenmarks auf. Die LOAEC, berechnet auf Indium, entspricht $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (ITO) bzw. $23 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Indiumphosphid). Es liegen keine Studien mit niedrigeren Indiumkonzentrationen vor.

Angesichts der Schwere der entzündlichen Effekte und des Auftretens der kanzerogenen Wirkung bereits bei sehr geringen Indiumkonzentrationen ($7 \mu\text{g Indium}/\text{m}^3$), sowie der Unsicherheiten zum genauen Mechanismus dieser Wirkungen (siehe unten „[Krebserzeugende Wirkung](#)“), wird eine Extrapolation ausgehend von den LOAEC nicht vorgenommen.

Da kein MAK-Wert abgeleitet wird, entfällt die Spitzenbegrenzung.

Fruchtschädigende Wirkung. Da kein MAK-Wert aufgestellt werden kann, entfällt eine Einordnung in eine der Schwangerschaftsgruppen.

Krebserzeugende Wirkung. **Indiumphosphid** und **ITO** induzieren bei Ratten und Mäusen nach Inhalation in Langzeitstudien bronchoalveoläre Adenome und Karzinome. Nach ITO-Exposition treten zusätzlich bei Ratten vereinzelt sehr seltene adenosquamöse Karzinome und Plattenepithelkarzinome in der Lunge auf. Anzumerken ist, dass die kanzerogenen Effekte durch geringe Konzentrationen (ab $7 \mu\text{g Indium}/\text{m}^3$) und durch nur 22-wöchige Exposition induziert wurden. Als Wirkungsmechanismus für die Kanzerogenität in der Lunge werden Entzündungsreaktionen und die Bildung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies durch das gelöste Indiumion postuliert, was dadurch auch indirekte Genotoxizität bedingen kann. Ergänzend könnten die Entzündungseffekte promovierend auf

vorhandene Mutationen wirken. Der genaue Wirkungsmechanismus ist jedoch noch nicht hinreichend bekannt und es ist denkbar, dass zusätzlich Partikeleffekte bei den schwerlöslichen Indiumverbindungen eine Rolle spielen; aus Studien mit biopersistenten inerten Partikeln ist jedoch bekannt, dass entsprechende Effekte erst bei sehr viel höheren Konzentrationen relevant sein würden. Indiumphosphid induziert ebenfalls Lebertumore bei dafür suszeptiblen B6C3F1-Mäusen und Phäochromozytome an Nebennieren bei Ratten. Die Phäochromozytome bei Ratten werden als Sekundäreffekt der Lungentoxizität postuliert. Weder für die entzündlichen Lungeneffekte beim Menschen und Nager, noch für die kanzerogene Wirkung im Tierversuch lässt sich eine NOAEC ableiten. Indium und seine anorganischen Verbindungen werden deshalb in Kategorie 2 für Kanzerogene eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. In vitro wurden (nitrative) DNA-Schäden und Mikronuklei durch nanoskalige Indiumverbindungen und das gut wasserlösliche **Indiumchlorid** induziert. Mikroskalige Indiumverbindungen zeigten keine Klastogenität in Säugerzellen. Daten zur Mutagenität sind uneinheitlich. **Indiumchlorid** und nanoskaliges **ITO** waren nicht mutagen an Bakterien. Nanoskaliges **Indiumoxid** war mutagen im Stamm TA1537, der mit den anderen Substanzen nicht getestet wurde. Ein TK^{+/-}-Test mit **Indiumhydroxid** verlief negativ. Allgemein gehen die genotoxischen Effekte in vitro meist einher mit der Induktion von Zytotoxizität, reaktiven Sauerstoffspezies und inflammatorischen Markern. Die Bildung nitrativer DNA-Schäden ist ein Hinweis auf einen Entzündungsmechanismus.

Zur In-vivo-Genotoxizität liegen nur Studien mit mikroskaligen Indiumverbindungen vor. Bei Ratten der Langzeitinhalationsstudien mit **Indiumphosphid** wurden vermehrt oxidative Basenveränderungen in geschädigtem Lungengewebe gefunden. Positive Befunde liegen zur Induktion von Mikronuklei im Knochenmark bzw. Blut bei Ratten und Mäusen und in der Lunge bei Ratten vor. Diese genotoxischen Effekte sind jedoch nur bei solchen Konzentrationen zu beobachten, die auch Toxizität verursachen. Somit fehlen Studien, die zwischen genotoxischer und (zyto-)toxischer Wirkung differenzieren. Aus Langzeitstudien ergaben sich keine Hinweise auf eine spezifische mutagene Wirkung von Indiumverbindungen.

Hinweise auf eine genotoxische Wirkung beim Menschen nach Exposition gegen verschiedene Indiumverbindungen lassen sich zwar aufgrund verschiedener Confounder nicht eindeutig auf Indium zurückführen, geben jedoch zusammen mit den Daten beim Tier einen Hinweis, dass genotoxische Effekte auch beim Menschen auftreten können.

Als Wirkungsmechanismus für die Kanzerogenität in der Lunge werden Entzündungsreaktionen und die Bildung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies durch das gelöste Indiumion postuliert, was dadurch auch indirekte Genotoxizität bedingen kann.

Untersuchungen zur genotoxischen Wirkung an Keimzellen liegen nicht vor. Es ist jedoch belegt, dass Indium in verschiedenen Organen wie den Testes akkumuliert (siehe [Abschnitt 3](#)).

Da die Erreichbarkeit der Keimzellen belegt ist und aufgrund der akkumulierenden Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann, dass es zu einem sekundären genotoxischen Effekt in Keimzellen kommt, werden Indium und seine anorganischen Verbindungen in Kategorie 3B für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Es liegen keine Studien am Menschen zur quantitativen Hautresorption von Indium oder seinen Verbindungen vor.

Eine In-vivo-Studie an Mäusen zum Sensibilisierungspotential von uITO mittels LLNA zeigte zwar eine dosisabhängige Steigerung der Lymphozytenproliferation bei dermale Auftrag auf intakter Haut und damit Hinweise auf eine dermale Penetration, allerdings ist die Verwertbarkeit der Studie durch den Einsatz von DMSO als Lösungsmittel eingeschränkt, da für DMSO penetrationsfördernde Eigenschaften bekannt sind.

Eine dermale Penetration von Indium wurde allerdings auch durch einen In-vitro-Diffusionszellversuch mit radioaktiv-markiertem Indiumchlorid (¹¹¹InCl₃) auf Schweinehaut und einem pseudo-steady-state Flux von 0,49 % der applizierten Radioaktivität pro Stunde bestätigt. Indium und seine anorganischen Verbindungen sind als kanzerogen (Kategorie 2) eingestuft, zudem liegen Hinweise für eine Genotoxizität (Kategorie 3B) vor. Es kann daher keine

gesundheitlich unbedenkliche Expositionsgrenze abgeleitet werden. Demzufolge werden Indium und seine anorganischen Verbindungen mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen einzelne Berichte über positive Reaktionen im Epikutantest auf Indium oder Indiumverbindungen vor, allerdings ohne eindeutigen Bezug zu einer beruflichen Exposition. Testergebnisse im Zusammenhang mit vermuteten Unverträglichkeitsreaktionen auf metallische (Dental-)Implantate zeigen, dass Indium bei systemischer Exposition in wenigen Fällen eine sensibilisierende Wirkung zeigen kann. Für die Beurteilung der Gefährdung durch eine mögliche topische Exposition am Arbeitsplatz können diese Fälle jedoch nicht herangezogen werden. Die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen lassen aufgrund widersprüchlicher Datenlage insgesamt keine Aussage zu. Die vorliegenden Fallberichte und Arbeitsplatzstudien an Beschäftigten in der Indiumherstellung geben keinen Hinweis auf eine atemwegssensibilisierende Wirkung. Indium und seine anorganischen Verbindungen werden daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Afroz T, Hiraku Y, Ma N, Ahmed S, Oikawa S, Kawanishi S, Murata M (2018) Nitrate DNA damage in cultured macrophages exposed to indium oxide. *J Occup Health* 60(2): 148–155. <https://doi.org/10.1539/joh.17-0146-OA>
- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2017) AGW-Begründung zu Indium, Indiumoxid, Indiumhydroxid, Indiumphosphid in TRGS 900. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRGS/pdf/900/900-indium-und-verbindungen.pdf?__blob=publicationFile&v=1, abgerufen am 12 Dez 2019
- Ahmed S, Kobayashi H, Afroz T, Ma N, Oikawa S, Kawanishi S, Murata M, Hiraku Y (2020) Nitrate DNA damage in lung epithelial cells exposed to indium nanoparticles and indium ions. *Sci Rep* 10(1): 10741. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67488-3>
- Akyıl D, Eren Y, Konuk M, Tepekozcan A, Sağlam E (2016) Determination of mutagenicity and genotoxicity of indium tin oxide nanoparticles using the Ames test and micronucleus assay. *Toxicol Ind Health* 32(9): 1720–1728. <https://doi.org/10.1177/0748233715579804>
- Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ, Huang MN, Tian Ng AW, Wu Y, Boot A, Covington KR, Gordenin DA, Bergstrom EN, Islam SMA, Lopez-Bigas N, Klimczak LJ, McPherson JR, Morganello S, Sabarinathan R, Wheeler DA, Mustonen V, PCAWG Mutational Signatures Working Group, Getz G, Rozen SG, Stratton M (2020) The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* 578(7793): 94–101. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1943-3>
- Alkahtane AA (2015) Indium tin oxide nanoparticles-mediated DNA fragmentation and cell death by apoptosis in human lung epithelial cells. *Toxicol Environ Chem* 97(8): 1086–1098. <https://doi.org/10.1080/02772248.2015.1086111>
- Amata A, Chonan T, Omae K, Nodera H, Terada J, Tatsumi K (2015) High levels of indium exposure relate to progressive emphysematous changes: a 9-year longitudinal surveillance of indium workers. *Thorax* 70(11): 1040–1046. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206380>
- Andersen JCØ, Cropp A, Paradise DC (2017) Solubility of indium-tin oxide in simulated lung and gastric fluids: pathways for human intake. *Sci Total Environ* 579: 628–636. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.11.047>
- Asakura K, Satoh H, Chiba M, Okamoto M, Serizawa K, Nakano M, Omae K (2008) Oral toxicity of indium in rats: single and 28-day repeated administration studies. *J Occup Health* 50(6): 471–479. <https://doi.org/10.1539/joh.l8070>
- Asakura K, Satoh H, Chiba M, Okamoto M, Serizawa K, Nakano M, Omae K (2009) Genotoxicity studies of heavy metals: lead, bismuth, indium, silver and antimony. *J Occup Health* 51(6): 498–512. <https://doi.org/10.1539/joh.L9080>
- Aydinlik H, Nguyen TD, Moennikes O, Buchmann A, Schwarz M (2001) Selective pressure during tumor promotion by phenobarbital leads to clonal outgrowth of β -catenin-mutated mouse liver tumors. *Oncogene* 20(53): 7812–7816. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204982>
- Badding MA, Stefaniak AB, Fix NR, Cummings KJ, Leonard SS (2014) Cytotoxicity and characterization of particles collected from an indium-tin oxide production facility. *J Toxicol Environ Health A* 77(20): 1193–1209. <https://doi.org/10.1080/15287394.2014.920757>

- Badding MA, Schwegler-Berry D, Park J-H, Fix NR, Cummings KJ, Leonard SS (2015) Sintered indium-tin oxide particles induce pro-inflammatory responses in vitro, in part through inflammasome activation. *PLoS One* 10(4): e0124368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124368>
- Badding MA, Fix NR, Orandle MS, Barger MW, Dunnick KM, Cummings KJ, Leonard SS (2016) Pulmonary toxicity of indium-tin oxide production facility particles in rats. *J Appl Toxicol* 36(4): 618–626. <https://doi.org/10.1002/jat.3253>
- Bircher AJ (2018) Metal allergy: other metals. In: Chen J, Thyssen J, Hrsg. *Metal allergy*. Cham: Springer Nature. S. 467–479
- Bircher A, Friederich NF, Seelig W, Scherer K (2012) Allergic complications from orthopaedic joint implants: the role of delayed hypersensitivity to benzoyl peroxide in bone cement. *Contact Dermatitis* 66(1): 20–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01996.x>
- Blazka ME, Dixon D, Haskins E, Rosenthal GJ (1994 a) Pulmonary toxicity to intratracheally administered indium trichloride in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 22(2): 231–239. <https://doi.org/10.1006/faat.1994.1027>
- Blazka ME, Tepper JS, Dixon D, Winsett DW, O'Connor RW, Luster MI (1994 b) Pulmonary response of Fischer 344 rats to acute nose-only inhalation of indium trichloride. *Environ Res* 67(1): 68–83. <https://doi.org/10.1006/enrs.1994.1065>
- Bolzinger MA, Bolot C, Galy G, Chabanel A, Pelletier J, Briançon S (2010) Skin contamination by radiopharmaceuticals and decontamination strategies. *Int J Pharm* 402(1–2): 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.09.027>
- Bomhard EM (2017) Particle-induced pulmonary alveolar proteinosis and subsequent inflammation and fibrosis: a toxicologic and pathologic review. *Toxicol Pathol* 45(3): 389–401. <https://doi.org/10.1177/0192623316688959>
- Brock K, Anderson SE, Lukomska E, Long C, Anderson K, Marshall N, Meade BJ (2014) Immune stimulation following dermal exposure to unsintered indium tin oxide. *J Immunotoxicol* 11(3): 268–272. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2013.843620>
- Carl Roth GmbH + Co. KG (2024) Sicherheitsdatenblatt für Indium(III) sulfat (CAS 13464-82-9). Karlsruhe: Carl Roth Deutschland GmbH + Co KG. <https://www.carlroth.com/medias/SDB-0314-DE-DE.pdf?context=bWFzdGVyfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0c3wyMzk3MDJ8YXBwbGljYXRpb24vcGRmfGg1OS9oNTEvOTE0MzlwODIxNDU1OC9TREjfmMDMxNF9ERV9ERS5wZGZ8ZGFkNThlNjZlO-WYxYjNiMTRmNzclMMDmZyMmNWY2ZDZiNDUyOGVjMDRmNGVlYjYjM2MjQyZDRkNTlkOWE3NA, abgerufen am 06 Mrz 2024>
- Chapin RE, Harris MW, Hunter ES III, Davis BJ, Collins BJ, Lockhart AC (1995) The reproductive and developmental toxicity of indium in the Swiss mouse. *Fundam Appl Toxicol* 27(1): 140–148. <https://doi.org/10.1006/faat.1995.1117>
- Chemie.de (2022) Galinstan. <https://www.chemie.de/lexikon/Galinstan.html>, abgerufen am 18 Okt 2022
- Chen Z, Zhao F, Wang X, Gao Y, Li J, Chen L, Jiang J (2020) Organs distribution and injury after repeated intratracheal instillations of nano-In₂O₃ particles into the lungs of wistar rats. *J Nanosci Nanotechnol* 20(3): 1383–1390. <https://doi.org/10.1166/jnn.2020.17173>
- Choi S, Won YL, Kim D, Lee M-Y, Choi YJ, Park J-S, Kim H-R, Jung JI, Lee S-G, Kim E-A (2015) Interstitial lung disorders in the indium workers of Korea: an update study for the relationship with biological exposure indices. *Am J Ind Med* 58(1): 61–68. <https://doi.org/10.1002/ajim.22402>
- Chonan T, Taguchi O, Omae K (2007) Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. *Eur Respir J* 29(2): 317–324. <https://doi.org/10.1183/09031936.00020306>
- Chow M, Botto N, Maibach H (2014) Allergic contact dermatitis caused by palladium-containing dental implants. *Dermatitis* 25(5): 273–274. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000073>
- Cummings KJ, Donat WE, Etensohn DB, Roggli VL, Ingram P, Kreiss K (2010) Pulmonary alveolar proteinosis in workers at an indium processing facility. *Am J Respir Crit Care Med* 181(5): 458–464. <https://doi.org/10.1164/rccm.200907-1022CR>
- Cummings KJ, Nakano M, Omae K, Takeuchi K, Chonan T, Xiao Y-L, Harley RA, Roggli VL, Hebisawa A, Tallaksen RJ, Trapnell BC, Day GA, Saito R, Stanton ML, Suarathana E, Kreiss K (2012) Indium lung disease. *Chest* 141(6): 1512–1521. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1880>
- Cummings KJ, Suarathana E, Edwards N, Liang X, Stanton ML, Day GA, Saito R, Kreiss K (2013) Serial evaluations at an indium-tin oxide production facility. *Am J Ind Med* 56(3): 300–307. <https://doi.org/10.1002/ajim.22125>
- Cummings KJ, Virji MA, Trapnell BC, Carey B, Healey T, Kreiss K (2014) Early changes in clinical, functional, and laboratory biomarkers in workers at risk of indium lung disease. *Ann Am Thorac Soc* 11(9): 1395–1403. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-346OC>
- Cummings KJ, Virji MA, Park JY, Stanton ML, Edwards NT, Trapnell BC, Carey B, Stefaniak AB, Kreiss K (2016) Respirable indium exposures, plasma indium, and respiratory health among indium-tin oxide (ITO) workers. *Am J Ind Med* 59(7): 522–531. <https://doi.org/10.1002/ajim.22585>
- Cummings KJ, Johns DO, Mazurek JM, Hearl FJ, Weissman DN (2019) NIOSH's Respiratory Health Division: 50 years of science and service. *Arch Environ Occup Health* 74(1–2): 15–29. <https://doi.org/10.1080/19338244.2018.1532387>
- Dick S, Bell SEJ, Alexander KJ, O'Neil IA, Cosstick R (2017) SERS and SERRS detection of the DNA lesion 8-nitroguanine: a self-labeling modification. *Chemistry* 23(44): 10663–10669. <https://doi.org/10.1002/chem.201701791>
- Ditrichova D, Kapralova S, Tichy M, Ticha V, Dobesova J, Justova E, Eber M, Pirek P (2007) Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 151(2): 333–339. <https://doi.org/10.5507/bp.2007.057>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018 a) Indium cake (CAS Number 69029-48-7). Registration dossier. Joint submission, first publication 25 Jun 2013, last modification 05 Jun 2018. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/11753>, abgerufen am 18 Okt 2021

- ECHA (European Chemicals Agency) (2018 b) Indium trinitrate (CAS Number 13770-61-1). Registration dossier. Joint submission, first publication 03 Mar 2018, last modification 29 May 2018. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/22424>, abgerufen am 18 Okt 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019) Indium phosphide (CAS Number 22398-80-7). Registration dossier. Joint submission, first publication 04 Dec 2019, last modification 12 Nov 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/29996>, abgerufen am 16 Dez 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 a) Indium (CAS Number 7440-74-6). Registration dossier. Joint submission, first publication 22 Feb 2018, last modification 21 Apr 2021. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/22264>, abgerufen am 04 Mai 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 b) Indium trichloride (CAS Number 10025-82-8). Registration dossier. Joint submission, first publication 19 Mar 2018, last modification 22 Apr 2021. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/22700>, abgerufen am 18 Okt 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 c) Indium trihydroxide (CAS Number 20661-21-6). Registration dossier. Joint submission, first publication 13 Mar 2018, last modification 21 Apr 2021. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/22591>, abgerufen am 20 Okt 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2022) Diindium trioxide (CAS Number 1312-43-2). Registration dossier. Joint submission, first publication 26 Feb 2018, last modification 31 Mar 2022. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/22373>, abgerufen am 18 Apr 2022
- Forer I, Grimm V, Rakoski J, Ring J (2002) Contact allergy to indium in dental alloy. *Contact Dermatitis* 46(s4): 41–66. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.46.s4.31.x>
- Furrer S, Scherer Hofmeier K, Grize L, Bircher AJ (2018) Metal hypersensitivity in patients with orthopaedic implant complications - A retrospective clinical study. *Contact Dermatitis* 79(2): 91–98. <https://doi.org/10.1111/cod.13032>
- Gamboni SE, Simmons I, Palmer A, Nixon RL (2013) Allergic contact dermatitis to indium in jewellery: diagnosis made possible through the use of the Contact Allergen Bank Australia. *Australas J Dermatol* 54(2): 139–140. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2012.00926.x>
- Ghaffari MA, Motlagh B (2011) In vitro effect of lead, silver, tin, mercury, indium and bismuth on human sperm creatine kinase activity: a presumable mechanism for men infertility. *Iran Biomed J* 15(1–2): 38–43
- Gottschling BC, Maronpot RR, Hailey JR, Peddada S, Moomaw CR, Klaunig JE, Nyska A (2001) The role of oxidative stress in indium phosphide-induced lung carcinogenesis in rats. *Toxicol Sci* 64(1): 28–40. <https://doi.org/10.1093/toxsci/64.1.28>
- Greim H, Hrsg (2004) Indiumphosphid. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 38. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb2239880d0038>
- Guan Y, Liu N, Yu Y, Zhou Q, Chang M, Wang Y, Yao S (2022) Pathological comparison of rat pulmonary models induced by silica nanoparticles and indium-tin oxide nanoparticles. *Int J Nanomedicine* 17: 4277–4292. <https://doi.org/10.2147/IJN.S380259>
- Guo Y, Hui C, Zhang L, Wang L, Wang D, Yang X, Yang X, Li Z (2015) [Effects of indium on micronucleus formation in human peripheral blood lymphocytes]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 33(8): 563–565
- Gwinn WM (2015) Solubilization of metal particles and lung toxicity. *SM J Environ Toxicol* 1(1): 1002
- Gwinn WM, Qu W, Shines CJ, Bousquet RW, Taylor GJ, Waalkes MP, Morgan DL (2013) Macrophage solubilization and cytotoxicity of indium-containing particles in vitro. *Toxicol Sci* 135(2): 414–424. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft154>
- Gwinn WM, Qu W, Bousquet RW, Price H, Shines CJ, Taylor GJ, Waalkes MP, Morgan DL (2015) Macrophage solubilization and cytotoxicity of indium-containing particles as in vitro correlates to pulmonary toxicity in vivo. *Toxicol Sci* 144(1): 17–26. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu273>
- Hamaguchi T, Omae K, Takebayashi T, Kikuchi Y, Yoshioka N, Nishiwaki Y, Tanaka A, Hirata M, Taguchi O, Chonan T (2008) Exposure to hardly soluble indium compounds in ITO production and recycling plants is a new risk for interstitial lung damage. *Occup Environ Med* 65(1): 51–55. <https://doi.org/10.1136/oem.2006.029124>
- Hamann C, Hamann D, Goodacre C, Yiming L (2012) Metal allergy-Possible sensitization cause in dental personnel. *Dermatitis* 23(3): 138. <https://doi.org/10.1097/DER.0b013e3182592e66>
- Hartwig A, Hrsg (2010) Phäochromozytome. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 49. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mbphaeod0049>
- Harvey RR, Virji MA, Blackley BH, Stanton ML, Trapnell BC, Carey B, Healey T, Cummings KJ (2022) Two-year follow-up of exposure, engineering controls, respiratory protection and respiratory health among workers at an indium-tin oxide (ITO) production and reclamation facility. *Occup Environ Med* 79(8): 550–556. <https://doi.org/10.1136/oemed-2021-107897>
- Hasegawa G, Shimonaka M, Ishihara Y (2012) Differential genotoxicity of chemical properties and particle size of rare metal and metal oxide nanoparticles. *J Appl Toxicol* 32(1): 72–80. <https://doi.org/10.1002/jat.1719>
- Haseman JK, Ney E, Nyska A, Rao GN (2003) Effect of diet and animal care/housing protocols on body weight, survival, tumor incidences, and nephropathy severity of F344 rats in chronic studies. *Toxicol Pathol* 31(6): 674–681. <https://doi.org/10.1080/01926230390241927>

- HCN (Health Council of the Netherlands) (2012) Indium and indium compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. Publication no. 2012/17. Den Haag: HCN. <https://www.gezondheidsraad.nl/binaries/gezondheidsraad/documenten/adviezen/2012/10/30/indium-en-indiumverbindingen/dossier-indium-en-indiumverbindingen.pdf>, abgerufen am 10 Mrz 2022
- Hill W, Lim EL, Weeden CE, Lee C, Augustine M, Chen K, Kuan F-C, Marongiu F, Evans EJ, Moore DA, Rodrigues FS, Pich O, Bakker B, Cha H, Myers R, van Maldegem F, Boumelha J, Veeriah S, Rowan A, Naceur-Lombardelli C, Karasaki T, Sivakumar M, De S, Caswell DR, Nagano A, Black JRM, Martínez-Ruiz C, Ryu MH, Huff RD, Li S, Favé M-J, Magness A, Suárez-Bonnet A, Priestnall SL, Lüchtenborg M, Lavelle K, Pethick J, Hardy S, McRonald FE, Lin M-H, Troccoli CI, Ghosh M, Miller YE, Merrick DT, Keith RL, Al Bakir M, Bailey C, Hill MS, Saal LH, Chen Y, George AM, Abbosh C, Kanu N, Lee S-H, McGranahan N, Berg CD, Sasieni P, Houlston R, Turnbull C, Lam S, Awadalla P, Grönroos E, Downward J, Jacks T, Carlsten C, Malanchi I, Hackshaw A, Litchfield K, TRACERx Consortium, DeGregori J, Jamal-Hanjani M, Swanton C (2023) Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. *Nature* 616(7955): 159–167. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05874-3>
- Hoet P, De Graef E, Swennen B, Seminc T, Yakoub Y, Deumer G, Haufroid V, Lison D (2012) Occupational exposure to indium: what does bio-monitoring tell us? *Toxicol Lett* 213(1): 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.07.004>
- Homma T, Ueno T, Sekizawa K, Tanaka A, Hirata M (2003) Interstitial pneumonia developed in a worker dealing with particles containing indium-tin oxide. *J Occup Health* 45(3): 137–139. <https://doi.org/10.1539/joh.45.137>
- Homma S, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Motoi N, Yoshimura K (2005) Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide. *Eur Respir J* 25(1): 200–204. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.10012704>
- Honari G, Ellis SG, Wilkoff BL, Aronica MA, Svensson LG, Taylor JS (2008) Hypersensitivity reactions associated with endovascular devices. *Contact Dermatitis* 59(1): 7–22. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2008.01351.x>
- Huaux F, De Gussem V, Lebrun A, Yakoub Y, Palmai-Pallag M, Ibouaadaten S, Uwambayinema F, Lison D (2018) New interplay between interstitial and alveolar macrophages explains pulmonary alveolar proteinosis (PAP) induced by indium tin oxide particles. *Arch Toxicol* 92(4): 1349–1361. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2168-1>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2018) Welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Band 118. Lyon: IARC Press. S. 283–307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543202/>, abgerufen am 17 Nov 2021
- Jeong J, Kim J, Seok SH, Cho W-S (2016) Indium oxide (In₂O₃) nanoparticles induce progressive lung injury distinct from lung injuries by copper oxide (CuO) and nickel oxide (NiO) nanoparticles. *Arch Toxicol* 90(4): 817–828. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1493-x>
- Kabe I, Omae K, Nakashima H, Nomiya T, Uemura T, Hosoda K, Ishizuka C, Yamazaki K, Sakurai H (1996) In vitro solubility and in vivo toxicity of indium phosphide. *J Occup Health* 38(1): 6–12. <https://doi.org/10.1539/joh.38.6>
- Kim S-H, Jeon S, Lee D-K, Lee S, Jeong J, Kim JS, Cho W-S (2020) The early onset and persistent worsening pulmonary alveolar proteinosis in rats by indium oxide nanoparticles. *Nanotoxicology* 14(4): 468–478. <https://doi.org/10.1080/17435390.2019.1694184>
- Kirby PJ, Shines CJ, Taylor GJ, Bousquet RW, Price HC, Everitt JJ, Morgan DL (2009) Pleural effects of indium phosphide in B6C3F1 mice: nonfibrous particulate induced pleural fibrosis. *Exp Lung Res* 35(10): 858–882. <https://doi.org/10.3109/01902140902980961>
- Lechner M, Lirk P, Rieder J (2005) Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in tumor biology: the two sides of the same coin. *Semin Cancer Biol* 15(4): 277–289. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2005.04.004>
- Lee K-H, Chen H-P, Leung C-M, Chen H-L, Tsai S-S, Hsu P-C (2015) Effects of indium chloride exposure on sperm morphology and DNA integrity in rats. *J Food Drug Anal* 23(1): 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2014.10.001>
- Lee M, Wang C, Jin SW, Labrecque MP, Beischlag TV, Brockman MA, Choy JC (2019) Expression of human inducible nitric oxide synthase in response to cytokines is regulated by hypoxia-inducible factor-1. *Free Radic Biol Med* 130: 278–287. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.441>
- Lee D-K, Jang HS, Chung H, Jeon S, Jeong J, Choi J-H, Cho W-S (2020) Aggravation of atherosclerosis by pulmonary exposure to indium oxide nanoparticles. *Nanotoxicology* 14(3): 355–371. <https://doi.org/10.1080/17435390.2019.1704590>
- Liao Y-H, Hwang L-C, Kao J-S, Yiin S-J, Lin S-F, Lin C-H, Lin Y-C, Aw T-C (2006) Lipid peroxidation in workers exposed to aluminium, gallium, indium, arsenic, and antimony in the optoelectronic industry. *J Occup Environ Med* 48(8): 789–793. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000229782.71756.8e>
- Lim CH, Han J-H, Cho H-W, Kang M (2014) Studies on the toxicity and distribution of indium compounds according to particle size in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Res* 30(1): 55–63. <https://doi.org/10.5487/TR.2014.30.1.055>
- Lin R-H, Yang M-L, Li Y-C, Chang H-M, Kuan Y-H (2013) Indium chloride-induced micronuclei via reactive oxygen species in Chinese hamster lung fibroblast V79 cells. *Environ Toxicol* 28(10): 595–600. <https://doi.org/10.1002/tox.20755>
- Liou S-H, Wu W-T, Liao H-Y, Chen C-Y, Tsai C-Y, Jung W-T, Lee H-L (2017) Global DNA methylation and oxidative stress biomarkers in workers exposed to metal oxide nanoparticles. *J Hazard Mater* 331: 329–335. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.02.042>
- Lison D, Laloy J, Corazzari I, Muller J, Rabolli V, Panin N, Huaux F, Fenoglio I, Fubini B (2009) Sintered indium-tin-oxide (ITO) particles: a new pneumotoxic entity. *Toxicol Sci* 108(2): 472–481. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp014>
- Liu H-H, Chen C-Y, Chen G-I, Lee L-H, Chen H-L (2012) Relationship between indium exposure and oxidative damage in workers in indium tin oxide production plants. *Int Arch Occup Environ Health* 85(4): 447–453. <https://doi.org/10.1007/s00420-011-0688-6>

- Liu H-H, Chen C-Y, Lan C-H, Chang C-P, Peng C-Y (2016) Effects of a powered air-purifying respirator intervention on indium exposure reduction and indium related biomarkers among ITO sputter target manufacturing workers. *J Occup Environ Hyg* 13(5): 346–355. <https://doi.org/10.1080/15459624.2015.1125487>
- Liu N, Guan Y, Xue L, Yu Y, Xiao J, Chang Z, Li Q, Bai Y, Li B, Guan W (2017) Assessment of DNA/chromosome damage in the peripheral blood lymphocytes of workers exposed to indium compounds. *Toxicol Sci* 157(1): 41–49. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx017>
- Liu N, Guan Y, Li B, Yao S (2021 a) Biomonitorization of concentrations of 28 elements in serum and urine among workers exposed to indium compounds. *PLoS One* 16(2): e0246943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246943>
- Liu N, Guan Y, Xue L, Li B, Yao SQ (2021 b) Early changes in serologic markers in workers exposed to indium compounds. *Biomed Environ Sci* 34(3): 222–226. <https://doi.org/10.3967/bes2021.027>
- Liu N, Guan Y, Yu Y, Li G, Xue L, Li W, Qu X, Li N, Yao S (2022 a) Pulmonary effects of exposure to indium and its compounds: cross-sectional survey of exposed workers and experimental findings in rodents. *Part Fibre Toxicol* 19: 69. <https://doi.org/10.1186/s12989-022-00510-w>
- Liu N, Guan Y, Zhou C, Wang Y, Ma Z, Yao S (2022 b) Pulmonary and systemic toxicity in a rat model of pulmonary alveolar proteinosis induced by indium-tin oxide nanoparticles. *Int J Nanomedicine* 17: 713–731. <https://doi.org/10.2147/IJN.S338955>
- Liu N, Li G, Guan Y, Wang R, Ma Z, Zhao L, Yao S (2022 c) N-Acetylcysteine alleviates pulmonary alveolar proteinosis induced by indium-tin oxide nanoparticles in male rats: involvement of the NF- κ B signaling pathway. *Ecotoxicol Environ Saf* 241: 113812. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113812>
- Maghraoui S, Clichici S, Ayadi A, Login C, Moldovan R, Daicovicu D, Decea N, Mureşan A, Tekaya L (2014) Oxidative stress in blood and testicle of rat following intraperitoneal administration of aluminum and indium. *Acta Physiol Hung* 101(1): 47–58. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.100.2013.021>
- Maghraoui S, Florea A, Ayadi A, Matei H, Tekaya L (2022) Histological and ultrastructural changes observed in testicles, epididymides, seminal vesicles and liver of rat after intraperitoneal administration of aluminum and indium. *J Trace Elem Med Biol* 73: 126997. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126997>
- Maghraoui S, Florea A, Ayadi A, Matei H, Tekaya L (2023) Changes in organ weight, sperm quality and testosterone levels after aluminum (Al) and indium (In) administration to Wistar rats. *Biol Trace Elem Res* 201(2): 766–775. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03180-z>
- Marcusson JA, Cederbrant K, Heilborn J (1998) Indium and iridium allergy in patients exposed to dental alloys. *Contact Dermatitis* 38(5): 297–298. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1998.tb05758.x>
- Marwa M, Adrian F, Nedra B, Samira M, Horea M, Walid-Habib T, Baati R, Leila T (2017) The role of lysosomes in the phenomenon of concentration of aluminum and indium in the female reproductive system. An ultrastructural study. *J Trace Elem Med Biol* 44: 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.05.009>
- Masuko H, Hizawa N, Chonan T, Amata A, Omae K, Nakano M, Nakata K, Hebisawa A (2011) Indium-tin oxide does not induce GM-CSF autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med* 184(6): 741. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.184.6.741>
- Matsudate Y, Yamashita M, Fujii Y, Urano Y (2019) Contact granulomatous hypersensitivity to indium in a patient with orofacial granulomatosis. *Contact Dermatitis* 81(4): 293–294. <https://doi.org/10.1111/cod.13284>
- Michalke B, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2024) Indium und seine anorganischen Verbindungen – Evaluierung von Beurteilungswerten in biologischem Material. *Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf* 9(2): Doc038. https://doi.org/10.34865/bb744074d9_2or
- Mitsubishi T (2020) Effects of indium exposure on respiratory symptoms: a retrospective cohort study in Japanese workers using health checkup data. *PeerJ* 8: e8413. <https://doi.org/10.7717/peerj.8413>
- Moore L, Cagan A, Coorens THH, Neville MDC, Sanghvi R, Sanders MA, Oliver TRW, Leongamornlert D, Ellis P, Noorani A, Mitchell TJ, Butler TM, Hooks Y, Warren AY, Jorgensen M, Dawson KJ, Menzies A, O'Neill L, Latimer C, Teng M, van Bostel R, Iacobuzio-Donahue CA, Martincorena I, Heer R, Campbell PJ, Fitzgerald RC, Stratton MR, Rahbari R (2021) The mutational landscape of human somatic and germline cells. *Nature* 597(7876): 381–386. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03822-7>
- Morgan DL, Shines CJ, Jeter SP, Wilson RE, Elwell MP, Price HC, Moskowitz PD (1995) Acute pulmonary toxicity of copper gallium diselenide, copper indium diselenide, and cadmium telluride intratracheally instilled into rats. *Environ Res* 71(1): 16–24. <https://doi.org/10.1006/enrs.1995.1062>
- Morgan DL, Shines CJ, Jeter SP, Blazka ME, Elwell MR, Wilson RE, Ward SM, Price HC, Moskowitz PD (1997) Comparative pulmonary absorption, distribution, and toxicity of copper gallium diselenide, copper indium diselenide, and cadmium telluride in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 147(2): 399–410. <https://doi.org/10.1006/taap.1997.8267>
- Nagano K, Gotoh K, Kasai T, Aiso S, Nishizawa T, Ohnishi M, Ikawa N, Eitaki Y, Yamada K, Arito H, Fukushima S (2011 a) Two- and 13-week inhalation toxicities of indium-tin oxide and indium oxide in rats. *J Occup Health* 53(2): 51–63. <https://doi.org/10.1539/joh.110128>
- Nagano K, Nishizawa T, Eitaki Y, Ohnishi M, Noguchi T, Arito H, Fukushima S (2011 b) Pulmonary toxicity in mice by 2- and 13-week inhalation exposures to indium-tin oxide and indium oxide aerosols. *J Occup Health* 53(3): 234–239. <https://doi.org/10.1539/joh.10-0053-br>

- Nagano K, Nishizawa T, Umeda Y, Kasai T, Noguchi T, Gotoh K, Ikawa N, Eitaki Y, Kawasumi Y, Yamauchi T, Arito H, Fukushima S (2011 c) Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of indium-tin oxide in rats and mice. *J Occup Health* 53(3): 175–187. <https://doi.org/10.1539/joh.10-0057-0a>
- Naji A, Muzembo BA, Yagyu K-I, Baba N, Deschaseaux F, Sensebé L, Suganuma N (2016) Endocytosis of indium-tin-oxide nanoparticles by macrophages provokes pyroptosis requiring NLRP3-ASC-Caspase1 axis that can be prevented by mesenchymal stem cells. *Sci Rep* 6: 26162. <https://doi.org/10.1038/srep26162>
- Nakajima M, Takahashi H, Sasaki M, Kobayashi Y, Awano T, Irie D, Sakemi K, Ohno Y, Usami M (1998) Developmental toxicity of indium chloride by intravenous or oral administration in rats. *Teratog Carcinog Mutagen* 18(5): 231–238. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6866\(1998\)18:5<231::aid-tcm3>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6866(1998)18:5<231::aid-tcm3>3.0.co;2-1)
- Nakajima M, Sasaki M, Kobayashi Y, Ohno Y, Usami M (1999) Developmental toxicity of indium in cultured rat embryos. *Teratog Carcinog Mutagen* 19(3): 205–209. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6866\(1999\)19:3<205::AID-TCM3>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6866(1999)19:3<205::AID-TCM3>3.0.CO;2-E)
- Nakajima M, Usami M, Nakazawa K, Arishima K, Yamamoto M (2008) Developmental toxicity of indium: embryotoxicity and teratogenicity in experimental animals. *Congenit Anom (Kyoto)* 48(4): 145–150. <https://doi.org/10.1111/j.1741-4520.2008.00197.x>
- Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M, Michikawa T, Kikuchi Y, Yoshioka N, Nishiwaki Y, Chonan T (2009) Causal relationship between indium compound inhalation and effects on the lungs. *J Occup Health* 51(6): 513–521. <https://doi.org/10.1539/joh.19077>
- Nakano M, Omae K, Uchida K, Michikawa T, Yoshioka N, Hirata M, Tanaka A (2014) Five-year cohort study: emphysematous progression of indium-exposed workers. *Chest* 146(5): 1166–1175. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2484>
- Nakano M, Tanaka A, Hirata M, Iwasawa S, Omae K (2015) Pulmonary effects in workers exposed to indium metal: a cross-sectional study. *J Occup Health* 57(4): 346–352. <https://doi.org/10.1539/joh.14-0262-OA>
- Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M (2019) Possibility of lung cancer risk in indium-exposed workers: an 11-year multicenter cohort study. *J Occup Health* 61(3): 251–256. <https://doi.org/10.1002/1348-9585.12050>
- Nakayama H (2002) New aspects of metal allergy. *Acta Dermatovenerol Croat* 10(4): 207–219
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2022) Indium arsenide. PubChem compound summary for CID 91500. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91500>, abgerufen am 15 Apr 2022
- Nogami H, Shimoda T, Shoji S, Nishima S (2008) [Pulmonary disorders in indium-processing workers]. *Nihon Kogyoku Gakkai Zasshi* 46(1): 60–64
- Noguchi S, Eitoku M, Kiyosawa H, Suganuma N (2016) Fibrotic gene expression coexists with alveolar proteinosis in early indium lung. *Inhal Toxicol* 28(9): 421–428. <https://doi.org/10.1080/08958378.2016.1193573>
- NTP (National Toxicology Program) (2001) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No. 22398-80-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP TR 499. Research Triangle Park, NC: NTP. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr499.pdf, abgerufen am 09 Nov 2019
- NTP (National Toxicology Program) (2009) Chemical information profile for indium tin oxide [CAS No. 50926-11-9]. Supporting nomination for toxicological evaluation by the National Toxicology Program. Research Triangle Park, NC: NTP. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/noms/support_docs/ito060309_508.pdf, abgerufen am 20 Jan 2020
- NTP (National Toxicology Program) (2018 a) Genetic toxicity evaluation of indium (III) chloride (10025-82-8), G03: in vitro micronucleus summary data. NTP study number G92027. Research Triangle Park, NC: NTP. https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/get_file/accno/13954_18039/file/G92027_G03_In_Vitro_Micronucleus_Summary_Data.pdf, abgerufen am 09 Mai 2022
- NTP (National Toxicology Program) (2018 b) Genetic toxicity evaluation of indium (III) chloride (10025-82-8), G06: Ames summary data. NTP study number G92027B. Research Triangle Park, NC: NTP. https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/get_file/accno/13648_17055/file/G92027B_G06_Ames_Summary_Data.pdf, abgerufen am 09 Mai 2022
- Ohshima H, Tatemichi M, Sawa T (2003) Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis. *Arch Biochem Biophys* 417(1): 3–11. [https://doi.org/10.1016/s0003-9861\(03\)00283-2](https://doi.org/10.1016/s0003-9861(03)00283-2)
- Oiso N, Komeda T, Fukai K, Ishii M, Hirai T, Kugai A (2004) Metal allergy to implanted orthopaedic prosthesis after postoperative *Staphylococcus aureus* infection. *Contact Dermatitis* 51(3): 151–153. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2004.0426e.x>
- Olgun NS, Morris AM, Barber TL, Stefaniak AB, Kashon ML, Schwegler-Berry D, Cummings KJ, Leonard SS (2017) Comparison of the toxicity of sintered and unsintered indium-tin oxide particles in murine macrophage and epidermal cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 331: 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.028>
- Olivares CI, Field JA, Simonich M, Tanguay RL, Sierra-Alvarez R (2016) Arsenic (III, V), indium (III), and gallium (III) toxicity to zebrafish embryos using a high-throughput multi-endpoint in vivo developmental and behavioral assay. *Chemosphere* 148: 361–368. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.01.050>
- Omura M, Hirata M, Tanaka A, Zhao M, Makita Y, Inoue N, Gotoh K, Ishinishi N (1996 a) Testicular toxicity evaluation of arsenic-containing binary compound semiconductors, gallium arsenide and indium arsenide, in hamsters. *Toxicol Lett* 89(2): 123–129. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(96\)03796-4](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(96)03796-4)
- Omura M, Tanaka A, Hirata M, Zhao M, Makita Y, Inoue N, Gotoh K, Ishinishi N (1996 b) Testicular toxicity of gallium arsenide, indium arsenide, and arsenic oxide in rats by repetitive intratracheal instillation. *Fundam Appl Toxicol* 32(1): 72–78. <https://doi.org/10.1006/faat.1996.0108>

- Omura M, Yamazaki K, Tanaka A, Hirata M, Makita Y, Inoue N (2000) Changes in the testicular damage caused by indium arsenide and indium phosphide in hamsters during two years after intratracheal instillations. *J Occup Health* 42(4): 196–204. <https://doi.org/10.1539/joh.42.196>
- Omura M, Tanaka A, Hirata M, Inoue N, Ueno T, Homma T, Sekizawa K (2002) Testicular toxicity evaluation of indium-tin oxide. *J Occup Health* 44(2): 105–107. <https://doi.org/10.1539/joh.44.105>
- Ozaki K, Haseman JK, Hailey JR, Maronpot RR, Nyska A (2002) Association of adrenal pheochromocytoma and lung pathology in inhalation studies with particulate compounds in the male F344 rat—the National Toxicology Program experience. *Toxicol Pathol* 30(2): 263–270. <https://doi.org/10.1080/019262302753559605>
- Qu J, Wang J, Zhang H, Wu J, Ma X, Wang S, Zang Y, Huang Y, Ma Y, Cao Y, Wu D, Zhang T (2021) Toxicokinetics and systematic responses of differently sized indium tin oxide (ITO) particles in mice via oropharyngeal aspiration exposure. *Environ Pollut* 290: 117993. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117993>
- Riva L, Pandiri AR, Li YR, Droop A, Hewinson J, Quail MA, Iyer V, Shepherd R, Herbert RA, Campbell PJ, Sills RC, Alexandrov LB, Balmain A, Adams DJ (2020) The mutational signature profile of known and suspected human carcinogens in mice. *Nat Genet* 52(11): 1189–1197. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0692-4>
- Romaguera C, Vilaplana J (1995) Contact dermatitis from tantalum. *Contact Dermatitis* 32(3): 184. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1995.tb00823.x>
- Roshchin AV, Taranenko LA, Muratova NZ (1982) [Sensitizing properties of the metals indium, palladium and vanadium]. *Gig Tr Prof Zabol* 2: 5–8
- Saito N, Yamane N, Matsumura W, Fujita Y, Inokuma D, Kuroshima S-I, Hamasaka K, Shimizu H (2010) Generalized exacerbation of systemic allergic dermatitis due to zinc patch test and dental treatments. *Contact Dermatitis* 62(6): 372–373. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01734.x>
- Sanger Institute (2021) Mutational signatures (v3 May 2019), COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer) database. <https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/>, abgerufen am 09 Nov 2019
- Sappino A-P, Buser R, Lesne L, Gimelli S, Béna F, Belin D, Mandriota SJ (2012) Aluminium chloride promotes anchorage-independent growth in human mammary epithelial cells. *J Appl Toxicol* 32(3): 233–243. <https://doi.org/10.1002/jat.1793>
- Sekine Y, Ichimura H, Ueda S, Kobayashi K, Nawa T, Amata A, Chonan T, Sakata A, Komatsu Y, Sato Y (2021) Response to pembrolizumab in a patient with primary lung adenocarcinoma originated from indium lung. *BMC Pulm Med* 21(1): 107. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01474-x>
- Seymour JF, Presneill JJ (2002) Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 166(2): 215–235. <https://doi.org/10.1164/rccm.2109105>
- Shi Y, Kang H, Wang K, Zhu R, Chang Z, Liu N, Guan W, Li B (2016) [Genotoxic damage induced by indium chloride on rat]. *Wei Sheng Yan Jiu* 45(6): 973–997
- Stefaniak AB, Virji MA, Badding MA, Cummings KJ (2017) Application of the ICRP respiratory tract model to estimate pulmonary retention of industrially sampled indium-containing dusts. *Inhal Toxicol* 29(4): 169–178. <https://doi.org/10.1080/08958378.2017.1333548>
- Su K-C, Lay S-L, Perng R-P, Chang S-C, Chen Y-M (2007) Lung cancer may develop subsequently or coincidentally with pulmonary alveolar proteinosis. *Lung Cancer* 58(1): 144–148. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.04.012>
- Szakmáry E, Mándy M, Kovács M, Tátrai E, Ungváry G (2001) Acute oral toxicity and dermal irritation test of indium chloride. *Cent Eur J Occup Environ Med* 7(1): 60–65
- Tabei Y, Sonoda A, Nakajima Y, Biju V, Makita Y, Yoshida Y, Horie M (2015) In vitro evaluation of the cellular effect of indium tin oxide nanoparticles using the human lung adenocarcinoma A549 cells. *Metallomics* 7(5): 816–827. <https://doi.org/10.1039/c5mt00031a>
- Tabei Y, Sonoda A, Nakajima Y, Biju V, Makita Y, Yoshida Y, Horie M (2016) Intracellular accumulation of indium ions released from nanoparticles induces oxidative stress, proinflammatory response and DNA damage. *J Biochem* 159(2): 225–237. <https://doi.org/10.1093/jb/mvv098>
- Tabei Y, Sugino S, Nakajima Y, Horie M (2018) Reactive oxygen species independent genotoxicity of indium tin oxide nanoparticles triggered by intracellular degradation. *Food Chem Toxicol* 118: 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.05.036>
- Tabei Y, Yokota K, Nakajima Y (2022) Interleukin-1 β released from macrophages stimulated with indium tin oxide nanoparticles induces epithelial-mesenchymal transition in A549 cells. *Environ Sci Nano* 9(4): 1489–1508. <https://doi.org/10.1039/D2EN00031H>
- Takagi R, Suzuki Y, Seki Y, Ikehata M, Kajihara C, Shimizu H, Yanagisawa H (2011) Indium chloride-induced micronuclei in in vivo and in vitro experimental systems. *J Occup Health* 53(2): 102–109. <https://doi.org/10.1539/joh.L9142>
- Tam I, Yu J, Ko LN, Schalock PC (2020 a) Clinical factors before or after device implantation in predicting metal hypersensitivity reactions: a retrospective study. *Contact Dermatitis* 83(5): 398–407. <https://doi.org/10.1111/cod.13637>
- Tam I, Yu J, Ko LN, Schalock PC (2020 b) Patch testing with an extended metal allergen series at the Massachusetts General Hospital (2006–2017). *Dermatitis* 31(6): 359–366. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000609>
- Tanaka A, Hirata M, Omura M, Inoue N, Ueno T, Homma T, Sekizawa K (2002) Pulmonary toxicity of indium-tin oxide and indium phosphide after intratracheal instillations into the lung of hamsters. *J Occup Health* 44(2): 99–102. <https://doi.org/10.1539/joh.44.99>
- Tanaka A, Hirata M, Homma T, Kiyohara Y (2010 a) Chronic pulmonary toxicity study of indium-tin oxide and indium oxide following intratracheal instillations into the lungs of hamsters. *J Occup Health* 52(1): 14–22. <https://doi.org/10.1539/joh.L9097>

- Tanaka A, Hirata M, Kiyohara Y, Nakano M, Omae K, Shiratani M, Koga K (2010 b) Review of pulmonary toxicity of indium compounds to animals and humans. *Thin Solid Films* 518(11): 2934–2936. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2009.10.123>
- Tanaka A, Hirata M, Shiratani M, Koga K, Kiyohara Y (2012) Subacute pulmonary toxicity of copper indium gallium diselenide following intratracheal instillations into the lungs of rats. *J Occup Health* 54(3): 187–195. <https://doi.org/10.1539/joh.11-0164-0a>
- Tanaka A, Hirata M, Matsumura N, Koga K, Shiratani M, Kiyohara Y (2014) Comparative study on the pulmonary toxicity of indium hydroxide, indium-tin oxide, and indium oxide following intratracheal instillations into the lungs of rats. *MRS Online Proceedings Library* 1723(1): 19–24. <https://doi.org/10.1557/opl.2015.21>
- Tanaka A, Hirata M, Matsumura N, Kiyohara Y (2015) Tissue distribution of indium after repeated intratracheal instillations of indium-tin oxide into the lungs of hamsters. *J Occup Health* 57(2): 189–192. <https://doi.org/10.1539/joh.14-0123-BR>
- Terrani I, Scherer Hofmeier K, Bircher AJ (2020) Indium and iridium: two rare metals with a high rate of contact sensitization. *Contact Dermatitis* 83(2): 94–98. <https://doi.org/10.1111/cod.13549>
- Tous-Romero F, Velasco-Tamariz V, Prieto-Barrios M, Ortiz de Frutos J (2017) Active sensitization to cadmium, tin, and indium. *Contact Dermatitis* 77(5): 332–333. <https://doi.org/10.1111/cod.12826>
- Tsai P-K, Wu S-W, Chiang C-Y, Lee M-W, Chen H-Y, Chen W-Y, Chen C-J, Yang S-F, Yeh C-B, Kuan Y-H (2020) Evaluation of cytotoxicity, apoptosis, and genotoxicity induced by indium chloride in macrophages through mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species generation. *Ecotoxicol Environ Saf* 193: 110348. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110348>
- Tsao Y-C, Fan H-Y, Luo J-CJ (2021) Case reports of indium lung disease in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 120(2): 893–898. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.08.009>
- Ungváry G, Szakmáry É, Tátrai E, Hudák A, Náráy M, Morvai V (2000) Embryotoxic and teratogenic effects of indium chloride in rats and rabbits. *J Toxicol Environ Health A* 59(1): 27–42. <https://doi.org/10.1080/009841000157050>
- Ungváry G, Tátrai E, Szakmáry E, Náráy M (2001) The effect of prenatal indium chloride exposure on chondrogenic ossification. *J Toxicol Environ Health A* 62(5): 387–396. <https://doi.org/10.1080/152873901300018138>
- Université catholique de Louvain (2008) Experimental assessment of the pulmonary toxicity of ITO particles. Final report for Umicore. 2008, Brussels: Université catholique de Louvain, unveröffentlicht
- Van Loon LAJ, von Elsas PW, von Joost T, Davidson CL (1986) Test battery for metal allergy in dentistry. *Contact Dermatitis* 14(3): 158–161. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1986.tb01196.x>
- Vilaplana J, Romaguera C (2000) Contact dermatitis and adverse oral mucous membrane reactions related to the use of dental prostheses. *Contact Dermatitis* 43(3): 183–185. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2000.043003169.x>
- Vilaplana J, Romaguera C, Cornellana F (1994) Contact dermatitis and adverse oral mucous membrane reactions related to the use of dental prostheses. *Contact Dermatitis* 30(2): 80–84. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb00568.x>
- Yamazaki K, Tanaka A, Hirata M, Omura M, Makita Y, Inoue N, Sugio K, Sugimachi K (2000) Long term pulmonary toxicity of indium arsenide and indium phosphide instilled intratracheally in hamsters. *J Occup Health* 42(4): 169–178. <https://doi.org/10.1539/joh.42.169>
- Yang J, Zhang W, Feng J (2021) Low serum indium levels induce expression disorders of some inflammatory factors. *Int Arch Occup Environ Health* 94(1): 23–30. <https://doi.org/10.1007/s00420-020-01553-2>
- Zheng W, Winter SM, Kattnig MJ, Carter DE, Sipes IG (1994) Tissue distribution and elimination of indium in male Fischer 344 rats following oral and intratracheal administration of indium phosphide. *J Toxicol Environ Health* 43(4): 483–494. <https://doi.org/10.1080/15287399409531936>