

## *Kasuistik • Casuistry*

# Zur Verteilung interstitiell und parenteral applizierten Bariumsulfats im Organismus

H.-P. Bayer, F. Bühler und J. Ostermeyer  
Pathologisches Institut der Universität Heidelberg (BRD)

Eingegangen am 8. März 1974

### The Distribution of Interstitial and Parenteral Applied Barium Sulfate in Organism

*Summary.* The spread of barium sulfate through the organs various of a woman who died during a protracted state of shock following the installation of an opaque medium was investigated by morphological and chemical methods. The opaque medium was seen diffusely through most of the brain, heart, spleen, liver, lungs and the capillary bed of the kidneys, chiefly attached to macrophages. There were no cytotoxic, anaphylactic or anaphylactoid reactions. The pathological effects are due more to the purely mechanical, embolic properties of the compound  $\text{BaSO}_4$ .

*Zusammenfassung.* Bei einer nach einem Kontrastmittelzwischenfall in einem protrahierten Schock verstorbenen Frau wurde mit morphologischen und chemischen Methoden das Organ-spektrum von auf vorwiegend hämatogenem Wege verteiltem Bariumsulfat untersucht. Das Kontrastmittel konnte beinahe diffus im Bereiche des Gehirns, des Herzens, der Milz, der Leber, der Lunge und der Nieren in der Capillarstrombahn, vorzugsweise an Makrophagen gebunden, nachgewiesen werden. Cytotoxische, insbesondere auch anaphylaktische Reaktionen waren nicht nachweisbar. Die pathologische Leistung bei einem unbeabsichtigten Eintritt von  $\text{BaSO}_4$  in die Blutbahn ist vorwiegend in den „mechanischen“ Embolieeigenschaften des inkorporierten Kontrastmittels zu sehen.

*Key words:* Bariumsulfat, Verteilung im Organismus — Kontrastmittelzwischenfall.

Eine Gelegenheit, das „Spektrum“ hämatogener und lymphogener Verteilung von Bariumsulfat (Baryt, Schwerspat) auf verschiedene Organe und Organsysteme nach unbeabsichtigter interstitieller Applikation von  $\text{BaSO}_4$ -haltigem Röntgenkontrastmittel zu untersuchen, bietet sich selten. Über einen Casus mit der unten darzustellenden Konstellation wurde bislang nur von Geipel (1967) berichtet.

### *Eigene Beobachtung*

Bei einer 69jährigen Frau wurde anlässlich einer Colon-Kontrastmitteluntersuchung versehentlich das hintere Scheidengewölbe perforiert und ein größeres  $\text{BaSO}_4$ -Kontrastmitteldepot in das parametrane Beckenbindegewebe injiziert. Auf post injectionem angefertigten Röntgenaufnahmen ließ sich bereits ein Abtransport von Kontrastmittelpartikeln über die afferenten Beckenvenen beobachten. Unmittelbar nach diesem Zwischenfall geriet die Patientin in einen Schock mit

akutem Nierenversagen, Bewußtlosigkeit und eine allgemeine Blutungsneigung traten hinzu. Sie verstarb nach weiteren 15 Std unter den klinischen Zeichen des Herz-Kreislauf-Versagens.

*Auszug aus dem Sektionsprotokoll (SN 908/71)*

152 cm großer, 54 kg schwerer Leichnam einer 69 Jahre alt gewordenen Frau von hagerer Konstitution und reduziertem Allgemeinzustand. Zustand nach Resektion eines Sigma-Carcinoms 6 Monate vor dem Tode. Anlage eines Anus praeternaturalis transversalis mit intakten Nahtverhältnissen. Hochgradige, allgemeine Arteriosklerose; stenosierende Coronarsklerose mit alten und frischen Schäden des linksventrikulären Myokard. Chronisch-substantielles Lungenemphysem. Diffus-grobtropfige Leberverfettung mit Induration. Arterio-Arteriolo-Sklerose beider Nieren; mäßig starke subakute Ureteritis und Pyelitis. Mäßig starke hämorrhagische Diathese mit profuser Schleimhautblutung im Bereich des Colon ascendens bei disseminierter intravasaler Gerinnung.

Zustand nach Kontrastmitteleinlauf durch Bariumsulfat zur Darstellung der Verhältnisse im Gebiet des Anus praeter und versehentlichem Eingehen in die Vagina; Perforation des hinteren Scheidengewölbes und Instillation des Kontrastmittels in das parametranne Bindegewebe und das Quellgebiet der Beckenvenen.

*Diagnose*

1. Zustand nach Resektion des Colon sigmoideum 6 Monate vor dem Tode wegen eines Adeno-Carcinomes (EN 3348/71, 3199-3200/71; Pathologisches Institut Heidelberg) und nach Anlage eines Anus praeternaturalis transversalis.

2. Allgemeine, schwere Arteriosklerose mit stenosierender Coronarsklerose und hypoxischem Myokardschaden.

3. Chronisch-rarefizierendes Lungenemphysem.

4. Arterio-Arteriolo-Sklerose beider Nieren.

5. Zustand nach Kontrastmittelzwischenfall.

*Todesursache:* protrahierter Kreislaufkollaps (sog. Schock).

**Untersuchungsmethodik**

Makroskopisch ließ sich lediglich im Bereich der Parametrien BaSO<sub>4</sub>-Brei nachweisen.

Zur feingeweblichen Untersuchung wurden Gewebeproben von Herz, Lunge, Leber, Milz, Niere, Colon descendens und Gehirn (Temporallappen rechts mit Corpus mamm., linke Hemisphäre in Höhe der Substantia nigra und Kleinhirn mit Brücke) in Paraffin eingebettet. Dabei wurden die Hirngewebsschnitte nach Klüver-Barrera gefärbt, die übrigen mit Hämatoxylin-Eosin, Elastica van Gieson und mittels PAS-Reaktion.

Einen besonderen Vorteil zur Identifikation von Bariumsulfat sahen wir in den röntgenkontrastgebenden Eigenschaften dieser Verbindung; dazu fertigten wir Mikroradiogramme eines 10 µ dicken, auf Deckglas und Kunststoffolie aufgezogenen, mit H.-E. gefärbten Leberschnitts an (Gerät: Phillips Electronic; Röntgen-Beugungseinrichtung, PW 1120/00/60, Chromröhre. Belichtungszeit 15 min, 16 kW, 30 mA).

Die gleichen Aufnahmen wurden von entsprechend vorbehandelten Milzschnitten hergestellt.

Ferner wurden in Paraffin eingebettete Lebergewebeproben in Xylol entparaffinisiert und in Epon erneut eingebettet. Nach Anfertigung von Semidün- und Ultradünnschnitten (Porter-Blum-Ultramikrotom) konnten die Stückchen elektronenoptisch begutachtet (Elektronenmikroskop Ia der Fa. Siemens) und mit Hilfe der Feinbereichsbeugung BaSO<sub>4</sub> nachgewiesen

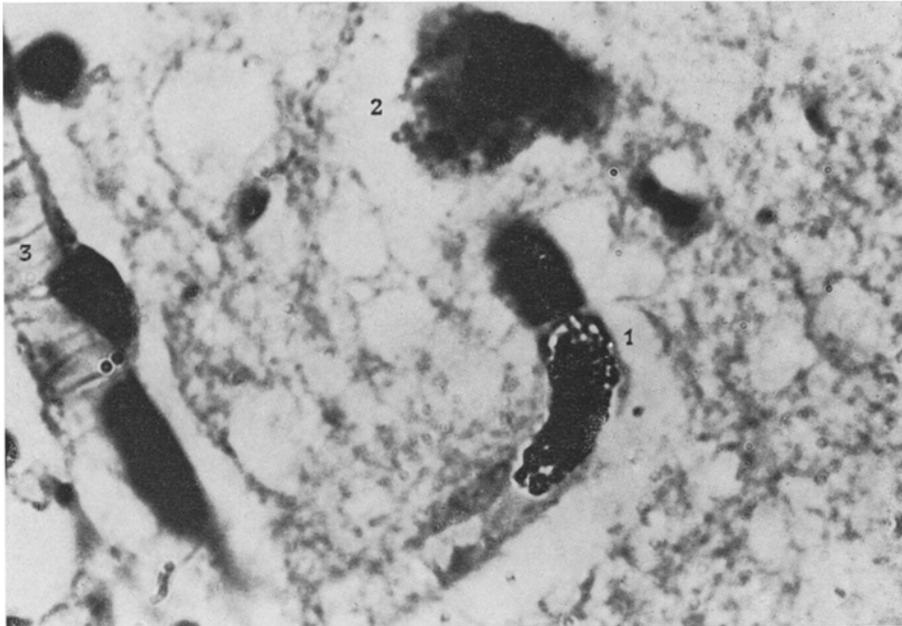


Abb. 1

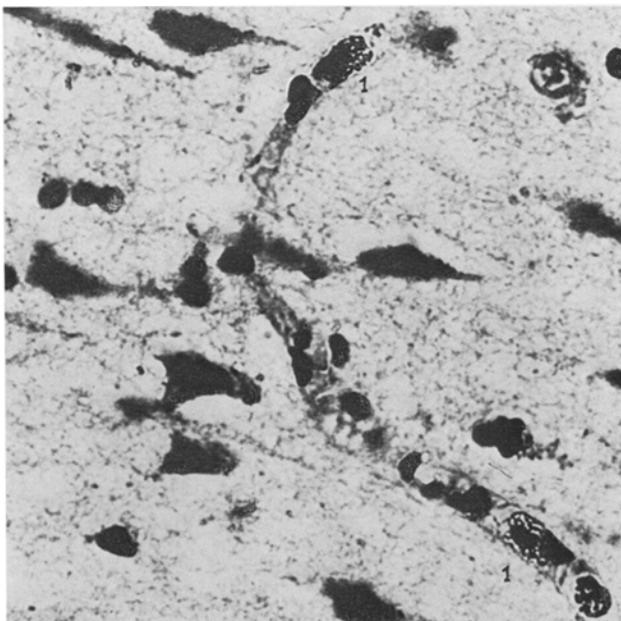


Abb. 2

Abb. 1 u. 2. Ischämische Ganglienzellnekrose (2) durch mikroembolische Verlegung der zugehörigen Capillare. Monocytäre, mit Bariumkristallen beladene Makrophagen (1) behindern die Mikrozirkulation. Sogenannte Geldrollenbildung der Erythrocyten (3), Aktivierung der Capillarwandzellen

werden; ein weiterer Bariumnachweis wurde mit der Neutronenaktivierungsanalyse an getrockneten Objektproben geführt. Schließlich wurden Gewebsproben von Milz und Leber durch Flammenphotometrie qualitativ und durch Veraschung quantitativ auf Bariumionen untersucht.

### Ergebnisse

In allen von uns untersuchten Organ- und Gewebsproben konnte Bariumsulfat nachgewiesen werden, das jeweils, an Phagozyten gebunden und in diesen gespeichert, im capillaren Strombett abgelagert war.

#### *I. Gehirn*

Im Gehirn finden sich mikroembolisch bedingte, frische, elektive Parenchymnekrosen herdförmig bis pseudolaminär in der grauen, vereinzelt auch in der weißen Substanz mit Schwerpunkt in Großhirnrinde und Thalamus. Die zu den Nekrosen korrespondierenden Capillarstrecken sind vielfach durch bariumkristallhaltige, vorwiegend monocytäre Makrophagen verlegt (Abb. 1 u. 2). Freie Bariumbrei-Emboli sind auf den vorliegenden Schnitten vom ZNS nicht mehr nachzuweisen. Ganz vereinzelt finden sich hyaline Thromben, stellenweise eine Aktivierung der Capillarwandzellen.

#### *II. Herz*

Die Ausbeute der gewöhnlichen lichtmikroskopischen Untersuchung des Herzmuskels (Färbung H.-E.) ist gering; bei Durchmusterung des Präparates finden sich einzelne, bei fluorescierendem Licht gut sichtbare, in den Capillaren liegende, mit  $\text{BaSO}_4$  beladene Phagozyten (1 in Abb. 3).

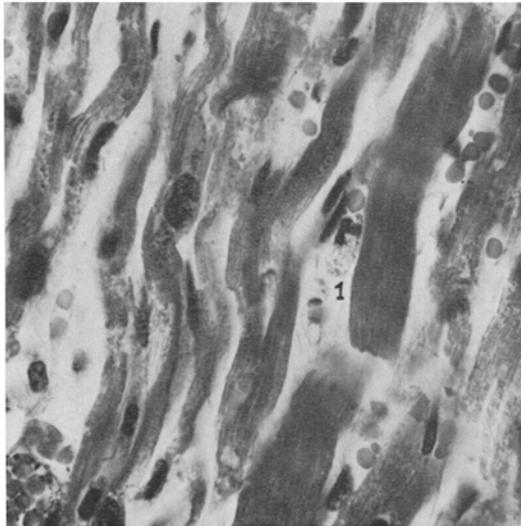


Abb. 3. Herzmuskulatur (Färbung H.-E.) mit einem im Endteil einer Capillare gelegenen, mit  $\text{BaSO}_4$  beladenen Phagozyten

*III. Milz*

Die Milz wurde mikroradiographisch und pathochemisch untersucht. Auf dem Mikroradiogramm entsprechen die hellen Farbeffekte, bei Zuordnung des schattengebenden Materials zu H.-E.-Schnitten, ortsständigen, mit  $\text{BaSO}_4$  beladenen

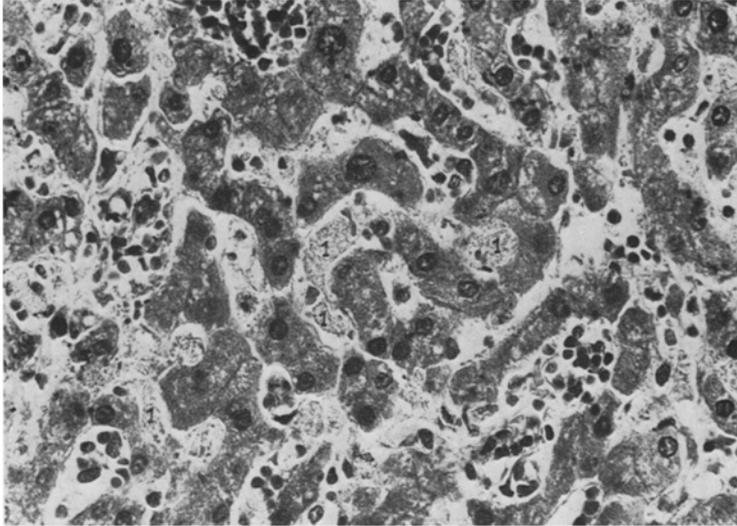


Abb. 4. Histologischer Leberschnitt, Färbung H.-E., Vergrößerung 1:400. Die Sinusoide sind z.T. prall mit  $\text{BaSO}_4$  (I) ausgestopft

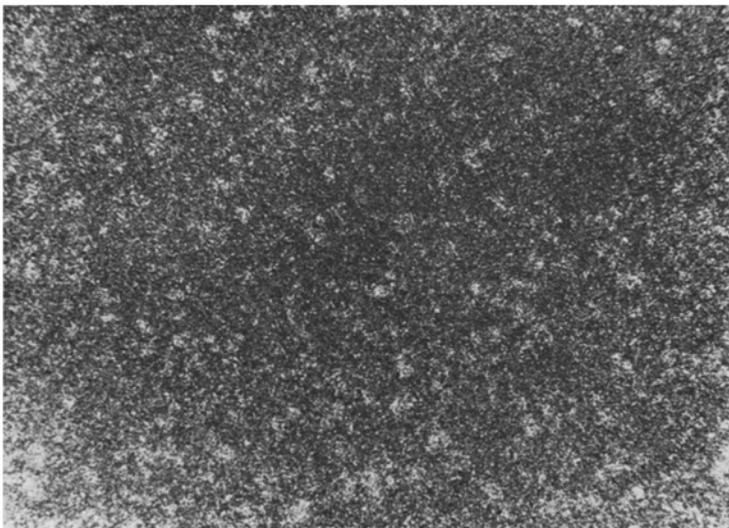


Abb. 5. Mikroradiogramm eines  $10\ \mu$  dicken, auf Deckglas aufgezogenen Leberschnittes. Die weißen Farbeffekte entsprechen bei Zuordnung von H.-E.-gefärbten Schnitten den mit  $\text{BaSO}_4$  beladenen von Kupfferschen Sternzellen

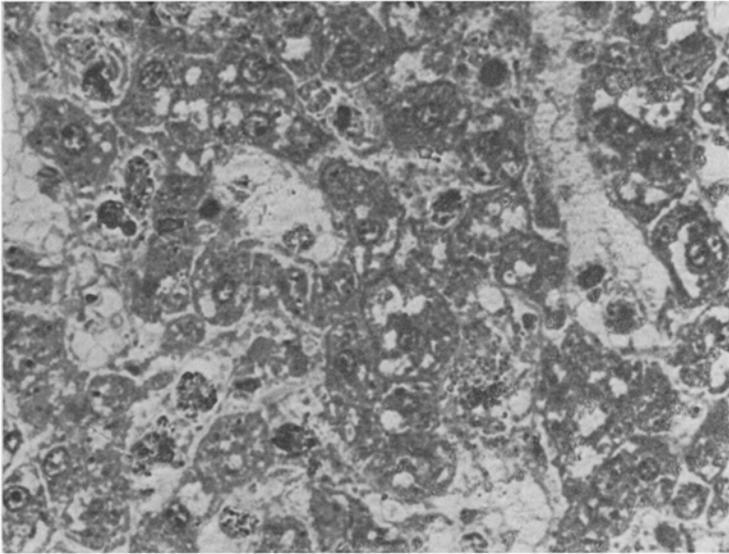


Abb. 6

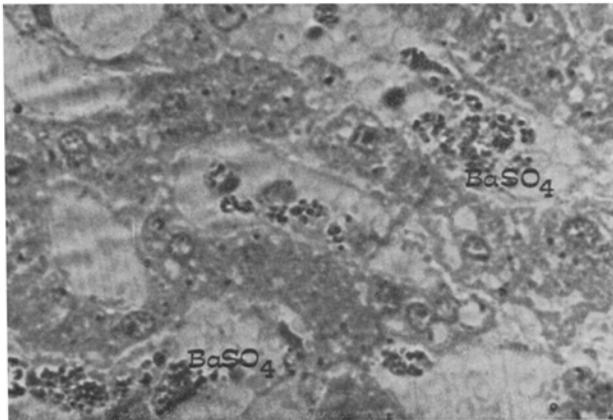


Abb. 7

Abb. 6 u. 7. Semidünnschnitte der Leber. Färbung: Toluidinblau, Vergrößerung 1:390 und 1:625. Bei leichter Defocussierung zeigt sich das mit  $\text{BaSO}_4$ -Teilchen beladene RES

Makrophagen. Der quantitative Nachweis von Barium in der Milz durch Veraschung ergab etwa 5 g  $\text{BaSO}_4$  pro 100 g Frischgewebe.

#### IV. Leber

Die Speicherung von  $\text{BaSO}_4$  kommt in der Leber lichtoptisch am deutlichsten zum Ausdruck. In H.-E.-Schnittpräparaten (Vergrößerung 1:400; Abb. 4) imponiert ein z. T. praller Ausguß der Leberinusoide mit Bariumsulfat (1). Die dicht mit  $\text{BaSO}_4$  beladenen von Kupfferschen Sternzellen treten als weiße Farbeffekte im Mikroradiogramm (Abb. 5) noch deutlicher in Erscheinung.

An Leber-Ultradünnschnitten erkennt man durch Elektronenbeugung neben diffusen Beugungsringen des feinkristallinen Kohlenstoffs ein ebenfalls feinkristallines Punktediagramm des inkorporierten  $\text{BaSO}_4$ . In den Semidünnschnitten werden bei leichter Defocussierung die Bariumsulfat-beladenen Sternzellen sichtbar (Abb. 6 u. 7). Mit Hilfe der Neutronenaktivierungsanalyse ließen sich im Lebergewebe etwa 25 g  $\text{BaSO}_4$  pro 100 g Frischgewebe nachweisen (normaler Gewebsbariumgehalt in der Größenordnung von Tausendstel Milligramm).

#### *V. Lunge*

Der quantitative Nachweis von Barium in der Lunge durch Veraschung ergab etwa 5 g  $\text{BaSO}_4$  pro 100 g Frischgewebe. Ferner ließ sich lichtoptisch an Makrophagen gebundenes  $\text{BaSO}_4$  in sehr zahlreichen Alveolarcapillaren der Lunge nachweisen.

#### *VI. Niere*

Im Nierenparenchym hatten sich die Bariumsulfatpartikel vorwiegend als Granula in den glomerulären Capillaren abgelagert, ohne daß es in den stromaufwärtigen Partien zu Stauungen gekommen wäre.

#### *VII.*

In allen genannten Gewebeproben kam das gespeicherte Bariumsulfat auch fluoreszenzoptisch zur Darstellung. Wegen der nicht optimalen graphischen Qualität der Aufnahmen möchten wir jedoch auf die Demonstration der Photogramme verzichten.

### **Diskussion**

Bariumsulfat wird seit über 50 Jahren zur röntgenologischen Darstellung von präformierten Hohlräumen des Organismus, so auch des Gastrointestinaltraktes verwandt. Eine Untersuchung auf der Basis einer Organleistung ist dabei nicht möglich; es werden im wesentlichen morphologische Befunde erhoben.

$\text{BaSO}_4$  gilt als eine absolut wasserunlösliche und völlig inerte Verbindung (Schäfer, 1974); sie wird unter physiologischen Bedingungen nicht resorbiert (Herms, 1971); ihre Toxizität für den Organismus ist als minimal zu bezeichnen (Kuschinsky, 1968). Besteht die Gefahr, daß  $\text{BaSO}_4$  bei Perforationen in die freie Bauch- oder Brusthöhle gelangt, so muß lediglich mit der durch einen unspezifischen „physikochemischen“ Reiz bedingten Ausbildung von Fremdkörpergranulomen gerechnet werden, in deren Peripherie sich Fremdkörper-Riesenzellen nachweisen lassen (Legler, 1955; Herms, 1971). Kleinste, staubförmige Bariumkörnchen können auch phagozytiert, mit dem Lymphstrom abtransportiert und im RES abgelagert, zum Teil jedoch auch über Darm und Nieren ausgeschieden werden (Legler, 1955). Im allgemeinen hält sich diese „Resorption“ jedoch in sehr engen Grenzen.

Voraussetzung für den Eintritt von  $\text{BaSO}_4$ -haltigen Röntgenkontrastmitteln in den Blutkreislauf ist die unmittelbare Instillation der Substanz, meist nach Perforation des darzustellenden Hohlraumes, in ein venöses Gefäß. Auf diesem Wege gelangt das Kontrastmittel bis zum nächsten Capillarfilter, in den meisten Fällen handelt es sich dabei um Lunge oder Leber, wo das einzelne Bariumkristall

nach längerer Lagerung einen Träger (Monocyt, Makrophage) erhält, der sich dem Kristall locker anlagert. Eine regelrechte Phagocytose findet nicht statt (Legler, 1955). Bei diesen und den nachfolgenden Darlegungen darf der Einfluß der die Bariumbreiaufschwemmung stabilisierenden Beimengung nicht unterschätzt werden (Nemetschek, 1974).

BaSO<sub>4</sub>-Teilchen jeder Größe können jedoch in Suspension auch in extrem kleine Partikel zerfallen, die, ohne dabei in Lösung zu gehen, jedes Capillarfilter durchdringen können (Schäfer, 1974). Man erfaßt also durch den morphologischen und chemischen organgebundenen Barytnachweis nur einen Teil des wirklich injizierten Kontrastmittels. Durch die Oberflächenstruktur des BaSO<sub>4</sub>-Kristalls werden, speziell in einem hoch feindispersen Zustand, starke adsorptive Eigenschaften mobilisiert, welche im wesentlichen auf organische Verbindungen in der Molekülgröße von Aminosäuren gerichtet sind (Schäfer, 1974).

Eine besondere Affinität besteht dabei zu der glucoplastischen Aminosäure L-Alanin (alpha-Aminopropionsäure; Landolt-Börnstein, 1972). Durch diese „Komplexbildungen“ verändert sich die Gesamteilehengröße des Partikels nur unwesentlich; seine Strömungseigenschaften im Blutkreislauf bleiben die gleichen; bei Ablagerung des Baryt-Aminosäure-Komplexes in einem parenchymatösen Organ- bzw. Capillarfilter ergeben sich keine dem reinen BaSO<sub>4</sub>-Kristall adäquate Reaktionen (Schäfer, 1974).

Für den Kliniker stellt sich die Frage, welcher Krankheitswert dem Kontakt bariumhaltiger Kontrastmittel mit den seriösen Häuten der Körperhöhlen einerseits und der Instillation von BaSO<sub>4</sub> in den Blutkreislauf andererseits beizumessen ist.

Als bedeutsamste Folge eines Kontaktes von BaSO<sub>4</sub> mit dem parietalen Peritoneum wird von Balogh (1958) die „Barium-Peritonitis“ dargestellt. Im Gefolge dieser Erkrankung soll es zu einer „Blockade des Bauchhöhlen-RES“ kommen, was mit einer allgemeinen Reduktion der Widerstandskraft des Organismus gleichzusetzen sei.

In einem von Isaacs *et al.* (1950) mitgeteilten Fall gelangte bei einem Colitis ulcerosa-Patienten während einer radiologischen Colonuntersuchung bakteriell infizierter Barium-Kontrastbrei über die Omentumgefäße und das Pfortadersystem in die Leber, wo sich eine solitärer Abszeß entwickelte, der im weiteren Verlauf Anlaß zur Entwicklung eines subphrenischen und eines mediastinalen Abscesses gab.

Akute, tödliche Komplikationen wurden im Zusammenhang mit einer röntgenologischen Colondarstellung und Arrodierung größerer Venen dann beobachtet, wenn es durch das in die Gefäßbahn eingedrungene Kontrastmittel zu einer plötzlichen totalen oder subtotalen Verlegung der Pulmonalarterien gekommen war (Roman *et al.*, 1952; Rosenberg and Fine, 1959; Truemner *et al.*, 1960).

In einem von Geipel (1967) berichteten Fall einer 77jährigen Frau wurde über eine fehlerhafte Kontrastmitteluntersuchung — es wurde wie in unserem Fall das Darmrohr statt in den Mastdarm in die Scheide eingeführt und diese perforiert — eine laufende Einschleppung von Kontrastmittelbrei über eröffnete Gefäße und Lymphbahnen beobachtet. Der Tod der Patientin trat nach langer Agonie 3 Tage nach dem Ereignis unter den Zeichen des Rechtsherzversagens ein. Bei der Obduktion fand sich eine ausgedehnte embolische Kontrastmittelver-

stopfung der Lungenarterien, eine Verschleppung in andere Organe wurde nicht nachgewiesen.

In Übereinstimmung mit den aus der Literatur entnommenen Angaben kommen wir zu dem Schluß, daß nach Eintritt von Bariumsulfat in die Blutbahn weder mit cytotoxischen noch mit anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen zu rechnen ist. Die Gefahr der „Bariumsulfatämie“ liegt vielmehr in der völligen Unlöslichkeit der Verbindung, welche sie zur Induktion einer Mikroembolisation befähigt. Diesbezüglich bestehen enge Beziehungen zur Embolie durch Blutgerinnsel, zur Luft- und Fettembolie.

In dieser rein mechanischen Betrachtungsweise ist der Krankheitswert einer Bariumsulfat-Embolie in erster Linie von der Menge der insuffizierten Substanz und der Geschwindigkeit der Insufflation abhängig; es sind demzufolge zwischen einer fatal verlaufenden Lungenembolie, schleichenden embolischen Kontrastmitteleinschleppungen und unerheblichen Mikroembolien mit umschriebenen Zelluntergängen alle Übergangsformen denkbar.

Es ist uns ein besonderes Bedürfnis, Herrn Prof. Dr. K. Schäfer, Direktor des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Heidelberg, für seine freundliche colloquiale Unterrichtung über die physiko-chemischen Eigenschaften des BaSO<sub>4</sub>-Kristalles, Herrn Prof. Dr. Th. Nemetschek, Arbeitsgruppe für Ultrastrukturforschung unseres Institutes, Herrn Dr. H. Wesch, Institut für Nuklearmedizin am DKFZ Heidelberg, und Frl. P. Gündra für die elektronenoptischen Arbeiten sowie Herrn Prof. Dr. H. Berlet, Institut für Pathochemie, sehr herzlich zu danken.

### Literatur

- Balogh, J.: Barium-Peritonitis. O. H. **38**, 1311 (1958)
- Geipel, A.: Tödlicher Zwischenfall nach Kontrastmitteleinlauf des Mastdarmes. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **59**, 255 (1967)
- Hermes, H.-J.: Röntgenkontrastmittel. In: Kuemmerle, Garrett, Spitzzy: Klinische Pharmakologie und Pharmacotheapie. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1971
- Isaacs, I., Nissen, R., Epstein, B. S.: Liver abscess resulting from barium enema in a case of chronic ulcerative colitis. N.Y. St. J. Med. **50**, 332 (1950)
- Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Stuttgart: Thieme 1968
- Landolt-Börnstein: Zahlenwerte und Funktionen aus Naturwissenschaften und Technik, Gruppe III, Band 8: Epitaxie-Daten anorganischer und organischer Kristalle. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1972
- Liegler, U.: Untersuchungen über das Verhalten paraoesophagealer Bariumsulfatdepots nach Oesophagusperforation. Arch. HNO-Heilk. **168**, 48 (1955)
- Nemetschek, Th.: (Pathologisches Univ.-Institut, Heidelberg). Mündliche Mitteilung 1974
- Roman, P. W., Wagner, J. H., Steinbach, S. H.: Massive fatal embolism during berium enema study. Radiology **59**, 190 (1952)
- Rosenberg, L. S., Fine, A.: Fatal venous intravasation of barium during a barium enema. Radiology **73**, 771 (1959)
- Schäfer, K.: (Inst. f. physikalische Chemie der Univ. Heidelberg). Mündl. Mitteilung 1974
- Truemner, K. M., While, St., Vanlandingham, H.: Fatal embolization of pulmonary capillaries. J. Amer. med. Ass. **173**, 1089 (1960)

Dr. med. H.-P. Bayer  
 Dr. med. F. Bühler  
 Dr. med. J. Ostermeyer  
 Pathologisches Institut der Universität  
 D-6900 Heidelberg 1, Berliner Straße 5  
 Bundesrepublik Deutschland