

Anhang

Osmolalität – Theorie vs. klinische Praxis

Osmoregulation

KK Ziel der Osmoregulation ist es, osmotische Gradienten über Zellmembranen zu verhindern, da es ansonsten zum Schwellen oder Schrumpfen von Zellen kommt. Schwellung von Hirnzelle führt zum Hirnödem, und Schrumpfen kann zum Abreißen von Blutgefäßen im Schädel führen und damit zu intrakraniellen Blutungen. Beide lebensgefährliche Zustände müssen vermieden werden.

Vor diesem Hintergrund der Osmolalität und Tonizität (s.u.) von Körperflüssigkeiten, können nun Effekte von dem Körper zugeführten Flüssigkeiten – sei es oral oder parenteral - beurteilt werden. Wenn wichtige physiologische Regulationsmechanismen der Osmolalität kompromittiert sind, kann es zur Hyponatriämie (Wasserüberschuss) mit lebensgefährlichen Konsequenzen kommen. Bei Infusionslösungen ist in diesem Zusammenhang folgendes zu bedenken: hat eine Infusionslösung den gleichen osmotischen Druck wie das Zellinnere, ist sie iso-osmotisch und erzeugt damit keine hydrostatische Druckdifferenz an der nur für Wasser durchlässigen (näherungsweise semipermeablen) Zellmembran. Somit kommt es zu keiner Wasser-Diffusion – weder in noch aus der Zelle. **KK**

Tonizität

Mit der Bezeichnung Tonizität wird das funktionelle Verhalten beschrieben, d. h., ob eine Zelle in einer Lösung durch Wasseraufnahme anschwillt oder durch Wasserabgabe schrumpft. Eine Lösung ist isoton, wenn in sie eingebrachte Zellen weder schrumpfen noch schwellen. Isoosmotisch und isoton werden synonym verwendet, d. h., eine isotone Lösung ist mit 288 mosmol/kg H₂O isoosmotisch wie das Blutplasma sowie alle Körperzellen.

Will man die Osmolalität mit der Tonizität vergleichen, kann man die Erythrozyten in vitro als biologische Osmometer einsetzen. Die sogenannte physiologische 0,9 %ige NaCl-Lösung ist mit 286 mosmol/kg H₂O (308 mosmol/l) gemessen am Plasmawert von 288 mosmol/kg H₂O minimal hypoton.

Bringt man Erythrozyten in diese Lösung mit ihrer minimalen Osmolalitätsdifferenz ein, kann man diese an der Abnahme der MCHC (mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration) gerade noch ablesen, weil das MCV (mittleres korpuskuläres Volumen) in Relation zur cHb zunimmt (cHb/Hct). Dazu muss sowohl die cHb sehr genau bestimmt werden (gravimetrische Hb-Bestimmung) als auch der Hct (Mikro-Hämatokrit-Zentrifuge, mehrfach zentrifugieren, Ablesen mit Lupe). Der Quotient cHb/Hct ergibt die Abnahme des MCHC und wird hier als Zunahme des MCV angegeben. Das Ergebnis ergibt einen Wert von $101 \pm 0,9 \%$ ($n = 25$). Offensichtlich reagieren die Erythrozyten auf eine minimale äußere Osmolalitäts-Senkung mit einer minimalen, gerade noch messbaren Volumenzunahme. Damit ist belegt, dass die Angabe der Osmolalität in mosmol/kg H₂O geeignet ist, die Tonizität zu beschreiben.

Damit ist auch belegt,

dass der Normalwert der Plasma-Osmolalität mit 288 mosmol/kg H₂O richtig ist.

Effektive und ineffektive Osmole

KK Auch wenn die Osmolalität in der extra- und intrazellulären Flüssigkeit gleich ist, sind die Teilchen, die zur Osmolalität im jeweiligen Kompartiment beitragen, unterschiedlich. Das dominierende Osmol intrazellulär ist Kalium und extrazellulär Natrium. Sog. effektive Osmole werden von ineffektiven (harmlos bezüglich Tonizität) unterschieden. Diese Unterscheidung ist wichtig, denn nur effektive Osmole besitzen die Fähigkeit, einen osmotischen Gradienten aufzubauen und somit zur Tonizität einer Lösung, wie z.B. extrazelluläre Flüssigkeit inklusive Plasma beizutragen. Hier ist ein klinisch relevantes Beispiel: Harnstoff steigt bei Nierenversagen an und erhöht die Osmolalität. Da sich der extrem leicht diffundierende Harnstoff auf beiden Seiten der Zellmembran verteilt, trägt er zwar zur Plasma-Osmolalität, aber nicht zur Tonizität bei. Aus diesem Grund ist Harnstoff bezüglich des Aufbaus eines osmotischen Gradienten ein ineffektives Osmol. **KK**

Osmolalität

In der Medizin wird der osmotische Druck einer Flüssigkeit mit der Osmolalität charakterisiert, angegeben in mosmol/kg H₂O.

Das hat folgenden Grund (Zitat 2015):

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 (l ≈ kg H₂O) – gleich sind. Tatsächlich wurde durch Messung experimentell belegt, dass die Osmolalität aller Körperflüssigkeiten einschließlich Erythrozyten in keinem Falle eine Abweichung von mehr als 1 mosmol/kg H₂O vom Plasmawert aufweist (288 mosmol/kg H₂O). Hat eine Lösung den gleichen osmotischen Druck wie das Zellinnere, ist sie isosmotisch und erzeugt an der nur für Wasser durchlässigen (näherungsweise semipermeablen) Zellmembran keine Wasser-Diffusion – weder hinein noch hinaus – und damit keine hydrostatische Druckdifferenz.

<https://www.physioklin.de/physiotonus/osmotischer-druck/isotonie.html>

Messung vs. Berechnung der Plasma-Osmolalität (mosmol/kg H₂O)

Da der osmotische Druck nicht als hydrostatische Druckänderung gemessen werden kann (Anlage osmotischer Druck), wird zur Charakterisierung des osmotischen Druckes die Osmolalität (mosmol/kg H₂O) verwendet, üblicherweise über die Gefrierpunkts-Depression (GPD) gemessen, die der Osmolalität direkt proportional ist.

Für Spezialisten:

Zur Kalibration eines Gerätes zur GPD wird üblicherweise eine NaCl-Lösung mit 300 mosmol/kg H₂O verwendet. Diese enthält 9,463 g NaCl in 1000 g H₂O und berechnet sich wie folgt: 58,443 g NaCl (MW) entsprechen theoretisch 2.000 mosmol und mit einem osmotischen Koeffizienten von 0,9264 dann 1.852,8 mosmol, somit 300 mosmol/kg H₂O dann 9,463 g NaCl in 1.000 g H₂O. Für praktische Zwecke wird ein osmotischer Koeffizient für NaCl von 0,926 verwendet. Ersatzweise kann auch eine Lösung mit 0,9 % NaCl verwendet werden, die eine Osmolarität von 308 mosmol/l hat, und dann mit einem osmotischen Koeffizienten von 0,9264 und einem Wassergehalt von 99,7 % eine Osmolalität von 286 mosmol/kg H₂O besitzt.

Dieser Wert kann auch rechnerisch ersetzt werden.

Normalwert der Plasma-Osmolalität – Berechnung versus Messung

In einer experimentellen Untersuchung zur optimalen Berechnung der Osmolalität wurde geprüft (Fazekas et al. 2013), ob diese

- den Messwert Osmolalität besser wiedergibt als die seit 1958 publizierten 35 Formeln,
- der Normalwert der Plasma-Osmolalität an 41 Normalpersonen korrekt ist und
- die Plasma-Osmolalität die sog. Tonizität, also den osmotischen Druck, trifft.

Dazu wurde 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 Details finden sich hier zur [optimalen Berechnung der Osmolalität](#).

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: Na⁺, K⁺, Cl⁻, Glu, Lac⁻, Urea, HCO₃⁻ (aktuelles HCO₃⁻ aus pH und pCO₂ berechnet).

Die erhobenen Messwerte stimmten sehr gut mit den vorgegebenen Literatur-Werten und mit deutlich geringerer Streuung (SD) als vorgegeben überein.

Der gemessene und der berechnete Normalwert der Osmolalität zeigen eine sehr gute Übereinstimmung, sowohl den Mittelwert als auch die Streuung (SD) betreffend (s. Bild).

Normalwert Plasma-Osmolalität (mosmol/kg H ₂ O)		
Messwert Literatur (n = 181)	288	± 5 (1,7 %)
Messwert (2012) (n = 41)	288,8	± 3,4
Berechneter Wert (2012) (n = 41)	288,7	± 2,9
Berechnung (BGA)		
$(Na + K + Cl + Lact + Gluk + Urea + HCO_3 + 6,5) \times 0,985$		
Fazekas et al.: Evaluation of 36 formulas for calculating plasma osmolality. Intensive Care Med 2012		
Osmolarität (mosmol/l) gemäß Zusammensetzung	291	

- Die Formel für die Osmolarität (mosmol/l) lautet:
 $[Na (142) + K (4,5) + \text{konst. Calcium/Magnesium (2,0)} + Cl (103) + HCO_3 (24) + Lact (1,5) + \text{konst. Phosphat/Sulfat/org. Säuren/Proteinat (4,5)} + Glukose (5,0) + Urea (5,0)]$
 $= 291,5 \text{ mosmol/l} \times 0,926 \text{ (osmot. Koeffizient)} = 270 \text{ (genau 269,9) mosmol/l.}$
- Die Formel für die Osmolalität (mosmol/kg H₂O) lautet:
 $\text{Osmolarität} / 0,94 \text{ (Wassergehalt)} = 287,1 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O.}$
- Will man direkt die Osmolalität (mosmol/kg H₂O) berechnen, fasst man die beiden Faktoren, osmot. Koeffizient und Wassergehalt natürlich zusammen, also $\times 0,985$.
- Damit lautet die optimierte Formel für die Plasma-Osmolalität (mosmol/kg H₂O):
 $\text{Osm (mosmol/kg H}_2\text{O)} = (Na + K + Cl + Lact + Glukose + Urea + HCO_3^* + 6,5) \times 0,985.$

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 pCO₂ berechnet wird.

Fazit

Zufällig ist – nur im Falle von Plasma – die Osmolarität (mosmol/l) praktisch identisch mit der Osmolalität (mosmol/kg H₂O), egal ob gemessen oder berechnet. Dies liegt daran, dass der Wassergehalt (0,94) den osmotischen Koeffizienten von NaCl (0,926) praktisch gerade ausgleicht. Dies gilt aber nicht für wässrige Lösungen mit einem Wassergehalt von fast 100 %.

Klinische Praxis zur Berechnung der Osmolalität (mosmol/kg H₂O)

KK Auch wenn das Zentrallabor den Messwert für die Plasma-Osmolalität in mosmol/kg H₂O liefert, wenden Kliniker zur Berechnung der Plasma-Osmolalität eine vereinfachte Formel an. Dieser Wert ist einfach handhabbar und bei der Aufarbeitung von Kranken hilfreich. Das muss alles auch nachts um 3 Uhr in der vollen Notaufnahme funktionieren.

Die Formel für die errechnete Plasma-Osmolalität lautet (alles in mmol/l):

$2 \times \text{Na} + \text{Harnstoff} + \text{Glukose}$.

Natrium ist das Hauptanion (Osmol) im Blutplasma, und die Kationen mit geringer Konzentration wie Kalium, Magnesium oder Kalzium werden hier vernachlässigt. Da nach dem Elektroneutralitätsgesetz die Summe der Kationen und Anionen gleich sein muss, wird der Natrium Wert einfach verdoppelt, ohne die einzelnen Anionen zu bestimmen und in die Kalkulation einfließen zu lassen. Hieraus ergibt sich eine berechnete Plasma-Osmolalität von 290 mosmol/kg H₂O ($2 \times 140 + 5 + 5$).

Der Natrium-Normalwert wird hier mit 140 mmol/l angenommen.

Die im Blutplasma vorkommenden Proteine und Lipide reduzieren die wässrige Phase, so dass in 1 Liter Plasma nur etwa 0,93 Liter Wasser enthalten sind. **KK**

Sogenannte osmotische Lücke

KK Eine osmotische bzw. osmolale Lücke, also eine Differenz zwischen errechneter und gemessener Serum-Osmolalität, beträgt im Normalfall 0 mosmol/kg H₂O. Hier ist die Berechnung ($2 \times 140 + 5 + 5$) als eine Näherung klinisch sehr hilfreich, um eine osmolale Lücke aufzudecken. Besteht eine solche, muss nach dem Osmol gefahndet werden, welches hierfür verantwortlich ist. Dies ist ein hilfreiches klinisches Werkzeug, um z.B. Intoxikationen mit Äthanol, aber auch mit anderen kleinen Alkoholen wie Äthylenglykol, Bestandteil von Frostschutzmitteln, zu diagnostizieren. Frostschutzmittel werden immer wieder als Alkoholersatz oder akzidentiell eingenommen und führen zu lebensbedrohlichen Zuständen. **KK**

Allerdings gibt es hier nach Rasouli (2016) eine Problematik bezüglich der richtigen Berechnung: Das Konzept der besten Gleichung zur Berechnung der Osmolalität bedeutet, dass sie bei der Messung die geringste Differenz aufweist. Wenn eine solche Gleichung zur Berechnung der Osmolalität verwendet wird, sollte der Normalwert der Osmolalitätslücke gegen Null gehen. Der normale Bereich der Osmolalitätslücke wurde auf der Grundlage der Chalmer-Dawart-Gleichung aber falsch angegeben. Der Autor empfiehlt dringend, die einfachere Gleichung von Worthley et al. (1987) als die beste Gleichung zur Berechnung der Serumosmolalität zu verwenden.

Die Normalbereiche der Osmolalitätslücke müssen auf 0 ± 2 mosmol/l (mosmol/kg H₂O) korrigiert werden.

Physioklin 2013: Tatsächlich ist die Osmolalitäts-Bestimmung ein sehr empfindlicher Messwert zur Kontrolle einer Alkohol- (ETOH-) Intoxikation: Bereits eine Blut-ETOH-Konzentration von 1 ‰ verursacht eine osmolale Lücke im Plasma von 32,0 mosmol/kg H₂O, d. h., der Messwert der Osmolalität liegt um 32,0 mosmol/kg H₂O über dem berechneten Wert.

<https://www.physioklin.de/physiotonus/osmotischer-druck/osmolale-luecke-und-ethanol.html>

Literatur

Fazekas AS, Funk GC, Klobassa DS, Rütther H, Ziegler I, Zander R, Semmelrock HJ:
Evaluation of 36 formulas for calculating plasma osmolality
Intensive Care Med 2013; 39: 302-308

Rasouli M:
Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach.
Clin Biochem 2016; 49: 936-941

Worthley LI, Guerin M, Pain RW:
For calculating osmolality, the simplest formula is the best.
Anaesth Intensive Care 1987; 5:199 - 202