

# Optimale Berechnung der Osmolalität

## Osmolalität - Physiologie

Das osmotische Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Kompartimenten des Organismus ist dann gegeben, wenn die Anzahl der osmotisch wirksamen Teilchen (Osmole) im zur Verfügung stehenden Wasserraum ausgeglichen ist. Beispielsweise steht die frei permeable Glukose dann zwischen Erythrozyt (Wassergehalt 71 %) und Plasma (Wassergehalt 94 %) im Gleichgewicht, wenn die Konzentrationen im zur Verfügung stehenden Wasserraum gleich sind. Daher ist der Bezug auf ein Kilogramm Wasser, also Osmolalität (mosmol/kg H<sub>2</sub>O) physiologisch erforderlich, der Bezug auf ein Liter Erythrozyt oder Plasma (mosmol/l) würde sehr unterschiedliche Konzentrationen ergeben. Tatsächlich wurde experimentell belegt, dass die Osmolalität aller Körperflüssigkeiten einschließlich Erythrozyten in keinem Falle eine Abweichung von mehr als 1 mosmol/kg H<sub>2</sub>O vom Plasmawert aufweist [5].

## Osmolalität - Messung

Über die Erniedrigung des Gefrierpunktes (Gefrierpunkts-Erniedrigung, GPE) kann die Osmolalität (nicht die Osmolarität) gemessen werden (sog. Kryoskopie). Die beiden Bezugspunkte sind Aqua dest. (0 mosmol/kg H<sub>2</sub>O) mit einer GPE von 0° C und die 1 osmolale Mannit-Lösung (1.000 mosmol/kg H<sub>2</sub>O) mit einer GPE von – 1,86 °C. Der Normalwert der Osmolalität des Plasmas beträgt 288 ± 5 mosmol/kg H<sub>2</sub>O mit einer mittleren Streuung (SD) von nur 1,7 %, wobei es sich um einen gewichteten Mittelwert für 181 Probanden handelt [3, 4, 6]. Soll aus praktischen Gründen die Osmolalität des Vollblutes gemessen werden, beträgt die Abweichung zum Plasmawert höchstens 0,5 % [9].

## Osmolalität - Berechnung

In der täglichen klinischen Praxis ist das Interesse an der Osmolalität in den Hintergrund getreten. Der Grund dafür dürfte sein, dass die kryoskopische Messung als zu aufwändig (Blutabnahme, Probentransport, Messung im Labor) und die Berechnung im POC-Gerät als wenig verlässlich eingestuft wurde, auch wenn von 1958 (Edelman et al.) bis 2009 (Bianchi et al.) insgesamt 34 Formeln zur Berechnung der Osmolalität publiziert wurden (diese werden an anderer Stelle publiziert).

Die Konsequenz ist heute: Entweder findet keine Berechnung der Osmolalität statt (z. B. GEM 4000, Instrumentation Laboratory; RapidPoint 4000, Siemens) oder es werden veraltete, weitgehend überholte Formeln verwendet (z. B. ABL 90 flex (Radiometer):  $Osm = 2 \times Na + Gluc$  [8]; cobas b 221 (ehem. Roche OMNI S):  $Osm =$

1,86 x Na + Gluc + BUN + 9 [1].

## Osmolalität - Optimierte Berechnung

Da in den meisten POC-Geräten heute fast alle Messwerte erhoben werden, die für eine optimale Berechnung der Osmolalität erforderlich sind, wurde dieser Versuch gestartet. Dies wird am Beispiel von Plasma in 3 Schritten wie folgt demonstriert.

1. Aus der Addition aller osmotisch wirksamen Substanzen bezogen auf 1 Liter Plasma kann die theoretische Osmolarität berechnet werden (Angaben in mmol/l): 142 Na, 4,5 K, 1,3 ionisiertes Ca, 0,7 ionisiertes Mg, 103 Cl, 24 HCO<sub>3</sub>, 1,5 Lact, 1 HPO<sub>4</sub>, 0,5 SO<sub>4</sub>, 3,0 organische Säuren und Proteinat, 5 Glukose, 5 Harnstoff (Urea), wobei diese Normalwerte der Literatur entstammen [10]. Sie beträgt dann 291,5 mosmol/l.
2. Da die Elektrolyte, vor allem Natrium und Chlorid nur zu einem Teil osmotisch aktiv sind, nämlich nur zu 92,6 % (sog. osmotischer Koeffizient 0,926; für Glukose 1,013) [2], beträgt die reale Osmolarität nur noch 270 (genau 269,9) mosmol/l.
3. Unter Berücksichtigung des Wassergehaltes von 94 % ergibt dies eine berechnete reale Osmolalität von 287 (genau 287,2) mosmol/kg H<sub>2</sub>O, also eine Erhöhung des Wertes, weil der zur Verfügung stehende Raum um 6 % verkleinert wurde. Der Vergleich mit dem gemessenen realen Normalwert des Plasmas von 288 mosmol/kg H<sub>2</sub>O führt zu dem überraschenden Ergebnis, dass die Plasma-Osmolalität und -Osmolarität zufällig praktisch identisch sind, was vermutlich einen Teil der Verwirrung in der Literatur erklärt.

Damit kann eine optimierte Berechnungsformel für die Osmolalität entwickelt werden. Zur Vereinfachung werden dabei die Konzentrationen von Calcium und Magnesium einerseits und die von Phosphat, Sulfat, organischen Säuren und Proteinat andererseits zu Konstanten zusammengefasst, weil unter klinischen Bedingungen hier kaum größere Schwankungen auftreten dürften.

**Osmolarität (mosmol/l)** = [Na (142) + K (4,5) + konst. Calcium/Magnesium (2,0) + Cl (103) + HCO<sub>3</sub> (24) + Lact (1,5) + konst. Phosphat/Sulfat/org. Säuren/Proteinat (4,5) + Glukose (5,0) + Urea (5,0)] = 291,5 mosmol/l x 0,926 (osmot. Koeffizient) = 270 (genau 269,9) mosmol/l.

**Osmolalität (mosmol/kg H<sub>2</sub>O)** = Osmolarität : 0,94 (Wassergehalt) = 287,1 mosmol/kg H<sub>2</sub>O. Will man direkt die **Osmolalität (mosmol/kg H<sub>2</sub>O)** berechnen, fasst man die beiden Faktoren, osmot. Koeffizient und Wassergehalt natürlich zusammen, also x 0,985.

Damit lautet die optimierte Formel für die Plasma-Osmolalität (mosmol/kg H<sub>2</sub>O):  
Osm (mosmol/kg H<sub>2</sub>O) = (Na + K + Cl + Lact + Glukose + Urea + HCO<sub>3</sub>\* + 6,5) x 0,985.

Dabei ist der Hinweis wichtig (\*), dass beim Bikarbonat nicht das Standard-

Bikarbonat sondern das aktuelle Bikarbonat einzusetzen ist, wie es vom POC-Gerät üblicherweise aus aktuellem pH und  $p\text{CO}_2$  berechnet wird. Soll vom POC-Gerät die Osmolalität einer wässrigen Lösung berechnet werden, also zum Beispiel Urin, Dialysat, Liquor oder Infusionslösungen, müssen die entsprechenden Konzentrationen im Modus "wässrige Lösungen" gemessen werden. Dazu muss die Formel bezüglich des Wassergehaltes (jetzt 99,7 %, also 0,997) geändert werden, also lautet der Multiplikator am Ende der Formel nicht mehr 0,985 (Plasma) sondern 0,929 (wäss. Lösung).

## Osmolalität - Berechnung versus Messung

Im Klinischen Institut für Medizinische & Chemische Labordiagnostik der Universität Graz wurde im Jahre 2010 bei 236 Probanden (41 Normalpersonen und 195 Patienten der Anästhesie, Chirurgie, Inneren Medizin und der Neurochirurgie) die Osmolalität gemessen und mit dem nach dieser optimierten Formel berechneten Wert verglichen. Die Daten der 41 Normalpersonen wurden freundlicherweise von Herrn Dr. Hans-Jürgen Semmelrock zur Verfügung gestellt. Die Osmolalitäts-Messung erfolgte mit der OSMO STATION OM-6050 (Fa. ARKRAY) über die Gefrierpunktsdepression und diente damit als Referenzmethode. Ein täglich mitgeführter Standard (Soll 290 mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ) durfte nicht außerhalb von 284 - 296 mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\pm 2\%$ ) liegen, sein Mittelwert betrug bei den 236 Proben  $292,0 \pm 2,4$  mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$ . Die für die Berechnung erforderlichen 8 Messwerte wurden aus venösem oder arteriellem Vollblut mit dem Gerät cobas b 221 System (ehem. Roche OMNI S) erhoben:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , Glu,  $\text{Lac}^-$ , Urea,  $\text{HCO}_3^-$  (aus pH und  $p\text{CO}_2$  berechnet).

Die Einschlusskriterien der Normalpersonen waren mit Messwerten in folgenden Bereichen vorgegeben (mmol/l):  $\text{Na}^+$   $142 \pm 4,0$ ;  $\text{K}^+$   $4,5 \pm 0,5$ ;  $\text{Cl}^-$   $103 \pm 3,0$ ;  $\text{Lac}^-$   $1,5 \pm 1,0$ ;  $\text{HCO}_3^-$   $24 \pm 2$  (gegeben bei arteriell pH  $7,400 \pm 0,03$  /  $p\text{CO}_2$   $40 \pm 4,0$  mmHg); Gluc  $5 \pm 1$ ; Urea  $5 \pm 2,0$ ;  $\text{BE}_{\text{act}}$   $0 \pm 2,0$ .

Die erhobenen Messwerte der 41 Normalpersonen betragen (mmol/l):  $\text{Na}^+$   $143 \pm 1,3$ ;  $\text{K}^+$   $4,1 \pm 0,3$ ;  $\text{Cl}^-$   $101,4 \pm 1,5$ ;  $\text{Lac}^-$   $1,7 \pm 0,4$ ;  $\text{HCO}_3^-$   $26,7 \pm 2,0$ ; Gluc  $5,1 \pm 0,6$ ; Urea  $4,5 \pm 1,2$ .

Die Osmolalitäten: gemessen  $288,8 \pm 3,4$  und berechnet  $288,7 \pm 2,9$  mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$ . Offensichtlich liegt eine sehr gute Übereinstimmung als Beleg für die Zuverlässigkeit der Berechnungsformel vor.

Da eine Altersabhängigkeit der Osmolalität publiziert wurde [7], sie soll von 288 (20 J.) auf 298 mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$  (65 J.) leicht zunehmen, wurde diese Frage überprüft: Für die 41 Normalpersonen im Alter von 15 - 85 Jahren ergab sich eine lineare, nicht signifikante Beziehung ( $\text{Osm (mosmol/kg H}_2\text{O)} = 285,6 + 0,06 \times \text{Alter (J)}$ );  $r = 0,31$ ) mit der Möglichkeit einer Vorhersage. Danach würde sich eine Osmolalitätszunahme von 287 (20 J.) auf 290 (65 J.) mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$  ergeben, was vorläufig ohne Relevanz bleiben dürfte.

## Osmolalität - Ausblick

Die optimierte Formel zur Berechnung der Osmolalität hat offensichtliche Vorteile:

- 🔥 Die Diagnostik der Osmolalität (mosmol/kg H<sub>2</sub>O) unter Einbau von Wassergehalt und osmotischem Koeffizienten kann die überholte Osmolarität (mosmol/l) ablösen.
- 🔥 Die berechnete Osmolalität kann auf andere Flüssigkeiten mit abweichendem Wassergehalt wie Urin, Dialysat, Liquor und Infusionslösungen übertragen werden.
- 🔥 Am Beispiel der normalen Plasma-Osmolalität von  $289 \pm 3$  mosmol/kg H<sub>2</sub>O wird die nachvollziehbare Übereinstimmung mit dem einzigen Messwert (GPE) belegt.
- 🔥 Die optimal berechnete Osmolalität am Krankenbett (POC) kann den aufwändigen Messwert (GPE) im Labor in den überwiegenden Fällen ersetzen. Daher ist es zu begrüßen, dass Roche Diagnostics alle neuen Geräte mit einer Software ausstatten wird, die die beschriebene Formel zur Osmolalitäts-Berechnung enthält.
- 🔥 Die bisherige Empirie der Berechnung wird abgelöst durch möglichst viele Messwerte der entsprechenden Geräte, zusätzlich zum Säure-Basen-Status werden auch die Größen Glukose und Harnstoff berücksichtigt.
- 🔥 Die für die normale Plasma-Osmolalität aus der Literatur abgeleiteten Normalwerte für Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Lac<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Glu und Urea werden unter Laborbedingungen bestätigt.

Die optimierte Berechnung der Osmolalität ermöglicht die Bearbeitung folgender Fragestellungen:

- 🔥 Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem hyperosmolalen, diabetischen Koma und dem Hirndruck. Diese Frage ist deshalb von großem Interesse, weil man eigentlich bei Hyperglykämie eher eine Hyper-Osmolalität erwarten würde, die für das ZNS im Vergleich zur Hypo-Osmolalität unproblematisch sein sollte.
- 🔥 Gibt es einen Zusammenhang zwischen der so genannten osmolalen Lücke, d.h. Differenz zwischen berechneter und gemessener Osmolalität für den Fall, dass Substanzen (z. B. Alkohol oder Mannit) bei der Messung sehr wohl, nicht aber bei der Berechnung erfasst werden. Dies könnte die Diagnostik des alkoholischen Komats sowie die Mannit-Therapie verbessern, wenn zugleich der Hirndruck gemessen wird.
- 🔥 Darstellung des Zusammenhangs zwischen hypotonen Infusionslösungen und dem Anstieg des intracerebralen Druckes ICP, wie bereits beschrieben ([Zander 2009](#)).
- 🔥 Prospektiver Nachweis eines möglichen Zusammenhangs zwischen Intrahospital-Mortalität und Hypo-Osmolalität (< 280 mosmol/kg H<sub>2</sub>O) von neurochirurgischen Patienten, wie dies retrospektiv bereits bei ~40 % von insgesamt ~5000 neuro-chirurgischen Patienten erfolgt ist (Klein et al., Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care, SNACC, anlässlich des ASA-Meeting San Diego, Oktober 2010, USA).

## Literatur

1. Dorwart WV, Chalmers L  
Comparison of methods for calculating serum osmolality from chemical concentrations, and the prognostic value of such calculations  
Clin Chem. 1975; 21: 190 - 194
2. Geigy Scientific Tables  
In: Physical Chemistry (Lentner C, ed.), Vol 3, Ciba-Geigy, Basel 1984
3. Glasser L, Sternglanz, PD, Combie J, Robinson A  
Serum osmolality and its applicability to drug overdose  
Am J Clin Path 1973; 60: 695 - 699
4. Hendry EB  
Osmolarity of human serum and of chemical solutions of biological importance  
Clin Chem 1961; 7: 156 - 164
5. Hendry EB  
The osmotic pressure and chemical composition of human body fluids  
Clin Chem 1962; 8: 246 - 265
6. Olmstead EG, Roth DA  
The relationship of serum sodium to total serum osmolarity: A method of distinguishing hyponatremic states  
Am J Med Sci 1957; 233: 392 - 399
7. O'Neill PA  
Aging and salt and water balance  
Rev Clin Gerontol 1996; 6: 305 - 313
8. Stevenson RE, Bowyer FP  
Hyperglycemia with hyperosmolal dehydration in nondiabetic infants  
J Pediat. 1970; 77: 818 - 823
9. Weil MH, Michaels S, Klein D  
Measurement of whole blood osmolality Am J Clin Pathol 1982; 77: 447 - 448
10. Zander R  
Flüssigkeitstherapie (2. Aufl.), Bibliomed, Melsungen 2009