

Differentialdiagnostik der Serumhyperosmolalität

Differential diagnosis of serum hyperosmolality

U. Wild¹ · J. Trautmann² · F. Wappler¹ · S. G. Sakka¹

Zusammenfassung

Bei einer Vigilanzminderung unklarer Ursache sollte die Differenzialdiagnose einer Hyperosmolalität in Betracht gezogen werden. Die Serumosmolalität wird berechnet unter Berücksichtigung der Serumkonzentrationen von Natrium, Harnstoff und Glukose. Liegen diese jedoch im Normbereich und wird laborchemisch dennoch eine Hyperosmolalität ermittelt, sollten auch andere Ursachen berücksichtigt werden. Hierzu zählen Stoffwechselstörungen, Intoxikationen oder eine Azidose durch Laktat oder Ketonkörper.

In der vorliegenden Arbeit werden zwei Patienten präsentiert, bei denen zum einen eine Ethanol-Intoxikation und zum anderen eine Hyperosmolalität innerhalb der physiologischen Lücke diagnostiziert wurde. Die Möglichkeiten zur Berechnung der zu erwartenden Osmolalität bei einem bestimmten Alkohol-Spiegel werden dargestellt, ebenso die Kalkulation der zu erwartenden Ethanol-Konzentration im Blut aufgrund der gemessenen Osmolalität. Auffallend ist in beiden Fällen, dass nach Berechnung der Osmolalität unter Berücksichtigung der gemessenen Blut-Alkoholkonzentrationen dennoch eine osmotische Lücke verblieb.

Das Fazit der Arbeit ist, dass bei einer vorhandenen osmotischen Lücke an eine Ethanol-Intoxikation gedacht werden sollte. Darüber hinaus bleibt zu beachten, dass auch nach Berücksichtigung dieser, sowie der physiologischen Lücke, oftmals eine weitere osmotische Lücke verbleiben kann, die u.a. durch andere

Stoffwechselprodukte oder Methanol erklärt werden kann.

Summary

The differential diagnosis of any unconsciousness of unknown cause should include serum hyperosmolality. The serum osmolality is calculated on the basis of sodium, blood urea nitrogen and glucose concentrations. Whenever a hyperosmolality is detected even though the mentioned factors are within the normal range, other causes, e.g. metabolic disorders, intoxications or lactic or ketoacidosis, should be considered.

In this paper we present two patients with a serum hyperosmolality, one of them with ethanol intoxication. We will demonstrate the methods of calculation of the expected osmolality by a defined ethanol concentration. In both patients, after calculation of serum osmolality by the blood ethanol concentration, an osmolal gap still remained.

In conclusion, an osmolal gap could be caused by an ethanol intoxication, whereas a smaller osmolal gap may exist independently and be related to other metabolites or methanol.

Einleitung

Eine Vigilanzminderung unklarer Genese bis hin zum Koma stellt ein häufiges Krankheitsbild in der außer- und innerklinischen Notfallversorgung dar. Wichtige Differenzialdiagnosen sind hierbei neben neurologischen und neurochirurgischen Erkrankungen, wie z.B. einem

- 1 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universität Witten/Herdecke, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Krankenhaus Merheim (Direktor: Prof. Dr. F. Wappler)
- 2 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Leverkusen gGmbH (Direktor: Prof. Dr. G. P. Molter)

Schlüsselwörter

Osmolarität – Osmolalität – Intoxikation – Alkohole

Keywords

Osmolal Concentration – Alcohol Intoxication

Schädel-Hirn-Trauma, nicht-traumatische Ursachen, d.h. Hypoxie, Stoffwechselstörungen und Intoxikationen. In der Ursachenfindung ist oftmals die Labor-diagnostik hilfreich und richtungweisend. In diesem Rahmen stellen Abweichungen der Serumosmolalität eine wichtige Differenzialdiagnostik dar. Wird hierbei eine Hyperosmolalität diagnostiziert, sollte man diese als mögliche Ursache einer Vigilanzminderung in Betracht ziehen. Die Hyperosmolalität kann verschiedene Ursachen haben, die im klinischen Alltag nicht immer unmittelbar auf der Hand liegen. In der vorliegenden Arbeit werden neben der Präsentation von zwei klinischen Fällen von Patienten mit einer Hyperosmolalität und Vigilanzminderung die Grundlagen der Osmolarität bzw. Osmolalität und mögliche Differenzialdiagnosen dargestellt.

Grundlagen

Als Osmolarität bezeichnet man die Konzentration aller gelösten Teilchen in

einem Liter Lösungsmittel, als Osmolalität die Konzentration pro Kilogramm Lösungsmittel. Beide Größen dienen als Maß für den osmotischen Druck. Ist das Lösungsmittel Wasser (Dichte 1 kg/l), so entspricht die Osmolalität der Osmolarität. Plasma besteht zu 93% aus Wasser, somit liegt die Osmolalität des Plasmas etwas über dessen Osmolarität.

Die Plasmaosmolalität (Normwert 280-296 mosmol/kg H₂O) berechnet sich nach folgender Formel:

$$\begin{aligned} \text{Plasmaosmolalität [mosmol/kg H}_2\text{O]} \\ &= 1,86 \times \text{Serumnatrium [mmol/l]} + \\ &\quad \text{Blutzucker [mmol/l]} + \\ &\quad \text{Serum-Harnstoff [mmol/l]} \\ &\text{bzw.} \\ &= 1,86 \times \text{Serumnatrium [mmol/l]} + \\ &\quad \text{Blutzucker [mg/dl]} / 18 + \\ &\quad \text{Serum-Harnstoff [mg/dl]} / 2,8 \end{aligned}$$

Der Faktor 1,86 entsteht durch die Tatsache, dass für jedes Kation (Natrium) auch ein Anion berechnet werden muss (somit

Faktor 2), zusätzlich wird der Wassergehalt von 93% berücksichtigt ist (also $2 \times 0,93 = 1,86$).

Der osmotische Druck ist entscheidend für die Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Intra- und Extrazellularraum. Physiologisch besteht ein isotoner Zustand, d.h. es herrscht die gleiche Osmolalität auf beiden Seiten der trennenden Membran, welche für Wasser und Elektrolyte, nicht aber für Proteine permeabel ist. Der osmotische Druck, der den Wassereinstrom zwischen den beiden Kompartimenten bestimmt, wird vor allem durch die Serum-Glukose und den Serum-Harnstoff beeinflusst. Bei den Elektrolyten spielt das Natrium als mengenmäßig wichtigstes Ion der extrazellulären Flüssigkeit die größte Rolle, danach folgen Chlorid und Bikarbonat sowie weitere Anionen (Säuren, Sulfat, Phosphat, Eiweiße) und Kationen (Kalium, Calcium, Magnesium). Durch Änderungen der Natriumkonzentration kommt es zur Verschiebung von Flüssigkeit

zwischen den Kompartimenten, während Änderungen in der Chlorid-Konzentration durch gegenläufige Änderungen der Bikarbonat-Konzentration ausgeglichen werden können und umgekehrt. Der Einfluss der Kationen außer Natrium auf die Serumosmolalität ist deshalb von geringer Bedeutung, da vor einer Flüssigkeitsverschiebung durch Konzentrationsänderung der Kationen bereits andere Folgen eintreten würden. Insbesondere das Auftreten von Herzrhythmusstörungen (z.B. bei einer Hyperkaliämie) ist hier zu nennen. Aus diesem Grund werden die übrigen Ionen in der oben genannten Gleichung vernachlässigt.

Die Differenz zwischen gemessener und gemäß obiger Gleichung berechneter Osmolalität bezeichnet man als osmotische Lücke:

$$\text{Osmotische Lücke [mosmol/l]} = \text{Berechnete Osmolalität} - \text{gemessene Osmolalität}$$

Sie entsteht durch gemessene, aber in der Gleichung nicht vorhandene osmotisch wirksame Substanzen. Ab einer Differenz von 10 mosmol/kg liegt eine pathologische, sog. erweiterte osmotische Lücke vor. Eine erweiterte osmotische Lücke kann durch eine Laktazidose, Ketoazidose, renale Azidose oder eine Rhabdomyolyse entstehen. Darüber hinaus sind Intoxikationen mit Salicylaten, Ethanol, Methanol oder Ethylenglykol zu berücksichtigen.

Die Messung der Osmolalität bzw. Osmolarität erfolgt mittels der Gefrierpunktsniedrigung (Kryoskopie). Je höher die Osmolalität einer Lösung, desto niedriger liegt deren Gefrierpunkt (1 osmol/kg entspricht einer Gefrierpunktsniedrigung um 1,858°C).

In der Praxis wird hierfür die zu untersuchende Blutprobe mittels eines Peltier-Elements abgekühlt, die Temperatur wird über einen temperaturabhängigen Halbleiterwiderstand, den Thermistor, gemessen. Ist die Probe unterkühlt, wird die Eiskristallbildung ausgelöst, hierbei wird Wärmeenergie freigesetzt. Es liegen während einer Plateauphase bei konstanter Temperatur Lösung und Kristalle vor.

Die Differenz der Plateau-Temperatur zur Temperatur von 0°C (Gefrierpunkt des Wassers) entspricht der Gefrierpunktsniedrigung [1].

Eine erhöhte Serumosmolalität kann metabolisch, ionogen oder toxisch bedingt sein. Neben einer Blutzuckerentgleisung (mit oder ohne Ketoazidose) werden daher im Folgenden die Hypernatriämie, Erhöhung des Serumharnstoffes und (Alkohol-) Vergiftungen besprochen.

Glukose-Stoffwechselstörung

Eine Glukose-Stoffwechselstörung kann sowohl durch eine Ketoazidose als auch durch die Glukose selbst zur Hyperosmolalität führen. Daher werden an dieser Stelle das hyperglykämische (ketoazidotische) und das hyperosmolare Koma beim Diabetes mellitus ausgeführt.

Das ketoazidotische Koma tritt in erster Linie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ I auf. Hierbei kommt es durch das Fehlen von Insulin primär zu einer Hemmung der Glukoseaufnahme in die Zelle, so dass der Ablauf der Glykolyse nur eingeschränkt möglich ist. Pyruvat, als finales Produkt der Glykolyse, wird somit unzureichend synthetisiert, was wiederum Substrat zur Bildung von Oxalacetat ist (anaplerotische Reaktion). Besteht ein Oxalacetat-Mangel, fehlt das Akzeptormolekül für Acetyl-Coenzym A im Citratzyklus. Dessen Ablauf wird somit blockiert.

Darüber hinaus ist Pyruvat auch für die Fettsäuren-Synthese notwendig, welche durch den gehemmten Ablauf der Glykolyse ebenfalls blockiert ist. Es kommt durch das Fehlen von Insulin zur gesteigerten Lipolyse und konsekutiv über die β -Oxidation zur gesteigerten Acetyl-Coenzym A-Produktion.

Somit kommt es letztlich zu einer vermehrten Produktion von Ketonkörpern aus dem Acetyl-Coenzym A.

Die Akkumulation von Ketonkörpern führt zur metabolischen Azidose. Infolge einer osmotischen Diurese entwickelt der Patient zudem eine Hypovolämie.

Das hyperosmolare Koma findet sich bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II. Bei diesem Krankheitsbild ist die

Insulinresistenz der Zellen für eine Hyperglykämie verantwortlich. Es kommt zu mitunter extrem hohen Blutzuckerwerten und damit im Vergleich zum ketoazidotischen Koma zu einer ausgeprägten osmotischen Diurese. Flüssigkeitsdefizite von 5-10 Litern sind im Rahmen dieser Erkrankung möglich. Die zu erwartende Natriumkonzentration nach einer Insulintherapie, in deren Rahmen es zum Flüssigkeitsübertritt in den Intrazellularraum und zur relativen Hypernatriämie kommt, kann anhand von Berechnungsformeln abgeschätzt werden [2,3].

Wenn die stark erhöhte Blutglukosekonzentration zu einer Überschreitung der Nierenschwelle führt, kommt es zu einer ausgeprägten Glukosurie, die eine progrediente Dehydratation mit Elektrolytstörungen zur Folge hat. Es entwickelt sich ein starkes Durstgefühl. Wird der Flüssigkeitsverlust nicht ausgeglichen und schreitet weiter voran, droht eine schwere Dehydratation, ein Volumenmangelschock und ein akutes Nierenversagen. Die osmotische Dehydratation betrifft auch das Gehirn und kann Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma bedingen. Der Flüssigkeitsmangel beträgt im Durchschnitt acht bis zwölf Liter.

Bei der Ketoazidose findet sich oftmals die typische „Kussmaul-Atmung“ zum Ausgleich der Azidose via Hyperventilation, ebenso tritt eine Hyperkaliämie auf (Austausch zwischen extrazellulären H^+ -Ionen und intrazellulären K^+ -Ionen). Hieraus ergibt sich, dass sich die Diagnose über eine Messung des Blutzuckers, des pH-Wertes, der Ketonkörper im Urin sowie der klinischen Zeichen und evtl. bekannter Grunderkrankungen stellen lässt [3,4].

Hypernatriämie

Eine Hypernatriämie stellt eine weitere, bei Intensivpatienten häufig vorkommende Ursache für eine Hyperosmolalität dar. Hypernatriämien finden sich bei 2-9% der Intensivpatienten [5]. Eine Hypernatriämie mit einem Serumnatrium >150 mmol/l ist bei Intensivpatienten mit einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate verbunden – auch nach Bereinigung anderer Faktoren, wie Alter, Komorbidität

ten, APACHE-II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) und Aufnahmegrund auf die Intensivstation [5,6]. Zugrundeliegend ist vielfach eine Hypovolämie, die insbesondere durch renale Flüssigkeitsverluste, z.B. durch Diuretika oder eine verminderte ADH-Wirkung (ADH = antidiuretisches Hormon) am Sammelrohr der Niere ausgelöst wird. Diese kommt z.B. bei einer Hyperkalzämie oder Hypokaliämie sowie durch Einnahme diverser Medikamente vor. Auch ein zentraler Diabetes insipidus (inadäquate ADH-Produktion) führt zu einer vermehrten Diurese und somit zur Hybernatriämie. Ein extrarenaler Flüssigkeitsverlust kommt bei sehr starkem Erbrechen, Diarrhoen oder übermäßigem Schwitzen vor. Durch Zufuhr von Natrium-haltigen Infusionslösungen kann es ebenfalls zur Hybernatriämie kommen. Weitere Ursachen beinhalten die Gabe von Kortikoiden und eine vermehrte Freisetzung von Natrium im Rahmen einer Rhabdomyolyse [7].

Serumharnstoff

Harnstoff ist das Endprodukt des Eiweiß- und Aminosäuren-Stoffwechsels und wird fast ausschließlich in hepatischen Mitochondrien produziert und renal ausgeschieden. Die physiologische Harnstoff-Konzentration im Serum beträgt 20-50 mg/dl. Eine Erhöhung des Serumharnstoffes kann multiple Ursachen haben (z.B. eine vermehrte Eiweiß-Zufuhr, gastrointestinale Blutungen, einen vermehrten Katabolismus bei Infektionen) oder durch Einnahme von Glukokortikoiden oder Tetrazyklinen bedingt sein. Bei einer Niereninsuffizienz von mehr als 50% kann die Ausscheidung vermindert sein und somit auch eine erhöhte Harnstoffkonzentration im Blut vorliegen [8]. Es kommt dabei kurzfristig zu einem Anstieg der Serumosmolalität. Aufgrund der freien Diffusion von Harnstoff über die Zellmembran kommt es längerfristig zu einem Konzentrationsausgleich im Intra- und Extrazellularraum und somit zum Ausgleich des osmotischen Drucks.

Weitere Differenzialdiagnosen

Der Nachweis von Intoxikationen gestaltet sich zum Teil schwierig, vor allem wenn der Ethanolspiegel sowie das Drogen-Screening negativ ausfallen und sich fremdanamnestisch keine Hinweise auf eine Medikamenten- oder Rauschgift-Einnahme ergeben.

Ethanol kann ab einem Blutalkoholspiegel von 3‰ zur Bewusstlosigkeit führen. Ethanol ist der in den Genussmitteln vorkommende Alkohol. Der Abbau erfolgt zu über 90% durch die Alkohol-Dehydrogenasen zu Acetaldehyd, welches wiederum durch die Aldehyd-Dehydrogenasen zu Acetat abgebaut wird. Ein geringer Anteil wird auch durch Monooxygenasen (Cytochrom P450) abgebaut und renal ausgeschieden. Ein noch kleinerer Teil wird an Glukuron- und Schwefelsäure gebunden und ebenfalls renal ausgeschieden. Ebenso wie Harnstoff diffundiert Ethanol frei über die Zellmembran, auch hier hat also eine

erhöhte Konzentration nur kurzzeitig einen Einfluss auf den osmotischen Druckgradienten zwischen Extra- und Intrazellularraum.

Im Gegensatz dazu wird Methanol (vorkommend in nicht korrekt destillierten Spirituosen) durch die Alkoholdehydrogenasen zu Formaldehyd und weiter über die Aldehyd-Dehydrogenasen zu Ameisensäure abgebaut. Diese kann über den Urin nur sehr langsam ausgeschieden werden und wirkt daher toxisch. Es kommt zu einer metabolischen Azidose und zu Sehstörungen bis hin zur Erblindung.

Ethylenglykol wird als Frost- und Korrosionsschutz- sowie Reinigungsmittel eingesetzt. Es wird durch die Alkoholdehydrogenase zu Glycolaldehyd verstoffwechselt und weiter durch die Aldehyd-Dehydrogenase zu Glycolsäure. Diese wird metabolisiert zu Ameisensäure, Oxalat, Glycin und 4-Ketovaleriansäure. Bei einer Intoxikation kommt es durch die Glycolsäure zu einer ausgeprägten metabolischen Azidose (pH <7,1), das Oxalat wirkt nephrotoxisch [9].

Zu beachten ist, dass es bei der Aufnahme aller drei Alkohole primär zu den gleichen Symptomen kommen kann, z.B. Ataxie, Schwindel, Cephalgien und Übelkeit. Zudem kommt es bei den verschiedenen Alkoholen zu einer unterschiedlichen Erhöhung der Serumosmolalität.

Bekannt sind die Umrechnungsfaktoren für die verschiedenen Alkohole gemäß deren Molekulargewichten (Tab. 1) [10]. Möchte man die Ethanolkonzentration in g/l in die gebräuchlichere Einheit Promille (Gramm pro Kilogramm Vollblut) umrechnen, benötigt man das spezifische Gewicht von Serum (1,026 kg/l) und den Wasserverteilungskoeffizienten von Se-

rum [1,2]. Die entsprechende Formel zur Umrechnung lautet [11]:

$$\text{Blut-Ethanol in Promille} = \frac{\text{Serum-Ethanol [g/l]} \cdot 1,026}{1,2}$$

Demnach entsprechen 10 mg/dl Ethanol (Wasserverteilungskoeffizient und Serumdichte berücksichtigt) einem Blutethanolspiegel von 0,0812‰. Eine Erhöhung des Alkoholspiegels um 1‰ würde somit einer Erhöhung der Serumosmolalität um 25,85 mosmol/l entsprechen (1‰ / 0,0812‰ = 12,315 und 12,315 * 10 mg/dl = 0,12315 g/l). In der Literatur differieren die Umrechnungsformeln für die Erhöhung der Serumosmolalität je Promille Ethanol zwischen 22 und 30 mosmol/l (gemäß Smithline & Gardner [10] erhöht sich die Serumosmolalität um 25,85 mosmol/l je Promille, Tab. 1).

Diverse Autoren haben sich mit der Frage beschäftigt, ob über die osmotische Lücke eine Berechnung der Alkoholkonzentration im Blut möglich ist [12,13].

Im Jahre 1986 haben Geller et al. eine Arbeit veröffentlicht, in der sie eine vereinfachte Formel vorgestellt haben, die über die osmotische Lücke die Berechnung der Ethanol-Konzentration erlaubt [14]:

$$\text{Ethanol [mmol/l]} = \frac{\text{osmotische Lücke [mosmol/kg]} \cdot 0,83}{1}$$

Therapie der Hyperosmolalität

Die Therapie der Hyperosmolalität besteht in der Beseitigung der auslösenden Störung. Beim Vorliegen einer Hyperglykämie sollten zunächst ein Ausgleich der Hypovolämie und eine Behebung der Elektrolytstörungen stattfinden. Die Gabe von Insulin sollte sehr vorsichtig erfolgen,

da es bei zu rascher Substitution durch den Austausch von H⁺-Ionen und K⁺-Ionen zu einer Hypokaliämie kommen kann [3,4].

Bei einer Hypernatriämie kann diese durch Gabe von halbisotonen oder Glukose-5%-Lösungen behoben werden, ggf. auch durch Gabe von Diuretika. Empfohlen wird bei einer Hypernatriämie eine Senkung um maximal 8 mmol/l in 24 Stunden [7].

Harnstoff gehört zu den harnpflichtigen Substanzen. Besteht eine erhöhte Serum-Harnstoff-Konzentration (z.B. im Rahmen einer Niereninsuffizienz oder vermehrter Eiweißzufuhr) kommt es zur Diffusion in den Intrazellularraum und in der Folge zum Wassereinstrom in die Zellen. Dies kann zu einem Hirn- oder Lungenödem führen. Weitere Folgen der Urämie können eine Perikarditis, Übelkeit und Erbrechen sein. Die Urämie als Folge einer terminalen Niereninsuffizienz kann durch eine Nierenersatztherapie beseitigt werden.

Im Falle einer Ethanol-Intoxikation wird je nach Schweregrad und neurologischen Ausfällen eine Überwachung auf der Intensivstation mit regelmäßigen Kontrollen des neurologischen Status und Sicherung der Atemwege empfohlen. Die Therapie erfolgt symptomatisch. Eine bestehende Hypovolämie sollte korrigiert werden, ebenso Elektrolytstörungen, eine eventuell bestehende Hypoglykämie und Störungen des Säure-Basen-Haushalts. Ab einer Blutalkoholkonzentration von 6‰ sollte die Durchführung einer Hämodialyse in Betracht gezogen werden.

Eine Methanol-Intoxikation kann durch Gabe von Ethanol 10% therapiert werden, da Ethanol eine wesentlich höhere Affinität zur Alkoholdehydrogenase hat. Auch die Gabe von Fomepizol, einem Inhibitor der Alkoholdehydrogenase, ist möglich. Die Hämodialyse wird eingesetzt, vor allem wenn eine potenziell letale Dosis eingenommen wurde [15].

Fall 1

Ein 39-jähriger Mann war alkoholisiert als Fahrradfahrer gestürzt und dabei mit dem Kopf gegen einen Betonpfeiler geprallt.

Tabelle 1

Erhöhung der Serumosmolalität der verschiedenen Alkoholverbindungen [10].

Alkohol	Molekulargewicht [Dalton]	Erhöhung der Serumosmolalität je 10 mg/dl Serumalkoholkonzentration (und je Promille)
Ethanol	46,07	2,12 mosmol/l (25,85 mosmol/l je Promille)
Methanol	32,04	3,09 mosmol/l (37,68 mosmol/l je Promille)
Ethylenglykol	62,07	1,60 mosmol/l (19,51 mosmol/l je Promille)

Bei Eintreffen des Notarztes betrug der Glasgow-Coma-Score (GCS) 15 Punkte. Er war kreislaufstabil, die Pupillen waren eng und beidseits lichtreagibel. Ein fokal neurologisches Defizit lag nicht vor. Während der Versorgung durch den Rettungsdienst bestand eine kurze

Phase der Somnolenz, zudem wurde ein fokaler Krampfanfall beschrieben. Der Patient gab Kopfschmerzen und Übelkeit an. Es lagen mehrere Prellmarken und Schürfwunden im Gesicht vor, ansonsten fanden sich keine weiteren Hinweise auf innere oder äußere Verletzungen.

Nach Eintreffen im Schockraum folgte der klinische „Polytrauma-Check“, der keine Hinweise auf Verletzung der Extremitäten oder der inneren Organe erbrachte. Der Blutdruck betrug 100/50 mmHg, die Herzfrequenz 70/min. Es erfolgte eine CT des Schädels und der Halswirbelsäule, wo sich keine knöchernen Verletzungen oder Hinweise auf eine intrakranielle Blutung nachweisen ließen. Daraufhin wurde der Patient mit der Diagnose eines Schädelhirntraumas Grad I zur weiteren Beobachtung auf die Intensivstation verlegt. Der neurologische Status war zu diesem Zeitpunkt unauffällig, es bestanden noch leichte Kopfschmerzen, aber keine Übelkeit mehr. Der Patient war wach und voll orientiert. Die initialen Laborwerte (Tab. 2) zeigten ein weitgehend unauffälliges Blutbild und normwertige Gerinnungsparameter. Auffallend war in erster Linie die deutlich erhöhte Serumosmolalität mit 348 mosmol/kg; Natrium, Glukose und Harnstoff waren normwertig. Der Blutalkoholspiegel lag zum Zeitpunkt der ersten Laboranalyse bei 2,0‰. Der pH-Wert war normwertig mit 7,37, der Basenexzess betrug -1,1 mmol/l, das Standardbikarbonat 23,2 mmol/l, der pCO₂ (venöses Blut) 42 mmHg. Der Nachweis von Ketonkörpern im Urin war schwach positiv. Der Patient wurde über Nacht auf der Intensivstation überwacht, der neurologische Status blieb unauffällig. Am Folgetag wurde erneut die Osmolalität bestimmt, welche sich mit 286 mosmol/kg normalisiert hatte. Es erfolgte daraufhin die Verlegung auf die Normalstation, von wo aus der Patient später beschwerdefrei entlassen werden konnte.

Tabelle 2

Laborwerte Fall 1 im zeitlichen Verlauf.

	Aufnahmetag	Folgetag	Referenzbereich	Einheit
Leukozyten	7,2	6,0	4,0-9,0	1/nl
Hämoglobin	14,8	13,9	13,5-18	g/dl
Thrombozyten	272	258	150-400	1/nl
CK	224	n.u.	<174	U/l
Kreatinin	0,78	0,80	0,55-1,1	mg/dl
Harnstoff	25	28	20-50	mg/dl
Natrium	142	138	135-150	mmol/l
Kalium	3,87	n.u.	3,5-4,7	mmol/l
LDH	234	n.u.	<248	U/l
Albumin	4,7	n.u.	4,0-5,2	g/dl
Glukose	77	78	70-110	mg/dl
Osmolalität	348	286	280-296	mosmol/kg
Ethanol	2,0	0,0	0,0	‰
Laktat	2,4	n.u.	0,5-2,2	mmol/l

CK = Kreatinkinase, LDH = Laktatdehydrogenase, n.u. = nicht untersucht.

Tabelle 3

Laborwerte Fall 2 im zeitlichen Verlauf.

	Aufnahmetag	Erster Folgetag	Zweiter Folgetag	Referenzbereich	Einheit
Leukozyten	5,4	4,6	3,2	4,0-9,0	1/nl
Hämoglobin	15,6	14,8	14,0	13,5-18	g/dl
Thrombozyten	95	66	51	150-400	1/nl
CK	902	517	230	<174	U/l
CK-MB	40	26	n.u.	<24	U/l
Kreatinin	0,75	0,76	0,69	0,55-1,1	mg/dl
Harnstoff	15	15	24	20-50	mg/dl
Natrium	142	142	136	135-150	mmol/l
Kalium	3,3	3,7	3,5	3,5-4,7	mmol/l
LDH	464	426	n.u.	<248	U/l
Albumin	3,6	3,5	n.u.	4,0-5,2	g/dl
Glukose	114	77	75	70-110	mg/dl
Osmolalität	366	313	281	280-296	mosmol/kg
Ethanol	2,5	0,8			‰

CK = Kreatinkinase, LDH = Laktatdehydrogenase, n.u. = nicht untersucht.

Fall 2

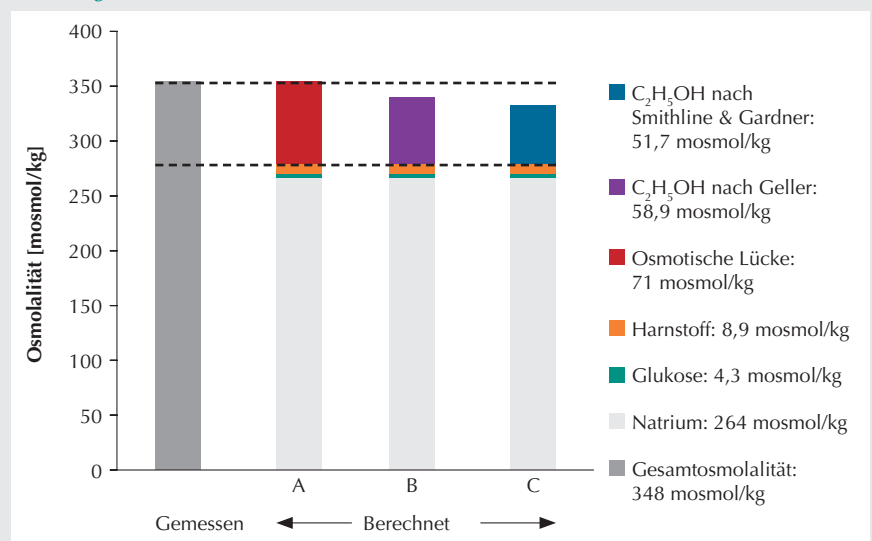
Ein 38-jähriger chronischer Alkoholiker war auf dem Weg zur Vorstellung in der Suchtambulanz, um sich dort einem Alkoholentzug zu unterziehen. In unmittelbarer Nähe der Psychiatrie wurde er auf dem Bürgersteig liegend vorgefunden. Er war zu diesem Zeitpunkt somnolent, aber erweckbar. Der initiale GCS betrug 12, der Blutdruck lag bei 110/60 mmHg, die Herzfrequenz bei 65/min. Mit dem RTW wurde der Patient in die internistische Ambulanz eingeliefert. Er berichtete, vor

zwei Tagen mit einer Flasche auf den Kopf geschlagen worden zu sein, seither habe er Cephalgien und eine Kopfplatzwunde. In der initialen klinischen Untersuchung fiel eine Anisokorie rechts, größer links auf, sodass eine Computertomographie des Schädels erfolgte. Hier fiel eine globale Hirnatrophie sowie eine Prellmarke occipital auf. Eine intrakranielle Blutung wurde ausgeschlossen. Der Patient wurde kreislaufstabil und ohne fokales neurologisches Defizit auf die Intensivstation aufgenommen. In der Labordiagnostik (Tab. 3) imponierten eine Osmolalität von 366 mosmol/kg und ein Blutalkoholspiegel von 2,5‰. Das Serum-Natrium war normwertig, Harnstoff und Glukose lagen nur gering außerhalb des Referenzbereichs. Der pH-Wert lag mit 7,42 im Normbereich, der Basenexzess bei 5,6 mmol/l, das Standard-Bikarbonat bei 28,7 mmol/l, der pCO₂-Wert (arterielles Blut) bei 48 mmHg; das Serumlaktat wurde nicht bestimmt. Im weiteren Verlauf nahm die Vigilanz zu, der Patient zeigte sich kooperativ, eine beginnende Alkoholentzugssymptomatik wurde mit Clonidin behandelt, die Pupillenstörung war fortbestehend. Am Folgetag betrug der Alkoholspiegel 0,8‰, die Osmolalität 313 mosmol/kg. Nach spontaner Normalisierung des Alkoholspiegels und der Serumosmolalität erfolgte die Verlegung auf die Normalstation.

Diskussion

Eine erhöhte Serumosmolalität tritt vielfach im Rahmen metabolischer Veränderungen bei Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder einer Hypernatriämie auf. In den beiden hier vorgestellten Fällen waren alle diese drei Faktoren nicht von entscheidender Relevanz, es lag eine Alkoholintoxikation vor. Im ersten Fall besteht eine nach oben genannter Formel – das heißt unter Verwendung der Natrium-, Glukose- und Harnstoffkonzentration – berechnete Serumosmolalität von 277 mosmol/kg; somit beträgt die zur gemessenen Osmolalität von 348 mosmol/kg relevante osmotische Lücke 71 mosmol/kg (Abb. 1, Säule A). Die berechnete Osmolalität kann aufgrund des einbezogenen Faktors 1,86 der Osmolarität gleichgesetzt werden.

Abbildung 1



Gesamtosmolalität, osmotische Lücke und errechnete Osmolalität bei dem vorhandenen Blut-Ethanolspiegel in Fall 1.

- A:** Darstellung der berechneten Osmolalität und der osmotischen Lücke (zur Erinnerung: Berechnete minus gemessene Osmolalität).
- B:** Darstellung der berechneten Osmolalität und der Osmolalität des Blut-Ethanolspiegels nach Geller (zur Erinnerung: Ethanol-Konzentration im Serum entspricht der osmotischen Lücke multipliziert mit 0,83).
- C:** Darstellung der berechneten Osmolalität und der Osmolalität des Blut-Ethanolspiegels nach Smithline und Gardner (zur Erinnerung: je Promille Serumethanol wird die Osmolarität um 25,85 mosmol/l erhöht).

Legt man die Formel nach Geller et al. zugrunde, so ergibt sich bei der vorhandenen osmotischen Lücke eine berechnete Blut-Ethanolkonzentration von 71 mosmol/kg \times 0,83 = 58,93 mmol/l. Damit erhöht sich nach Addition der Alkohol-bedingten Osmolarität nach Geller et al. die berechnete Serumosmolalität auf rund 336 mosmol/l (Abb. 1, Säule B). Berücksichtigt man den tatsächlich gemessenen Blutethanolspiegel von 2‰, erhöht sich die berechnete Serumosmolalität nach der Formel nach Smithline und Gardner auf $25,85 \times 2$ mosmol/l, also um 51,7 mosmol/l auf rund 329 mosmol/l (Abb. 1, Säule C).

Sowohl nach der Korrektur der errechneten Serumosmolalität von 277 mosmol/kg um die Alkohol-bedingte Erhöhung der Osmolarität nach Geller et al. bzw. Smithline und Gardner beträgt die Differenz zur tatsächlichen Osmolarität 12 mosmol/l bzw. 19 mosmol/l. Abzüglich der physiologischen osmotischen

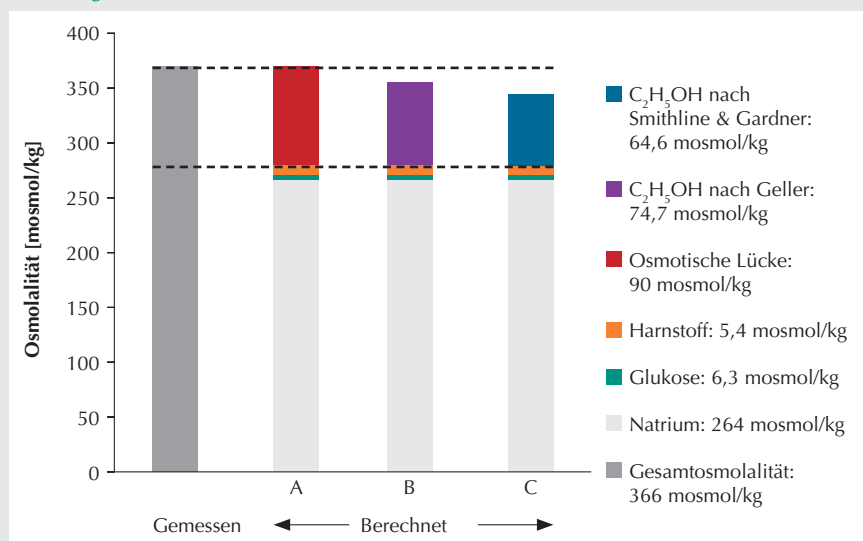
Lücke von 10 mosmol/l, verbleiben 2 bzw. 9 mosmol/l einer osmotischen Restlücke.

Im zweiten Fall beträgt die berechnete Serumosmolalität 276 mosmol/kg, die gemessene 366 mosmol/kg. Es besteht somit eine relevante osmotische Lücke von 90 mosmol/kg (Abb. 2, Säule A).

Gemäß der Formel nach Geller et al. errechnet sich eine Ethanolkonzentration von 90 mosmol/kg \times 0,83 = 74,70 mmol/l und damit eine Erhöhung der berechneten Serumosmolalität auf rund 351 mosmol/kg (Abb. 2, Säule B).

Bei einem tatsächlich gemessenen Alkoholspiegel von 2,5‰ (entsprechend 308 mg/dl) erhöht sich die berechnete Osmolarität nach der Formel von Smithline und Gardner um $25,85 \times 2,5$ mosmol/l, also um 64,63 mosmol/l auf rund 341 mosmol/l (Abb. 2, Säule C). Es verbleibt also auch hier eine Differenz zur gemessenen Osmolarität, und zwar von 25 bzw. 15 mosmol/l. Zieht man hiervon noch

Abbildung 2



Gesamtosmolalität, osmotische Lücke und errechnete Osmolalität bei dem vorhandenen Blut-Ethanolspiegel in Fall 2.

- A:** Darstellung der berechneten Osmolalität und der osmotischen Lücke (zur Erinnerung: Berechnete minus gemessene Osmolalität).
- B:** Darstellung der berechneten Osmolalität und der Osmolalität des Blut-Ethanolspiegels nach Geller (zur Erinnerung: Ethanol-Konzentration im Serum entspricht der osmotischen Lücke multipliziert mit 0,83).
- C:** Darstellung der berechneten Osmolalität und der Osmolalität des Blut-Ethanolspiegels nach Smithline und Gardner (zur Erinnerung: je Promille Serumethanol wird die Osmolarität um 25,85 mosmol/l erhöht).

die physiologische osmotische Lücke von 10 mosmol/l ab, verbleiben noch 15 bzw. 5 mosmol/l an einer osmotischen Restlücke.

In beiden Fällen stellt sich die Frage, wodurch diese Differenz im Sinne einer osmotischen Restlücke zustande gekommen sein könnte. Eine Möglichkeit ist, dass parallel zur gemessenen Ethanol-Konzentration im Blut auch Methanol vorhanden war, welches zwar durch Destillation von Spirituosen deutlich minimiert, aber nicht vollkommen eliminiert wird und in der Labordiagnostik nicht gemessen wurde. Bei einer (wie im zweiten Fall bestehenden) Differenz von 15 mosmol/l müsste der nach Smithline und Gardner berechnete Methanol-Spiegel im Blut bei etwa 48 mg/dl gelegen haben. Da ab einer Konzentration von 50 mg/dl aber mit schwersten Vergiftungserscheinungen bis hin zum Tod zu rechnen ist, lässt sich die vorhandene Differenz der Osmolalität eher nicht komplett durch

eine Methanol-Ingestion erklären. Im ersten Fall würde die berechnete Blut-Methanol-Konzentration bei etwa 29 mg/dl liegen. Auch hier hätten demnach schon Vergiftungserscheinungen und eine metabolische Azidose vorliegen müssen. Somit müssen andere Faktoren die Abweichung der berechneten zur realen Osmolalität mit beeinflussen.

Im ersten Fall lag der pH-Wert im Normbereich (ebenso das Standard-Bikarbonat und der Basenexzess), sodass eine schwere metabolische Azidose, wie sie bei einer Ketoazidose, einer Laktazidose oder nach Einnahme von Salicylaten zu erwarten wäre, ausgeschlossen werden kann. Zudem wurde das Laktat bestimmt und lag mit 2,4 mmol/l nur geringgradig oberhalb des Referenzbereichs.

Im zweiten Fall bestand bei normwertigem pH-Wert eine kompensierte metabolische Alkalose, jedoch keine metabolische Azidose, auch hier lässt sich die osmotische Differenz also nicht über das

Vorhandensein saurer Stoffwechselprodukte erklären, wobei die Untersuchung auf Ketonkörper im Urin ein leichtgradig positives Ergebnis erbrachte.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in beiden Fällen zwar ein großer Teil der osmotischen Differenz durch den Ethanol-Konsum zu erklären ist, die noch verbleibende Differenz aber vermutlich durch das Zusammenspiel der oben aufgeführten übrigen Faktoren (z.B. Ketonkörper, Laktat, Methanol), die die Osmolalität beeinflussen, bedingt ist.

Insgesamt muss kritisch angemerkt werden, dass in beiden präsentierten Fallbeispielen die neurologischen Symptome allein auf die Ethanol-Intoxikation zurückzuführen sind, die Erhöhung der Serumosmolalität hatte keine klinische Auswirkung auf den neurologischen Status der Patienten und die Bestimmung der Osmolalität somit keinen Einfluss auf die weitere Therapie. Es soll jedoch darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Feststellung einer erhöhten Serumosmolalität bei Patienten mit unklarer Vigilanzminderung zur Diagnosefindung erheblich beitragen kann, insbesondere bei unauffälligem Ethanolspiegel.

Schlussfolgerung

Eine Hyperosmolalität als Diagnose bei vigilanzgeminderten oder koma-tösen Patienten sollte zunächst mittels der oben genannten Formel aus den Hauptfaktoren Natrium, Glukose und Harnstoff berechnet werden. Ergibt sich hierbei eine erweiterte osmotische Differenz, sollte in jedem Fall eine Alkohol-Intoxikation bedacht werden. Hierbei kann mittels in Studien evaluierter Formeln berechnet werden, wie hoch die zu erwartende Osmolalität bei einem bestimmten Alkoholgehalt im Blut liegt und umgekehrt welche Alkoholkonzentration bei einer bestimmten osmotischen Lücke zu erwarten ist.

Literatur

1. Dörner K: Osmometrie. In: Dörner K. Klinische Chemie und Hämatologie. Stuttgart: Thieme 2006:78-79

2. Bartoli E, Sainaghi PP, Bergamasco L, Castello L: Hyperosmolar coma due to exclusive glucose accumulation: recognition and computations. *Nephrology* 2009;14:338-44
3. Hensen J: Diabetic coma. Management of diabetic ketoacidosis and nonketotic hyperosmolar coma. *Internist* 2003;44:1260-74
4. Sölch G, Abendroth K: Hyperosmolar non-ketoacidotic diabetic coma. Clinical aspects, pathogenesis and report of 2 cases. *Z Gesamte Inn Med* 1971;26: 124-27
5. Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, Metnitz PG: Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 2010;36:304-311
6. O'Donoghue SD, Dulhunty JM, Bandeshe HK, Senthuran S, Gowardman JR: Acquired hypernatraemia is an independent predictor of mortality in critically ill patients. *Anaesthesia* 2009;64:514-20
7. Lichtwarck-Aschoff M, Dietrich B, Breitschaft D: Dysnatriämien bei Intensivpatienten. *Anaesthesist* 2009;58:543-46
8. Hosten AO: BUN and Creatinine. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW. *Clinical Methods, the history, physical and laboratory examinations*. London: Butterworths 1990:874-78
9. Henderson WR, Brubacher J: Methanol and ethylene glycol poisoning: a case study and review of current literature. *CJEM* 2002;4:34-40
10. Smithline N, Gardner KD Jr: Gaps-anionic and osmolal. *JAMA* 1976;236:1594-97
11. Buddecke E, Fischer M: Beispiele für klinisch-chemische Untersuchungen akuter Vergiftungen. In: Buddecke E, Fischer M. *Pathophysiologie, Pathobiochemie, Klinische Chemie*. Berlin: De Gruyter 1992:523-24
12. Bhagat CI, Beilby JP, Garcia-Webb P, Dusci LJ: Errors in estimating ethanol concentration in plasma by using the "osmolal gap". *Clin Chem* 1985;31:647-48
13. Pappas AA, Gadsden Jr RH, Gadsden Sr RH, Groves WE: Computerized calculation of osmolality and its automatic comparison with observed serum ethanol concentration. *Am J Clin Pathol* 1982;77:449-51
14. Geller RJ, Spyker DA, Herold DA, Bruns DE: Serum osmolal gap and ethanol concentration: a simple and accurate formula. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986;24:77-84
15. Sauer O: Intoxikationen: Drogennotfälle. In: Weilemann CS, Lorenz J, Voigtländer T. *Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin*. Heidelberg: Springer 2007:370-75.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.
Samir G. Sakka, DEAA, EDIC



Klinikum der Universität Witten-Herdecke
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln, Deutschland
Tel.: 0221 8907-3863 · Fax: 0221 8907-8666
E-Mail: SakkaS@kliniken-koeln.de