

Kommentar zur Arbeit:

Differentialdiagnostik der Serumhyperosmolarität

U. Wild · J. Trautmann · F. Wappler · S. G. Sakka

(Anästh Intensivmed 2013;54:274-283)

R. Zander · W. Lang · S. G. Sakka

In dieser Arbeit wird der Versuch unternommen, einen Zusammenhang zwischen der osmolalen Lücke (hier osmotische Lücke genannt) und der Ethanol-Konzentration zweier Patienten herzustellen [10].

Die osmolale Lücke (OL) ist definiert als Differenz zwischen der gemessenen abzüglich der berechneten Osmolarität (nicht umgekehrt), sie wird in mosmol/kg H₂O angegeben. Beispiel für einen Patienten mit einer Ethanol-Intoxikation: Die gemessene Osmolarität beträgt 338 und die berechnete nur 288 mosmol/kg H₂O (Plasma-Normalwert), die OL beträgt demnach 50 mosmol/kg H₂O. Die Ursache für diese OL besteht darin, dass Ethanol bei der Messung automatisch miterfasst wird, nicht aber bei der Berechnung, weil die Ethanol-Konzentration unbekannt ist.

Die Messung der Osmolarität in mosmol/kg H₂O erfolgt heute routinemäßig über die Gefrierpunkts-Depression (GPD, Kryoskopie) (die GPD liefert nicht die Osmolarität).

Zufällig ist die aus der Zusammensetzung des Plasmas (Serum) berechnete Osmolarität (mosmol/l) identisch mit der gemessenen Osmolarität (mosmol/kg H₂O) [11], die Aussage, dass die Osmolarität des Plasmas etwas über deren Osmolarität liegt, trifft daher nicht zu. Diese Zusammenhänge werden in Physioklin ausführlich besprochen [11]. Der Normalwert der Plasma-Osmolarität kann heute mit 288 ± 5 mosmol/kg H₂O angenommen werden [12].

Die hier [10] und in vielen anderen Publikationen verwandte Formel zur Berechnung der Osmolarität ist wie weitere 35 geprüfte Formeln der von Zander entwickelten Formel mehr oder weniger deutlich unterlegen, wie in einer Publikation aus dem Jahr 2013 demonstriert wurde [2].

Damit ist klar, dass zur Entwicklung der OL nicht nur eine möglichst präzise Messung der Osmolarität erforderlich ist, sondern auch eine möglichst exakte Berechnung.

In die Berechnung gemäß der neuen Formel gehen ein: die Konzentrationen in mmol/l, der Wassergehalt des Plasmas und die jeweiligen osmotischen Koeffizienten.

Zusammengefasst lautet die optimierte Formel für die Plasma-Osmolarität:

$$\text{Osm (mosmol/kg H}_2\text{O)} = (\text{Na} + \text{K} + \text{Cl} + \text{Lact} + \text{Glukose} + \text{Urea} + \text{HCO}_3^* + 6,5) \times 0,985$$

(* gemeint ist das aktuelle Bikarbonat, wie es vom POC-Gerät üblicherweise aus aktuellem pH und pCO₂ berechnet wird).

Wendet man diese Formel auf die beiden dargestellten Fälle am Aufnahmetag an (Tab. 2 und 3) [10], nachdem man die Glukose- und Harnstoff-Konzentrationen von mg/dl mit dem Faktor 18 bzw. 6 in mmol/l umgerechnet und die fehlenden Angaben durch Normalwerte ersetzt hat (in rot), dann erhält man:

Für Fall 1:

$$\text{Osm} = (142 + 3,9 + 103 + 2,4 + 4,3 + 4,2 + 23,8^* + 6,5) \times 0,985 = 285,7 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O} \text{ (* aus den Messwerten pH 7,37 und pCO}_2 \text{ 42 mmHg berechnet).}$$

Für Fall 2:

$$\text{Osm} = (142 + 3,3 + 103 + 1,5 + 6,3 + 2,5 + 30,5^* + 6,5) \times 0,985 = 291,2 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O} \text{ (* aus den Messwerten pH 7,42 und pCO}_2 \text{ 48 mmHg berechnet).}$$

Beide Werte liegen exakt im Normalwertbereich von 283 bis 293 mosmol/kg H₂O.

Die hier angegebenen Werte [10] liegen – erwartungsgemäß – mit 277 bzw. 276 mosmol/kg H₂O deutlich darunter; erwartungsgemäß, weil die benutzte Formel nur die Konzentrationen von Natrium, Glukose und Harnstoff berücksichtigt.

Fazit 1: Im Gegensatz zu den hier publizierten Daten [10] weisen beide Patienten normale berechnete Osmolaritätswerte auf.

Wird mit der optimal berechneten Osmolarität für den Aufnahmetag (Tab. 2 und 3) [10] die OL ermittelt, dann ergibt dies:

Für Fall 1:

$$\text{OL} = 348 - 286 = 62 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O}$$

Für Fall 2:

$$\text{OL} = 366 - 291 = 75 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O}$$

Fazit 2: Mit einer optimal berechneten Osmolarität werden Werte für die osmolale Lücke erhalten, die sich erwartungsgemäß von den hier [10] publizierten Daten unterscheiden.

Diese OL soll nun den gemessenen Ethanol-Konzentrationen zugeordnet werden.

Die Messung der Ethanol-Konzentration erfolgt grundsätzlich im Serum (Plasma) und wird dort in g/l angegeben, eine kaum übliche Umrechnung in ‰ (g/kg) könnte mit der Dichte von Plasma (1,026 g/ml) erfolgen. Soll der Plasma-Messwert in g/l in den Blutwert ‰ (g/kg) umgerechnet werden, erfolgt dies mit einem empirischen Faktor, der die Dichte des Blutes, den Hämatokrit und die Ethanol-Verteilung zwischen Plasma (viel Ethanol) und Erythrozyten (wenig Ethanol) berücksichtigt.

Dieser Faktor wird gemäß einer Empfehlung der DFG in der Rechtsmedizin verwendet [4]: Serum- bzw. Plasma-Ethanol (g/L) = Vollblut-Ethanol g/kg (= ‰) x 1,20.

Wenn hier [10] durchgehend vom Blut-Alkohol-Spiegel (‰) gesprochen wird, wurde dieser wie auch beschrieben (S. 278) – gemäß einer anderslautenden Empfehlung – durch Division mit $1,20 \times 1,026 = 1,23$ erhalten. Damit sind die angegebenen Blut-Alkohol-Werte [10] um 2,6% (Faktor 1,026) zu niedrig.

Um den für die weitere Betrachtung notwendigen Plasmawert zu erhalten, jetzt in g/l Plasma, muss der publizierte Blut-Alkohol-Spiegel (‰) wieder mit dem – „anderen“ – Faktor $1,20 \times 1,026 = 1,23$ multipliziert werden.

Damit dieser Wert in g/kg H₂O erhalten wird, muss er mit dem Wassergehalt des Plasmas von 94% (0,94 g/ml) korrigiert (dividiert) werden, d.h. der Wert wird etwas größer, weil das Bezugsvolumen kleiner ist.

Um schließlich diesen Wert in mmol/l zu erhalten, muss mit dem Molekulargewicht von Ethanol (46 g/mol) umgerechnet werden ($\times 1000 / 46$).

Fasst man alle Faktoren zusammen, dann erhält man für die Umrechnung vom „anders“ berechneten Blut-Ethanol-Wert (‰) in die Ethanol-Konzentration im Plasma (mmol/l) einen Faktor von $1,23 \times 1000 / 0,94 \times 46 = 28,5$.

Damit beträgt für den Aufnahmetag (Tab. 2 und 3) [10] die Ethanol-Konzentration im Plasma:

Für Fall 1:

$$2,0 \text{ ‰} \times 28,5 = 57,0 \text{ mmol/kg H}_2\text{O}$$

Für Fall 2:

$$2,5 \text{ ‰} \times 28,5 = 71,3 \text{ mmol/kg H}_2\text{O}$$

Achtung:

Die Umrechnung von richtig berechnetem Blut-Ethanol-Wert (‰) in die Ethanol-Konzentration im Plasma (mmol/kg H₂O) erfolgt mit einem Faktor von $1,20 \times 1000 / 0,94 \times 46 = 27,8$.

Fazit 3: Die hier [10] angegebenen Blut-Ethanol-Werte sind infolge einer „anderen“ Umrechnung aus dem gemessenen Plasmawert um 2,6% zu niedrig.

Die Umrechnung von mmol in mosmol ist nur mit den sogenannten osmotischen Koeffizienten möglich. Darunter versteht man die osmotische Wirkung der einzelnen Substanzen.

In der o.g. Gleichung für die Berechnung der Osmolalität wurde ein allgemein anerkannter Faktor von 0,926 für NaCl verwandt, d.h. die osmotische Wirkung beträgt nur 92,6% der Molalität. Dieser Faktor kann problemlos auf andere Substanzen übertragen werden (z.B. K oder HCO₃). Für Glukose beträgt er 1,013.

Ohne Erwähnung der Bezeichnung „osmotischer Koeffizient“ wird die Bestimmung der osmotischen Wirkung von Ethanol in zahlreichen Publikationen beschrieben.

Bei diesen Publikationen gibt es zwei Vorgehensweisen:

Einmal wird versucht, einen Zusammenhang zwischen der OL und der gemessenen Ethanol-Konzentration herzustellen. Da in allen Fällen die nicht optimale Berechnungsformel verwandt wurde, nur die Konzentrationen von Natrium, Glukose und Harnstoff wurden berücksichtigt, oder Modifikationen davon, wurden sie hier zur Ermittlung des osmotischen Koeffizienten nicht verwandt, auch wenn sie im Ergebnis einen realistischen Wert gezeigt haben [1,3,5,7].

Zum anderen wird ein Zusammenhang zwischen einer quantitativ zu-

gesetzten Menge Ethanol und der anschließenden Änderung der gemessenen Plasma-Osmolalität hergestellt. Da die Auswertung gewisse Schwierigkeiten bereitet, werden die Arbeiten etwas ausführlicher beschrieben.

Robinson et al. 1971 [9]

Nach Einstellung quantitativer Ethanol-Konzentrationen im Plasma wurden die Ergebnisse in Abbildung 3 dargestellt. Die grafische Auswertung erfolgte in maximaler Vergrößerung (ETH 200 mmol/l = mosmol/l = 212,8 mosmol/kg H₂O (Wassergehalt 94 %) entsprechen einer OL von 229 / 230 mosmol/kg H₂O). Damit beträgt der osmotische Koeffizient = 1,08.

Lund et al. 1983 [6]

Grafische Auswertung von Abbildung 1 in maximaler Vergrößerung, höchster Wert der linearen Beziehung (ETH 971 mg% = 9,71 g/l = 10,3 g/kg H₂O (Wassergehalt 94 %) = 224 mosmol/kg H₂O (Molekulargewicht 46). Aus der Grafik 224 mosmol/kg H₂O = OL 267 mosmol/kg H₂O. Damit beträgt der osmotische Koeffizient = 1,19.

Pursell et al. 2001 [8]

Im 2. Teil werden dem Plasma definierte Mengen von Ethanol zugesetzt, Fig. 1 zeigt eine sehr gute lineare Beziehung, allerdings wird hier auch wieder die OL aufgetragen. Da diese Beziehung durch den Nullpunkt verläuft (genau genommen -0,3 mosmol/kg H₂O), kann man die angegebene Geradengleichung verwenden: 500 mg/dl entspricht danach OL 135,2 mosmol/kg H₂O.

500 mg/dl = 5 g/l = 5,32 g/kg H₂O (Wassergehalt 94 %) = 115,6 mosmol/kg H₂O (Molekulargewicht 46). 115,6 mosmol/kg H₂O = OL 135,2 mosmol/kg H₂O.

Damit beträgt der osmotische Koeffizient = 1,17. Allerdings wird im Abstract ein Wert von 1,20 und unter Results ein Wert von 1,16 angegeben.

Fazit 4: Der osmotische Koeffizient von Ethanol wird vorläufig mit 1,15 angegeben, erhalten als Mittelwert von drei Publikationen. Damit beträgt der Umrechnungsfaktor von

„anders“ berechnetem Ethanol im Blut (‰) in die osmolale Lücke im Plasma (mosmol/kg H₂O) 32,8 (28,5 x 1,15) und liegt damit fast ein Drittel über dem hier [10] angegebenen Literaturwert von 25,9.

Achtung:

Für die korrekt berechnete Blut-Ethanol-Konzentration lautet der Umrechnungsfaktor: Blut-Ethanol (‰) x 32,0 (27,8 x 1,15) = osmolale Lücke (mosmol/kg H₂O).

Die bemerkenswerte Tatsache, dass der osmotische Koeffizient von Ethanol deutlich größer als 1,0 ist, könnte – spekulativ – auf die Wirkung des Ethanols im lipoprotein- und lipidhaltigen Plasma zurückzuführen sein.

Verwendet man diesen Faktor zur Vorhersage der OL, dann gilt für die „anders“ (in rot) bzw. korrekt (in blau) berechneten Blut-Ethanol-Werte:

Für Fall 1:

$2,0 ‰ \times 32,8 = 65,6$ statt $62,0$ mosmol/kg H₂O,

$2,05 ‰ \times 32,0 = 65,6$ statt $62,0$ mosmol/kg H₂O, also 5,8 % über der OL (Messung - Rechnung)

Für Fall 2:

$2,5 ‰ \times 32,8 = 82,0$ statt $75,0$ mosmol/kg H₂O,

$2,565 ‰ \times 32,0 = 82,0$ statt $75,0$ mosmol/kg H₂O, also 9,6 % über der OL (Messung - Rechnung).

Fazit 5: Die für Ethanol vorhergesagten Werte der osmolalen Lücke liegen 6-10% über den aus Messung und richtiger Berechnung erhaltenen Werten. Es gibt daher keinen Grund zur der Annahme, dass neben Ethanol weitere Substanzen zur OL der beiden Patienten beigetragen hätten [10]. Entsprechende Spekulationen in Abbildung 1 und 2 [10] sind daher gegenstandslos.

Generelles Fazit:

Wird die osmolale Lücke des Plasmas bzw. Serums (mosmol/kg H₂O) aus der Differenz von gemessener minus richtig berechneter Osmolalität ermittelt, kann daraus mit klinisch ausreichender Genauigkeit ein Zusammenhang zum Ethanol-Gehalt des Plasmas und damit des Blutes (‰) hergestellt werden.

Zur Umrechnung von Blut-Ethanol (‰) in die osmolale Lücke des Plasmas gilt: Blut-Ethanol (‰) x 32,0 = osmolale Lücke im Plasma (mosmol/kg H₂O).

Anmerkung des Erstautors

Dieser Kommentar ist Ausdruck einer richtig verstandenen Fehlerkultur, weil ein Autor (S. G. Sakka) der ursprünglichen Arbeit zugleich als Co-Autor des korrigierenden Kommentars fungiert. Dieses Kompliment gilt auch der Schriftleitung der A & I.

Literatur

1. 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
2. Fazekas AS, Funk GC, Klobassa DS, Rütger H, Ziegler I, Zander R, Semmelrock HJ: Evaluation of 36 formulas for calculating plasma osmolality. *Intensive Care Med* 2013;39:302-8
http://www.physioklin.de/fileadmin/user_upload/literatur/F/Fazekas-et-al_-2013.pdf
3. 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
4. Gibitz HJ, Schütz H: Für die DFG bearbeitet: Bestimmung von Ethanol im Serum – Durchführung und Interpretation im klinisch-chemischen Laboratorium. Mitteilung XX der Senatskommission für klinisch-toxikologische Analytik, VCH Verlagsgesellschaft GmbH, Weinheim; 1993
5. Khajuria A, Krahn J: Osmolality revisited – deriving and validating the best formula for calculated osmolality. *Clin Biochem* 2005;38:514-49
6. Lund ME, Banner W, Finley PR, Burnham L, Dye JA: Effect of alcohols and selected solvents on serum osmolality measurements. *J Toxicol Clin Toxicol* 1983;20:115-32
7. 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
8. Purcell RA, Pudek M, Brubacher J, Abu-Laban RG: Derivation and validation of a formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolal gap. *Ann Emerg Med* 2001;38:653-59
9. Robinson AG, Loeb JN: Ethanol ingestion – commonest cause of elevated plasma osmolality? *N Engl J Med* 1971; 284:1253-55
10. Wild U, Trautmann J, Wappler F, Sakka SG: Differentialdiagnostik der Serumhyperosmolalität. *Anästhesiologie* 2013;54:274-83
11. Zander R: Optimale Berechnung der Osmolalität. *Physioklin* 2011. <http://www.physioklin.de/physiopoc/saeure-basen-sauerstoff-elektrolyt-status/optimale-berechnung-der-osmolalitaet.html>
12. Zander R: Normalwert der Plasma-Osmolalität. *Physioklin* 2013. <http://www.physioklin.de/physiotonus/osmotischer-druck/normalwert-der-plasma-osmolalitaet.html>

Korrespondenz-
adresse

**Prof. Dr. med.
Rolf Zander**

Physioklin
Am Fort Gonsenheim 51a
55122 Mainz, Deutschland
Tel.: 06131 9719097
Fax: 06131 9719197
E-Mail: zander@physioklin.de
Internet: www.physioklin.de