

Indium und seine anorganischen Verbindungen – Evaluierung von Beurteilungswerten in biologischem Material

Beurteilungswerte in biologischem Material

B. Michalke¹

H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}

MAK Commission^{4,*}

Keywords

Indium; anorganische Indiumverbindungen; Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert; BAR; Biologischer Leitwert; BLW

¹ Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Abteilung Analytische BioGeoChemie, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

² Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

³ 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

⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

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 a biological guidance value (BLW) or a biological reference value (BAR) considering all toxicological end points. Relevant studies were identified from a literature search. Herein, background concentrations in serum of control sample donors were compared with those of exposed workers. Only one publication reported values in urine aside from serum values, both showing no correlation to indium concentrations in air. None of the studies detected any relationship between external and internal exposure. It was also not possible to derive a concentration at which toxicity occurs. Background concentrations reported in several studies overlapped with the serum indium concentrations from other studies of exposed subjects having already significant adverse effects. An explanation cannot be deduced from the available data. The relevant concentrations furthermore are very low, meaning that laboratories have to work close to their limits of quantitation, which consequently leads to a high error scattering. Accordingly, no BLW and no BAR could be derived.

Citation Note:

Michalke B, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Indium und seine anorganischen Verbindungen – Evaluierung von Beurteilungswerten in biologischem Material. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2024 Jun;9(2):Doc038. https://doi.org/10.34865/bb744074d9_2or

Manuskript abgeschlossen:
01 Feb 2022

Publikationsdatum:
28 Jun 2024

Lizenz: Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



BAR (2022)	nicht festgelegt
BLW (2022)	nicht festgelegt
Formel	In
Molmasse	114,818 g/mol
Schmelzpunkt	157 °C (ECHA 2021)
Siedepunkt	2080 °C (ECHA 2021)
Dichte bei 20 °C	7,29 g/cm ³ (ECHA 2021)
MAK-Wert	–
Hautresorption (2023)	H
Krebserzeugende Wirkung (2023)	Kategorie 2
Keimzellmutagene Wirkung (2023)	Kategorie 3B

Allgemeine Eigenschaften

Vorkommen und Gewinnung

Indium ist ein seltenes Element, sein Anteil an der kontinentalen Erdkruste beträgt nur 0,05 mg/kg. Die theoretischen Reserven werden auf 16 000 Tonnen geschätzt, wirtschaftlich abbaubar sind davon etwa 11 000 Tonnen. Im Jahr 1982 wurden weltweit nur ca. 50 t Indium produziert, jedoch hat sich die Gewinnung seit der Verbreitung von LCD-Bildschirmen (Fernseher, Monitore, Mobiltelefone) dramatisch gesteigert. Die größten Vorkommen von Indium liegen in Zinkerzen, insbesondere Sphalerit. Gewonnen wird es u. a. aus Rückständen bei der Cadmium-, Blei- und Zink-Verhüttung. Die Sekundärproduktion, also das Recycling, übertrifft mittlerweile die Primärproduktion und lag im Jahr 2008 bei 800 Tonnen (ISE 2022).

Physikalische Eigenschaften

Von Interesse sind folgende Verbindungen des dreiwertigen Indiums: InCl₃, In₂(SO₄)₃, In₂O₃, In(OH)₃, sowie die intermetallischen Verbindungen InAs, InSb, InSe und InP. Gut wasserlöslich sind nur das Chlorid und das Sulfat. Auch Organo-Indiumverbindungen sind in der Literatur beschrieben, z. B. Trimethylindium (siehe auch Hartwig und MAK Commission 2024).

Ab 1987 wurden zwei neue Indiumverbindungen entwickelt, der Halbleiter Indiumphosphid (InP) und das elektrisch leitende und in dünnen Schichten durchsichtige Indiumzinnoxid (ITO). Besonders ITO wurde mit der Entwicklung von Flüssigkristallbildschirmen und Touchscreens technisch interessant. Durch den hohen Bedarf wird seit 1992 der größte Teil des Indiums zu ITO weiterverarbeitet (ISE 2022).

Metabolismus und Toxikokinetik

Ausführliche Informationen zu Metabolismus und Toxikokinetik von Indium finden sich bei Hartwig und MAK Commission (2024).

Aufnahme

Die inhalative Aufnahme aus Produktionsstäuben gilt als Hauptaufnahmepfad.

Indium wird vom Menschen aus dem Magen-Darm-Trakt nur zu weniger als 2 % und von Ratten zu unter 0,1 % bis ca. 0,5 % der applizierten $^{114}\text{InCl}_3$ -Dosis aufgenommen (Bertram et al. 1991).

In der Studie von Brock et al. (2014) an weiblichen BALB/c-Mäusen wurde gezeigt, dass ungesintertes ITO sowohl die unbeschädigte als auch die geschädigte Haut durchdringen kann.

Verteilung

Bei der intravenösen Applikation von Indium in Form von löslichen In^{3+} -Verbindungen wurden die höchsten Konzentrationen in der Niere von Mäusen festgestellt, während kolloidales Indium in Leber und Milz akkumuliert (Castronovo und Wagner 1971). In einer 14-Wochen-Inhalationsstudie mit Indiumphosphid an männlichen Ratten stieg die Indiumkonzentration in den Hoden – im Gegensatz zum Blut – auch nach Expositionsende an, was auf eine Umverteilung hinweist (NTP 2001). Nach 26-wöchiger inhalativer Exposition gegen $0,1 \text{ mg ITO/m}^3$ wurde bei männlichen und weiblichen Ratten in extrapulmonalen Geweben wie Milz, Nieren, Leber, Knochenmark, Pankreas, Testes, Ovarien und Blut Indium nachgewiesen (Nagano et al. 2011).

Ausscheidung

Ionisches Indium wird zum größten Teil über die Nieren, kolloidales Indiumoxid über den Darm ausgeschieden.

Bei gegen Indiumoxid und ITO exponierten Arbeitern einer Indium produzierenden Fabrik wurde eine Halbwertszeit für Indium im Serum von 8,09 Jahren bestimmt. Dabei war der Median der Halbwertszeit in der Gruppe mit den höchsten Serumspiegeln ($> 10,0 \mu\text{g/l}$) mit 8,95 Jahren (7,49–12,21) höher als in den Gruppen mit niedrigeren Indiumserumspiegeln (5,80 bzw. 6,63 Jahre) (Amata et al. 2015).

Toxizität

Während von gediegenem Indiummetall keine toxischen Effekte bekannt sind, sind Indiumionen im Tierversuch vor allem lungenschädigend. Auch Indiumnanopartikel zeigten, vor allem nach teilweiser Solubilisierung und Umwandlung in In^{3+} -Ionen, schädigende Wirkungen. Unlösliche Indiumverbindungen sind bei oraler Verabreichung weitaus weniger toxisch. Weitere Angaben finden sich bei Hartwig und MAK Commission (2024).

Tierversuche

Lungenschädigende Effekte und die lungenkanzerogene Wirkung sind im Tierversuch nach Exposition gegen Indiumphosphid und ITO eindeutig bei Ratten und Mäusen nachgewiesen worden (Greim 2004). Nach intratrachealer Applikation von Indiumarsenid traten bei Hamstern Entzündungen und spezifische Läsionen in der Lunge auf, bei denen es sich anscheinend um präkanzeröse Läsionen mit Keratinisierung zu Plattenepithelzysten handelte (Yamazaki et al. 2000).

Toxische Wirkungen auf den Menschen

Exposition am Arbeitsplatz

Tanaka et al. (2010) berichteten über Fälle von Lungenerkrankungen, hauptsächlich interstitielle Pneumonien, die durch inhaliertes ITO oder andere Indiumverbindungen verursacht wurden (siehe Tabelle 1). Im Jahr 2003 wurde die erste

interstitielle Pneumonie gemeldet, die durch berufliche Exposition in Japan gegen ITO verursacht wurde. Der Patient starb 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 Indiumserumkonzentration betrug 290 µg/l (Homma et al. 2003). Nach dem ersten Fallbericht wurde 2005 ein zweiter Fall von Lungenerkrankung im Zusammenhang mit inhaliertem ITO gemeldet. Dieser Arbeiter entwickelte nach 4-jähriger beruflicher Exposition gegen ITO eine Lungenfibrose und ein Emphysem. Der Indiumserumspiegel betrug 51 µg/l. Nachdem er den Arbeitsplatz mit möglicher ITO-Belastung verlassen und in einen anderen Bereich gewechselt war, zeigte sich kein weiteres Fortschreiten der Lungenerkrankung (Homma et al. 2005).

Chonan et al. (2007) berichteten über interstitielle Lungenerkrankungen bei 108 Indium verarbeitenden Arbeitern, die gegen Zinnoxid, Indiumoxid und ITO exponiert waren. 23 Arbeiter zeigten eine interstitielle Veränderung der Lunge und 40 Arbeiter einen erhöhten Serumspiegel (> 500 U/ml) des Markers „Krebs von den Lungen-6“ (KL-6). Dabei korrelierte die Indiumkonzentration im Serum positiv mit dem KL-6-Spiegel und mit dem Grad der Lungenveränderungen in der HRCT (hochauflösende Computertomographie). KL-6 ist ein auf der Oberflächenmembran von Alveolarepithelzellen und Bronchiolarepithelzellen exprimiertes muzinähnliches, hochmolekulares Glykoprotein, das in der Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen bestimmt wird.

Amata et al. (2015) führten eine Follow-up-Studie des Kollektivs von Chonan et al. (2007) durch. 84 Arbeiter mit hoher Indiumexposition wurden in dieser Longitudinal-Untersuchung für 9 Jahre von 2002 bis 2010 beobachtet. Durch die verbesserten Arbeitsbedingungen sanken die Indiumserumkonzentrationen, die KL-6-Werte und die Konzentrationen des Surfactantprotein-D (SP-D). Die biologische Halbwertszeit von Indium im Serum wurde mit 8,09 Jahren abgeschätzt. Bei höherer Exposition wurden längere Halbwertszeiten gefunden. Die Gesamtgruppe wies Indiumkonzentrationen im Serum zwischen 0,2 und 126,7 µg/l auf. Es wurden auch Luftkonzentrationen berichtet, die von 0,1–1 mg/m³ (2001) auf 1–10 µg/m³ (2010 und 2011) sanken. In der HRCT zeigte sich teilweise eine Rückbildung der interstitiellen Läsionen, während emphysematöse Läsionen bei den Arbeitnehmern mit hohen Indiumserumkonzentrationen $\geq 22,5$ µg/l progressiv zunahmen. Das Verhältnis FEV₁/FVC (Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde/forcierte Vitalkapazität = relative Einsekundenkapazität, Anteil der gesamten maximalen Ausatemluft, der in einer Sekunde ausgeatmet werden kann) nahm mit den Jahren ab, wobei die durchschnittliche jährliche Abnahme bei den Beschäftigten mit hohen Indiumserumkonzentrationen deutlich höher war.

In einer Querschnittsstudie untersuchten Hamaguchi et al. (2008) 93 exponierte Personen aus der ITO-Produktion und 93 Nichtexponierte. Bei den exponierten Beschäftigten waren die Parameter der Lungentoxizität im Vergleich zu den Kontrollpersonen statistisch signifikant erhöht (KL-6: 495,4 vs. 240,1 U/ml; SP-D: 85,2 vs. 51,7 ng/ml; SP-A: 39,6 vs. 33,8 ng/ml). Surfactantprotein-A (SP-A) und SP-D werden als sensitive Marker für interstitielle Lungenerkrankungen angesehen. Die Konzentration von Indium im Serum betrug im geometrischen Mittel bei den Exponierten 8,25 µg Indium/l und bei den Nichtexponierten 0,25 µg Indium/l. Luftkonzentrationen für Indiumverbindungen wurden nicht angegeben. Hinsichtlich der Ergebnisse der Spirometrie, subjektiver Symptome und der Prävalenz interstitieller oder emphysematöser Veränderungen in der Lungen-HRCT zeigten sich keine Unterschiede zwischen exponierten und nicht-exponierten Beschäftigten.

Nogami et al. (2008) untersuchten 40 gegen Indium exponierte Beschäftigte und beobachteten keine interstitiellen Veränderungen der Lunge, aber bei vier Personen emphysematöse Veränderungen und bei einem Arbeiter Lungenkrebs. Bei neun exponierten Arbeitern wurden KL-6-Werte > 500 U/ml gemessen. Die exponierten Personen mit Indiumkonzentrationen im Serum > 3 µg/l waren statistisch signifikant länger exponiert (50,0 ± 16,8 Monate) und hatten statistisch signifikant höhere KL-6-Werte (588,3 ± 187,9 U/ml) als die Beschäftigten mit Indiumkonzentrationen im Serum < 3 µg/l (Exposition: 29,3 ± 28,1 Monate, KL-6: 261,0 ± 149,9 U/ml). Es wurde eine positive Korrelation (r = 0,73) zwischen der Indiumkonzentration im Serum und den KL-6-Werten beobachtet.

In der Studie von Liu et al. (2012) wurden 170 gegen Indium exponierte Beschäftigte aus zwei ITO-Produktionsfirmen in Taiwan und 132 Personen aus der Verwaltung untersucht. Es wurden Indiumkonzentrationen im Serum der gegen Indium Exponierten von im Mittel 1,26 ± 3,09 µg/l und im Serum der Verwaltungsangestellten von 0,72 ± 2,4 µg/l bestimmt. Dabei wiesen 49 der untersuchten Exponierten Indiumkonzentrationen im Serum von mehr als 3 µg/l auf.

Es wurden statistisch signifikant positive Zusammenhänge zwischen Indium im Serum und dem Gehalt an SP-A und SP-D beobachtet. Bezüglich der Mittelwerte für SP-A, SP-D und KL-6 zeigten sich in dieser Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Exponierten und Nichtexponierten.

An der **Querschnittstudie** von Nakano et al. (2015) nahmen 141 gegen Indium exponierte Beschäftigte aus 11 Betrieben zwischen 2011 und 2013 teil, die anhand ihres Berufs und der Art der Exposition in 5 Tätigkeits-Gruppen eingeteilt wurden. In der Gruppe der Schmelzer war die mittlere Indiumkonzentration im Serum mit 2,2 µg/l statistisch signifikant höher als in den anderen Expositionsgruppen, auch der höchste Wert von 25,4 µg Indium/l Serum wurde in der Schmelzer-Gruppe beobachtet. In allen anderen Gruppen lagen die Indiumkonzentrationen im Serum unter 1 µg/l. In der Schmelzer-Gruppe war auch die KL-6-Konzentration mit 322,0 U/ml statistisch signifikant höher als in den anderen Gruppen. In dieser Gruppe lag die Prävalenz für Indiumserumkonzentrationen oberhalb von 3 µg/l bei 9,1%, die für KL-6-Werte oberhalb von 500 U/ml bei 15,2%. Es gab eine signifikante Korrelation zwischen der Indiumkonzentration im Serum und KL-6 ($p < 0,001$) bei den gegenwärtig Beschäftigten, nicht aber bei den Ehemaligen. Zwischen den Gruppen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich SP-D-Werte, pulmonaler Symptome oder Lungenfunktionstestergebnissen beobachtet.

In einer 5 Jahre-**Longitudinal**-Studie untersuchten Nakano et al. (2014) 240 Arbeiter mit früherer oder aktueller Indiumexposition aus 11 Betrieben und 40 nichtexponierte Personen. Die Indiumkonzentrationen im Serum betragen zu Beginn der Studie bei den Exponierten 10,4 µg/l ($< 0,1-117$), bei den früher Exponierten 17,5 µg/l ($< 0,1-83,3$) und bei den Nichtexponierten 0,4 µg/l ($< 0,1-1,5$). Die KL-6-Werte lagen im geometrischen Mittel für diese Gruppen bei 382,4 U/ml, 373,9 U/ml bzw. 245,8 U/ml, die Werte für das SP-D bei 62,9 ng/ml, 80,7 ng/ml bzw. 42,4 ng/ml. Die mittleren Werte von Indium im Serum, KL-6 und SP-D der Beschäftigten, die zu Beginn der Studie Indium ausgesetzt waren, sanken während der 5-Jahre-Follow-up-Phase um 29,8%, 27,2% bzw. 27,5%. Im Follow-up nach 5 Jahren hatten die durchgehend Exponierten eine Serumkonzentration von 7,3 µg In/l ($< 0,1-132$) und einen durchschnittlichen KL-6-Wert von 278,2 U/ml. Die früher Exponierten wiesen eine Indiumserumkonzentration von 10,6 µg/l ($< 0,1-64,4$) auf und hatten einen durchschnittlichen KL-6-Wert von 281,7 U/ml. Bei den früher Exponierten war das SP-D mit 63,0 µg/l (geometrische Standardabweichung (GSD) 2,0) gegenüber der Kontrolle mit 39,9 µg/l (GSD 1,8) noch deutlich erhöht. Bei 26,3% der exponierten Beschäftigten mit Serumkonzentrationen oberhalb von 20 µg Indium/l wurde in der HRCT eine emphysematöse Progression beobachtet. 18 von 20 der Arbeiter mit emphysematöser Progression während der Nachbeobachtung waren zu Beginn der Studie Raucher. Für Raucher wurde ein Trend zu einer zunehmenden Inzidenz emphysematöser Progression bei höheren Indiumkonzentrationen im Serum beobachtet ($p = 0,005$). Nach Adjustierung für Alter, mittlere Dauer seit der ersten Indiumexposition und Raucheranamnese zeigte sich, dass emphysematöse Veränderungen bei Probanden mit Serumindiumkonzentrationen oberhalb von 20 µg/l eher fortschritten (Odds Ratio 10,49; 95%-KI: 1,54–71,36).

Choi et al. (2015) werteten Daten von 50 gegen Indium exponierten Beschäftigten aus sieben Indium verarbeitenden Fabriken in Südkorea aus. Nach einer Expositionsdauer von 44 (2–144) Monaten betrug der geometrische Mittelwert der Indiumkonzentration im Serum 4,8 µg/l (GSD 11,1), der KL-6-Wert 817,3 U/ml (GSD 1,7) und der Wert für SP-D 177,4 ng/ml (GSD 1,8). Höhere Indiumserum- und KL-6-Spiegel waren mit interstitiellen Lungenveränderungen sichtbar in der HRCT verbunden. Arbeitnehmer mit Indiumserumkonzentrationen oberhalb von 3 µg/l hatten eine längere Expositionsdauer und eine höhere Prävalenz von in der HRCT nachgewiesenen interstitiellen Lungenveränderungen. Die Konzentrationen von KL-6 und SP-D waren im höchsten Indiumserumquartil statistisch signifikant höher als im niedrigsten Quartil. Statistisch signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehungen bestanden zwischen den Indiumserumspiegeln und den KL-6- und SP-D-Spiegeln sowie der Prävalenz der in der HRCT nachgewiesenen interstitiellen Lungenveränderungen.

Cummings et al. (2014) untersuchten 87 Beschäftigte einer ITO-Produktion, die im Mittel etwa 4 Jahre exponiert waren. Die Indiumkonzentration im Serum lag im Median bei 1 µg/l ($< 0,03-37$). Beschäftigte mit einer Indiumkonzentration von > 1 µg/l Serum hatten im Vergleich zu Exponierten mit < 1 µg Indium/l Serum statistisch signifikant häufiger Atemnot, persistierendes Asthma, Veränderungen in der Spirometrie sowie eine signifikant erniedrigte FEV1 und eine erniedrigte Vitalkapazität. Statistisch signifikant höher waren auch die Werte für KL-6 und SP-D. Nichtsignifikante Unterschiede zeigten sich bezüglich der Diffusionskapazität. Die zwei Studienteilnehmer, die in der HRCT frühe Anzeichen einer Fibrose auswiesen, hatten Indiumserumkonzentrationen von > 1 µg/l.

In einer weiteren Studie von Cummings et al. (2016) wurden stationäre und personengebundene (110 Proben von 49 Arbeitern) Indiumkonzentrationen in der Luft bestimmt. Die alveolengängige Indiumkonzentration lag zwischen 0,4 und 108 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, die kumulative Indiumexposition zwischen 0,4 und 923 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahren. Höhere Indiumexpositionen waren mit mehr Dyspnoe, niedrigeren spirometrischen Parametern und höheren Serum-Biomarkern für Lungenerkrankungen (KL-6 und SP-D) verbunden, wobei statistisch signifikante Auswirkungen ab einer Exposition von 22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahre auftraten, die von 46 % der Teilnehmer erreicht wurde.

Die Autorengruppe Yang et al. (2021) untersuchte zwanzig Beschäftigte der ITO-Verarbeitung und 15 gesunde Kontrollpersonen hinsichtlich Indiumkonzentrationen im Serum, Atemwegssymptomen, Lungenfunktion und Entzündungsmarkern im Serum. Die mittlere Expositionsdauer gegen Indium betrug $13,87 \pm 3,85$ Monate. Die mittlere Indiumserumkonzentration in der exponierten Gruppe betrug $0,36 \pm 0,14$ $\mu\text{g}/\text{l}$ (0,17–0,57 $\mu\text{g}/\text{l}$), während alle Werte in den Kontrollproben unterhalb der Nachweisgrenze lagen ($< 0,1$ $\mu\text{g}/\text{l}$). Im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung zeigten sich in der Gruppe der Exponierten keine Lungenveränderungen. In der Gruppe der gegen Indium Exponierten waren die Entzündungsmarker G-CSF, IL-4, IL-5, TNF- α und TNF- β signifikant erhöht, während IL-16 und TIMP-1 offensichtlich herunterreguliert wurden. Die Entzündungsindikatoren waren statistisch signifikant mit den Indiumserumspiegeln assoziiert, wobei die Serumkonzentrationen der Exponierten im Kontrollbereich anderer Studien lagen.

Belastung und Beanspruchung

Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung

In einer Querschnittsstudie mit 69 gegen Indium exponierten Arbeitern und 69 Kontrollpersonen berichteten Liu et al. (2021) sowohl über Indiumkonzentrationen in der Luft als auch im Serum. Die Indiumkonzentrationen (einatembare Fraktion) in der Luft der Indiumbarrenproduktionsanlage variierten von 0,001 bis 1,12 mg Indium/ m^3 (Median 0,008 mg Indium/ m^3). Der durchschnittliche Gehalt an Indium in der Umgebungsluft betrug $0,078 \pm 0,065$ mg/ m^3 . In der Kontrollgruppe waren alle Messungen unter der Bestimmungsgrenze von 0,045 μg Indium/ m^3 Luft. Entsprechend zeigten die Serum- und Urinproben der gegen Indium exponierten Personen höhere Gehalte als die der Kontrollen (siehe [Tabelle 1](#)), jedoch wird in der Arbeit keine Korrelation angegeben. Alle Indiumkonzentrationen im Serum lagen deutlich über der Nachweisgrenze von 0,053 $\mu\text{g}/\text{l}$ Serum.

Gegen schwerlösliche Indiumverbindungen exponierte Beschäftigte einer Fabrik zur Herstellung von Indiumbarren in Belgien wurden von Hoet et al. (2012) untersucht: neun im Mittel seit 5,7 Jahren (1 Monat bis zu 12 Jahre) Exponierte, fünf ehemals Exponierte, deren letzte Exposition vor 3,5 bis 14 Jahren war, und zusätzlich 20 Urin- und Serumproben aus dem Labor von Nichtexponierten als Kontrollen. Die Indiumplasmakonzentrationen lagen in den 45 Proben der aktuell Exponierten im Bereich 0,32–12,61 $\mu\text{g}/\text{l}$ (arithmetisches Mittel: 5,41 $\mu\text{g}/\text{l}$) und die Urinkonzentration im Bereich 0,13–8,68 $\mu\text{g}/\text{l}$ (arithmetisches Mittel: 1,69 $\mu\text{g}/\text{l}$). Vier der neun exponierten Probanden hatten Plasmakonzentrationen > 3 $\mu\text{g}/\text{l}$, die Kontrollen zeigten Werte $< 0,08$ $\mu\text{g}/\text{l}$ (Plasma) oder $< 0,05$ $\mu\text{g}/\text{l}$ (Urin). Ehemalige Arbeiter (im Ruhestand) wiesen Urinkonzentrationen im Bereich $< 0,05$ –3,02 $\mu\text{g}/\text{l}$ (arithmetisches Mittel: 0,71 $\mu\text{g}/\text{l}$) und Plasmakonzentrationen im Bereich $< 0,08$ –4,38 $\mu\text{g}/\text{l}$ (arithmetisches Mittel: 1,72 $\mu\text{g}/\text{l}$) auf (Werte aus [Tabelle 1](#) der Publikation; in [Tabelle 3](#) und dem Abstract teilweise abweichende Angaben). Es bestand eine Exposition gegen Indiumoxid, Indiumhydroxid, sowie (in geringerem Umfang) gegen Indiummetall und Indiumchlorid. Die Luftkonzentrationen (einatembare Fraktion) lagen zwischen 10 und 1030 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ mit einem arithmetischen Mittelwert von 190 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ und einem Median von 55 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Es ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Konzentrationen von Indium in der Luft am Arbeitsplatz und im biologischen Material.

Bei Arbeitern, die gegen Indium, bzw. Indiumoxid, ITO oder Indiumphosphid exponiert waren, konnte bisher keine Beziehung zwischen der Höhe der Exposition und der Höhe der Indiumkonzentration im Serum abgeleitet werden, ebenso wurde kein Bezug zu Indium im Urin gefunden. Die nachfolgende [Tabelle 1](#) listet die unterschiedlichen Arbei-

ten auf, die teilweise auf unterschiedlichen Untersuchungskonzepten beruhten, teils verschiedene klinische Parameter verwendeten, übereinstimmend jedoch keine Korrelation zwischen äußerer und innerer Belastung zeigten.

Tab. 1 Fallbeschreibungen und Fall-Kontroll-Studien mit Indium exponierten Personen

Exposition (Dauer), n	Indium im Serum [µg/l]	Entzündungsparameter, Biomarker Lungentoxizität, klinische Effekte	Literatur
ITO (3 Jahre), 1	290	interstitielle Pneumonie; Tod durch bilateralen Pneumothorax; zahlreiche feine Partikel in der gesamten Lunge	Homma et al. 2003
ITO (4 Jahre), 1	51	FVC%: 93; FEV%: 73; FEV/FVC%: 73; TLC%: 109; DLCO%: 89; KL-6 ↑; Lungenfibrose, Emphysem	Homma et al. 2005
ITO (12 Jahre), 1	40	FVC%: 92; FEV%: 82; FEV/FVC%: 78; TLC%: 91; DLCO%: 77; Lungenfibrose	Taguchi und Chonan 2006 (zitiert nach
ITO (12 Jahre), 1	127	FVC%: 79; FEV%: 76; FEV/FVC%: 84; TLC%: 91; DLCO%: 95; Lungenfibrose, Emphysem	Cummings et al. 2012)
ITO (8 Jahre), 1	99	FVC%: 95; FEV%: 52; FEV/FVC%: 49; TLC%: 117; DLCO%: 78; Lungenfibrose, Emphysem	
ITO (3,3 Jahre ^{a)}), 78	7,8 ± 4,3 ^{a)}	KL-6: 453 ± 1,9 U/ml ^{b)} ; 412 ± 2,2 U/ml ^{b)} ;	Chonan et al. 2007
ITO (4,6 Jahre ^{b)}), 27	8,3 ± 4,4 ^{b)}	KL-6 > 500 U/ml (n = 40);	
Kontrollen, 38 ^{c)}	0,3 ± 2,6	Exponierte hatten statistisch signifikant ↑ interstitielle Veränderungen der Lunge (n = 23); statistisch signifikanter Unterschied in der TLC% zwischen aktuell und früher Exponierten aktuell exponiert: TLC%: 111 ± 12; FRC%: 115 ± 22; FEV/FVC%: 83 ± 7; RV%: 138 ± 31; früher exponiert: TLC%: 106 ± 12; FRC%: 110 ± 18; FEV/FVC%: 81 ± 9; RV%: 129 ± 26	
ITO (4 Jahre), 1 ♂	65	KL-6 ↑; interstitielle Veränderungen in der HRCT, Cholesterinspalten FVC%: 74; FEV%: 72; FEV/FVC%: 81; TLC%: 75; DLCO%: 39; Lungenfibrose	Nakano et al. 2007 (zitiert nach Cummings et al. 2010)
ITO (10 Jahre), 1 ♂	92	FVC%: 89; FEV%: 89; FEV/FVC%: 82; Lungenfibrose, Emphysem	Takeuchi 2008 (zitiert nach Cummings et al. 2012)
ITO, 93	8,25 ± 4,55	KL-6: 495,4 U/ml; SP-A: 39,6 ng/ml; SP-D: 85,2 ng/ml; statistisch signifikant höher als bei Kontrollgruppe	Hamaguchi et al. 2008
Kontrollen, 93 ^{c)}	0,25 ± 2,64	KL-6: 240,1 U/ml; SP-A: 33,8 ng/ml; SP-D: 51,7 ng/ml; keine Unterschiede zwischen Exponierten und Nichtexponierten im Hinblick auf: Spirometrie, subjektive Symptome, Prävalenz von interstitiellen oder emphysematösen Veränderungen, Lungen-HRCT	
ITO (36,6 ± 26,5 Monate), 40	2,23 ± 3,3	statistisch signifikante Unterschiede zwischen höher/niedriger bzw. länger/kürzer Exponierten bei: KL-6: 365,8 ± 221,8 U/ml und SP-D: 60,4 ± 42,9 U/ml; keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen höher/niedriger bzw. länger/kürzer Exponierten bei: VC%: 113,1 ± 14,6; FEV1%: 104,9 ± 12,4; FEV1/VC%: 82,3 ± 7,2	Nogami et al. 2008
ITO (50 ± 16,8 Monate), 13	> 3	KL-6: 583,3 ± 187,9 U/ml; SP-D: 82,8 ± 50,2 U/ml; VC%: 111,5 ± 12,9; FEV1%: 106,3 ± 12,6; FEV1/VC%: 82,1 ± 8,5	
ITO (29,3 ± 28,1 Monate), 27	< 3	KL-6: 261,0 ± 149,9 U/ml; SP-D: 49,6 ± 35,1 U/ml; VC%: 113,9 ± 15,5; FEV1%: 104,2 ± 12,4; FEV1/VC%: 82,5 ± 6,7	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Exposition (Dauer), n	Indium im Serum [µg/l]	Entzündungsparameter, Biomarker Lungentoxizität, klinische Effekte	Literatur
Indium ^{d)} , 166	< 0,9	KL-6: 220 U/ml; SP-D: 40,3 ng/ml; SP-A: 28,1 ng/ml	Nakano et al. 2009
Indium ^{d)} , 68	1–2,9	KL-6: 255 U/ml; SP-D: 58,9 ng/ml; SP-A: 29,8 ng/ml	
Indium ^{d)} , 35	3–4,9	KL-6: 333 U/ml; SP-D: 54,9 ng/ml; SP-A: 37,5 ng/ml	
Indium ^{d)} , 52	5–9,9	KL-6: 450 U/ml; SP-D: 67,9 ng/ml; SP-A: 43,6 ng/ml	
Indium ^{d)} , 50	10–19,9	KL-6: 511 U/ml; SP-D: 78,8 ng/ml; SP-A: 35,3 ng/ml	
Indium ^{d)} , 53	> 20	KL-6: 943 U/ml; SP-D: 121,4 ng/ml; SP-A: 51,3 ng/ml; emphysematöse Veränderungen: OR 4,42 (95%-KI; 0,95–20,60)	
Kontrollen, 142		KL-6: 226 U/ml; SP-D: 49,1 ng/ml; SP-A: 33,1 ng/ml	
ITO (14 Monate; > 0,1 mg/m ³), 1 ♂		FVC%: 73; FEV%: 82; FEV/FVC%: 90; TLC%: 75; DLCO%: 37; Tod durch Atemversagen aufgrund einer pulmonalen alveolären Proteinose	Cummings et al. 2010
ITO (2 Jahre; > 0,1 mg/m ³), 1 ♂		FVC%: 77; FEV%: 83; FEV/FVC%: 87; TLC%: 66; DLCO%: 63; pulmonal-alveoläre Proteinose	
ITO (22 Monate), 1 ♂	152	FVC%: 43; FEV%: 42; FEV/FVC%: 98; DLCO%: 31	Xiao et al. 2010
ITO, 170	1,26 ± 3,09	Es wurde eine Korrelation zwischen Indium im Serum und SP-A und SP-D festgestellt	Liu et al. 2012
Kontrollen, 132	0,72 ± 2,4		
IO (0,010–1,030 mg/m ³ ; AM: 0,190), 9	0,32–12,61 (Plasma) im Urin ^{e)} : 0,13–8,68	Inhalation schwerlöslicher Indiumverbindungen kann zur Akkumulation im Körper führen → verlängerte „endogene Exposition“ (aus der Lunge und anderen inneren Organen)	Hoet et al. 2012
IO (früher exponiert), 5	< 0,08–4,38 (Plasma) im Urin ^{e)} : < 0,05–3,02	Konzentrationen von Indium im Urin und Plasma blieben auch Jahre nach Beendigung der Exposition hoch → Hinweis auf eine mögliche endogene Exposition und anhaltendes Risiko für Lungen- und Systemerkrankungen auch nach Beendigung der Exposition am Arbeitsplatz	
Kontrollen, 20	< 0,08 (Plasma) im Urin ^{e)} : < 0,05		
ITO (4,8 (< 1–34) Jahre; 0,1–1 mg/m ³), 30		≥ 5 µg/l: gesamte Lungenkapazität erniedrigt, spirometrische Restriktionen, keine Korrelation zwischen Blutwerten, medizinischen Befunden und Luftkonzentrationen	Cummings et al. 2013
ITO (ehemalige, 2,2 (< 1–7,2) Jahre), 27		restriktive Veränderungen, FEV1↓↓, TLC ↓, DLCO ↓, abnormaler Röntgen-Thorax statistisch signifikant häufiger bei Arbeitnehmern, die vor 2007 eingestellt wurden (p < 0,01) Auffälligkeiten bei medizinischen Untersuchungen auch bei Arbeitnehmern mit ≥ 5 µg In/l Blut häufiger, aber statistisch nicht signifikant (p = 0,07), kein Zusammenhang zwischen Anomalien bei medizinischen Untersuchungen und Indium in der Luft	
ITO (24 Monate), 87	1	bei > 1,0 µg Indium/l Serum: mittlere Serumspiegel von KL-6 und SP-D ↑, Dyspnoe ↑, mittlere FEV1- und FVC-Werte ↓, spirometrische Anomalien im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht erhöht; kein radiologischer Nachweis einer pulmonalen alveolären Proteinose Lungenfibrose (n = 2), Emphysem (n = 4)	Cummings et al. 2014, 2016
ITO (44 (2–144) Monate), 50	4,8 ± 11,1 ♂: 6,6 ♀: 0,89	KL-6: 817,3 ± 1,7 U/ml (♂: 885,5 U/ml; ♀: 536,8 U/ml) SP-D: 177,4 ± 1,8 ng/ml (♂: 184,3 ng/ml; ♀: 140,4 ng/ml); Husten (n = 18); Sputum (n = 19); Atemgeräusche (n = 3); Atemnot bei Anstrengung (n = 9)	Choi et al. 2015
I, 13	< LOD–1,9	KL-6- und SP-D in Gruppe IV im Vergleich zu Gruppe I statistisch signifikant höher, signifikanter Trend für Unterschiede in der Prävalenz interstitieller Veränderungen in der HRCT	
II, 12	2,8–6,3		
III, 13	6,4–24,3		
IV, 12	35–125,8		

Tab. 1 (Fortsetzung)

Exposition (Dauer), n	Indium im Serum [µg/l]	Entzündungsparameter, Biomarker Lungentoxizität, klinische Effekte	Literatur
ITO (13,87 Monate), 40	0,36 ± 0,14	G-CSF: 627,3 ± 417,7 pg/ml (ÄF: 3,532); IL-4: 73,0 ± 38,9 pg/ml (ÄF: 3,324); IL-5: 100,6 ± 45,7 pg/ml (ÄF: 3,247); TNF-α: 2008,1 ± 944,6 pg/ml (ÄF: 3,298); TNF-β: 501,9 ± 292,43 pg/ml (ÄF: 4,583); IL-16: 22,2 ± 10,4 pg/ml (ÄF: 0,254); TIMP-1: 6653,1 ± 767,2 pg/ml (ÄF: 0,425)	Yang et al. 2021
Kontrollen, 40 ^{c)}	< 0,1 µg/l	G-CSF: 177,6 ± 109,6 pg/ml; IL-4: 22,0 ± 14,0 pg/ml; IL-5: 31,0 ± 14,0 pg/ml; TNF-α: 608,9 ± 257,9 pg/ml; TNF-β: 109,5 ± 94,4 pg/ml; IL-16: 87,5 ± 54,5 pg/ml; TIMP-1: 15 639,0 ± 2318,4 pg/ml im Vergleich zur Kontrollgruppe waren bei den gegen Indium exponierten Personen G-CSF, IL-4, IL-5, TNF-α und TNF-β statistisch signifikant erhöht, während IL-16 und TIMP-1 statistisch signifikant herunterreguliert wurden	

^{a)} aktuell exponiert

^{b)} früher exponiert

^{c)} innerbetrieblich

^{d)} Stäube mehrerer Indiumverbindungen

^{e)} [µg/l]; Werte aus Tabelle 1 der Publikation; in Tabelle 3 und dem Abstract teilweise abweichende Angaben

ÄF: Änderungsfaktor; DLCO: Diffusionskapazität; FEV: forciertes expiratorisches Volumen; FRC: funktionale Residualkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HRCT: hochauflösende Computertomographie; IL: Interleukin; IO: Indiumoxid; ITO: Indiumzinnoxid; KI: Konfidenzintervall; KL-6: Krebs von den Lungen-6; OR: Odds Ratio; RV: Residualvolumen; SP: Surfactantprotein; TIMP-1: Metalloproteinase-Inhibitor 1; TLC: totale Lungkapazität; TNF: Tumornekrosefaktor; VC: Vitalkapazität

Auswahl der Indikatoren

Indium entfaltet seine toxische Wirkung hauptsächlich über lösliche oder solubilisierte Verbindungen, welche über Faeces und Nieren ausgeschieden werden. Bisherige Studien verwenden fast ausschließlich Plasma oder Serum zum Belastungsnachweis von Indium.

Untersuchungsmethoden

Indium lässt sich am besten in Serum- oder Urinproben mit der induktiv gekoppelten Plasma-Massenspektrometrie (ICP-MS) bestimmen (Heitland und Köster 2006 a, b). Bei der ICP-MS-Analyse wird Indium auf dem Isotop ¹¹⁵In bestimmt (exakte Atommasse: 114,818 u).

Hintergrundbelastung

Werte zur Hintergrundbelastung für Indium im Serum liegen alle deutlich unter 0,8 µg/l, meist unterhalb von 0,3 µg/l, in wenigen Studien mit ausreichender Nachweisgrenze sogar unterhalb von 0,1 µg/l. Jedoch können Einzelwerte auch knapp über 1 µg/l liegen. Mögliche Quellen einer Indiumbelastung der nicht beruflich exponierten Bevölkerung sind bisher nur unzureichend bekannt. Das 95. Perzentil der Hintergrundbelastung der nicht gegen Indium exponierten Allgemeinbevölkerung in Deutschland liegt in neueren Studien unterhalb der Bestimmungsgrenze der verwendeten Methoden von 0,002 µg Indium/l Serum (Heitland und Köster 2021).

Evaluierung eines BAR

Da das 95. Perzentil der vorliegenden Daten zur Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung unterhalb der Bestimmungsgrenze der verwendeten Methoden von 0,002 µg Indium/l Serum liegt und somit die Analytik vieler Laboratorien in diesem sehr niedrigen Konzentrationsbereich derzeit an ihre Grenzen stößt,

kann für Indium im Serum kein Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) abgeleitet werden.

Evaluierung eines BLW

Die Japan Society for Occupational Health empfahl den Wert von 3 µg Indium/l Serum als Expositionsgrenze auf der Grundlage der biologischen Überwachung, um gesundheitsschädlichen Auswirkungen bei Arbeitnehmern durch berufliche Exposition gegen Indiumverbindungen vorzubeugen (Tanaka et al. 2010). Aus den Studien von Cummings et al. (2014) und Liu et al. (2012) ergibt sich als Grenze für das Auftreten pulmonaler Effekte eher ein Wert um 1 µg Indium/l Serum. Subklinische Effekte wie Änderungen der Serumparameter, z. B. KL-6, lassen sich ab etwa 0,3 µg/l beobachten, sodass ein Biologischer Leitwert (BLW) unter dieser Konzentration liegen müsste. Da die Analytik in der Praxis in diesem Konzentrationsbereich an ihre Grenzen stößt,

wird kein BLW für Indium abgeleitet.

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

- 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>
- Bertram HP, Müller C, Alt F, Stelte W (1991) Indium. In: Angerer J, Schaller KH, Henschler D, Hrsg. Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material. 10. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi744074d0010>
- 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>
- Castronovo FP, Wagner HN (1971) Factors affecting the toxicity of the element indium. *Br J Exp Pathol* 52(5): 543–559
- 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>
- 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>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021) 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 18 Okt 2021
- 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>
- 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>
- Hartwig A, MAK Commission (2024) Indium und seine anorganischen Verbindungen. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf 9(2): Doc029. https://doi.org/10.34865/mb744074d9_2or
- Heitland P, Köster HD (2006 a) Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clin Chim Acta* 365(1–2): 310–318. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.09.013>
- Heitland P, Köster HD (2006 b) Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. *J Trace Elem Med Biol* 20(4): 253–262. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2006.08.001>
- Heitland P, Köster HD (2021) Human biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine. *J Trace Elem Med Biol* 64: 126706. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126706>
- Hoet P, De Graef E, Swennen B, Seminck T, Yakoub Y, Deumer G, Haufroid V, Lison D (2012) Occupational exposure to indium: what does biomonitoring 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>
- ISE (Institut für seltene Erden und Metalle AG) (2022) Indium – Preis, Vorkommen, Gewinnung und Verwendung. <https://institut-seltene-erden.de/seltene-erden-und-metalle/strategische-metalle-2/indium/>, abgerufen am 21 Nov 2022
- 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 N, Guan Y, Li B, Yao S (2021) 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>
- 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) 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>
- 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>
- Nogami H, Shimoda T, Shoji S, Nishima S (2008) Pulmonary disorders in indium-processing workers. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 46(1): 60–64
- 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 18 Jan 2024
- Tanaka A, Hirata M, Kiyohara Y, Nakano M, Omae K, Shiratani M, Koga K (2010) 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>
- Xiao Y-L, Cai H-R, Wang Y-H, Meng F-Q, Zhang D-P (2010) Pulmonary alveolar proteinosis in an indium-processing worker. *Chin Med J (Engl)* 123(10): 1347–1350
- 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>