

De osmolaliteitsmeting op de Osmo Station (Menarini):

Van het kastje naar de muur....

A.P. van Rossum en C.M. Cobbaert

Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium
Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

W.H.A de Jong en L.J. van Pelt

Algemene Hematologie en Chemie
Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

De Osmo Station OM-6050



Methode: USC* methode (vriespuntsverlaging)

** USC is short for "Ultra Supercooling", a measurement method which adopts a unique technology aimed at assessing osmotic pressure. This technique has been developed by ARKRAY in order to rapidly lower the temperature to freezing point.*

Meting van vriespuntdepressie (ΔT_f) :

$$\text{mOsmol/kg} = \Delta T_f / k_f$$

k_f = vriespuntconstante van water

- **Osmolaliteit = $\Phi \cdot n \cdot M = \text{mOsmol/kg H}_2\text{O}$**

Φ : osmotische coëfficiënt

n : aantal gedissocieerde deeltjes

M : molaliteit in mol/kg H_2O

- **Osmolariteit = mOsmol/L *solution***

-Klinische toepassingen:

Serum: *e.g.* **osmol gap** (toxinen) en non-ketotische hyperglykemie, (SIADH)

Urine: *e.g.* inschatten concentratievermogen van de nier bij een dorstproef (diabetes insipidus)

Osmolaliteitsgap=

Gemeten serum osmolaliteit – berekende serum osmolaliteit

(Berekende osmolaliteit = $2 \times [\text{natrium}] + [\text{glucose}] + [\text{ureum}]$)

Normale osmolgap = ~ 10 mOsmol/kg

Klinische toepassingen:

e.g. methanol, ethanol en ethyleenglycol intoxicaties

Het probleem in serum

	Uzelf	Ref.	Cons.	V.C.	Meth.	App.
A	322		334	2,4%	334	329
B	295		307	1,7%	307	301
C	278		280	1,5%	280	278
D	313		326	1,4%	326	320
E	278		290	1,9%	290	285
F	279		289	1,6%	289	284
Totaal	293		304	1,7%	304	299
Precisie	0,20%			1,2%		
Aantal	6		514		514	40
Uitb.	1		34		34	1

Regressielijn: $Y = +0,962 * X$

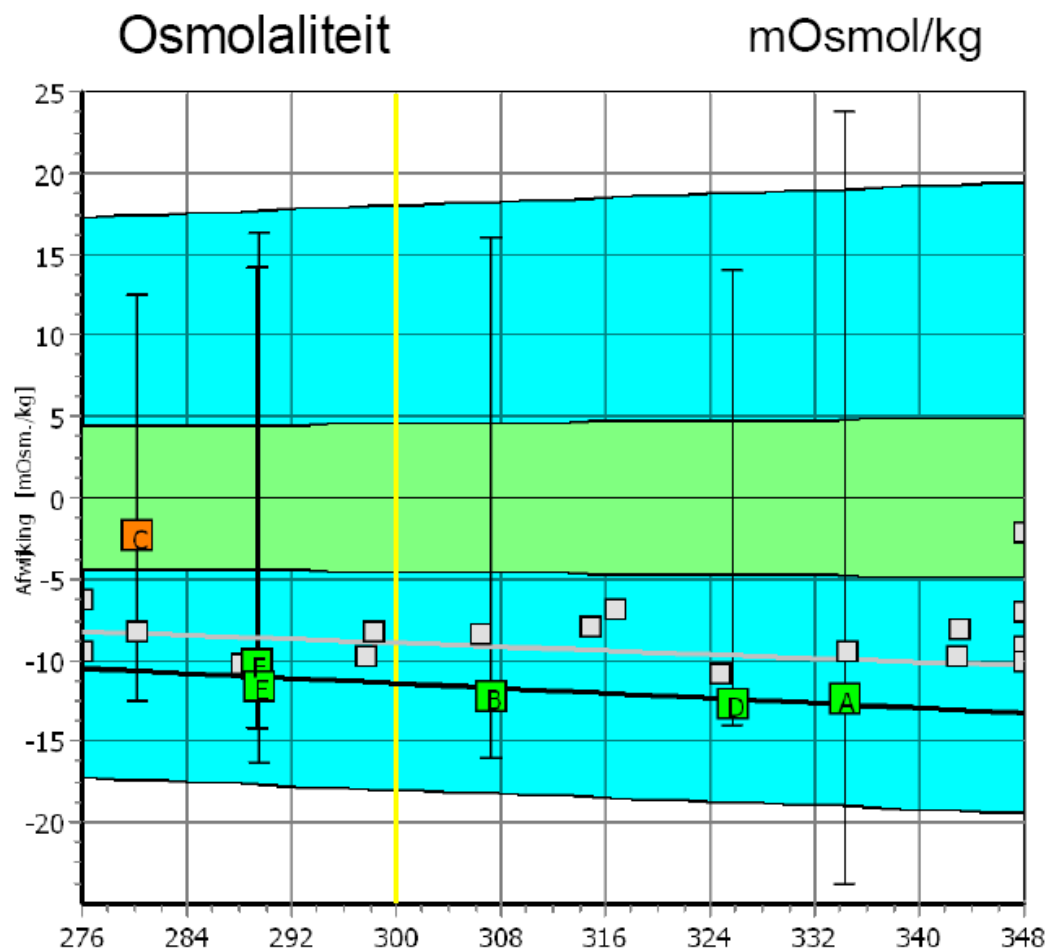
Statistiek geldig voor uw

Methode: Osmometer vriespuntsverlaging

-groep: Vriespunt

Apparaat: Osmostation

Uitgebreidere statistiek kunt u opvragen via QBase



Afwijking van ongeveer 10 mOsmol/kg

Het probleem in urine?

Vervolgacties

	Uzelf	Ref.	Cons.	V.C.	Meth.	App.
A	349		344	1,3%	344	346
B	548		540	1,3%	540	544
C	296		299	1,3%	299	300
D	961		972	1,0%	972	977
E	496		498	1,1%	499	502
F	724		677	1,2%	678	681
Totaal	553		555	1,1%	555	558
Precisie	1,3%			0,8%		
Aantal	6		492		458	35
Uitb.	1		36		36	2

Regressielijn: $Y = +0,996 * X$

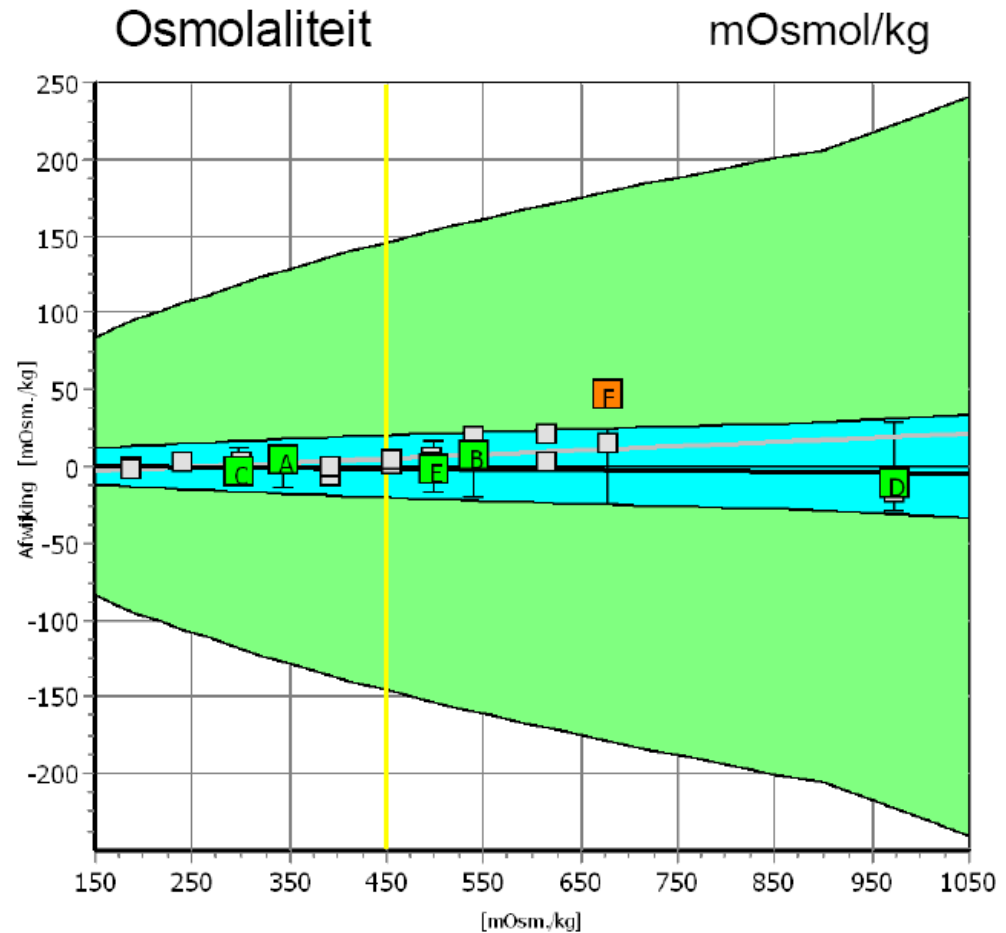
Statistiek geldig voor uw

Methode: Osmometer vriespuntsverlaging

-groep: Overall

Apparaat: Osmostation

Uitgebreidere statistiek kunt u opvragen via QBase



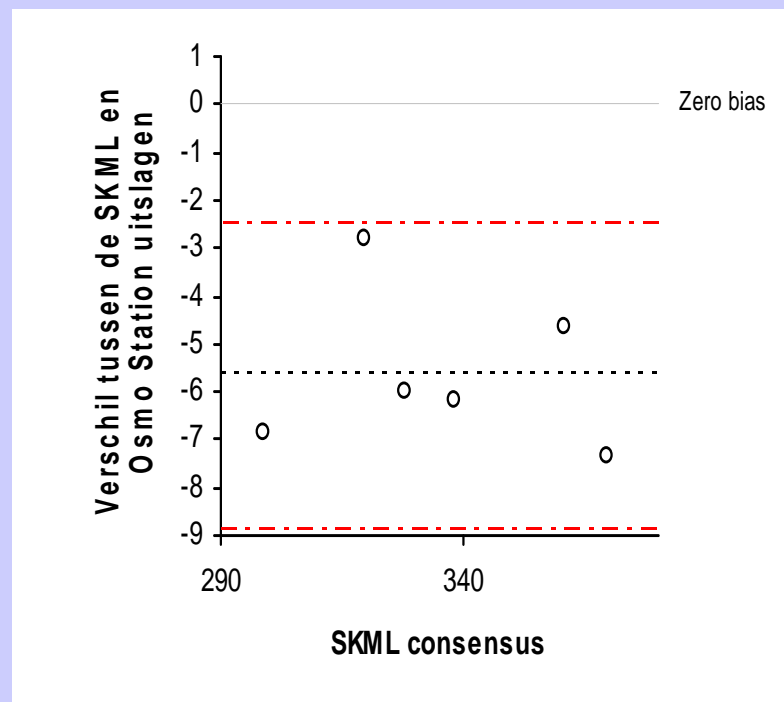
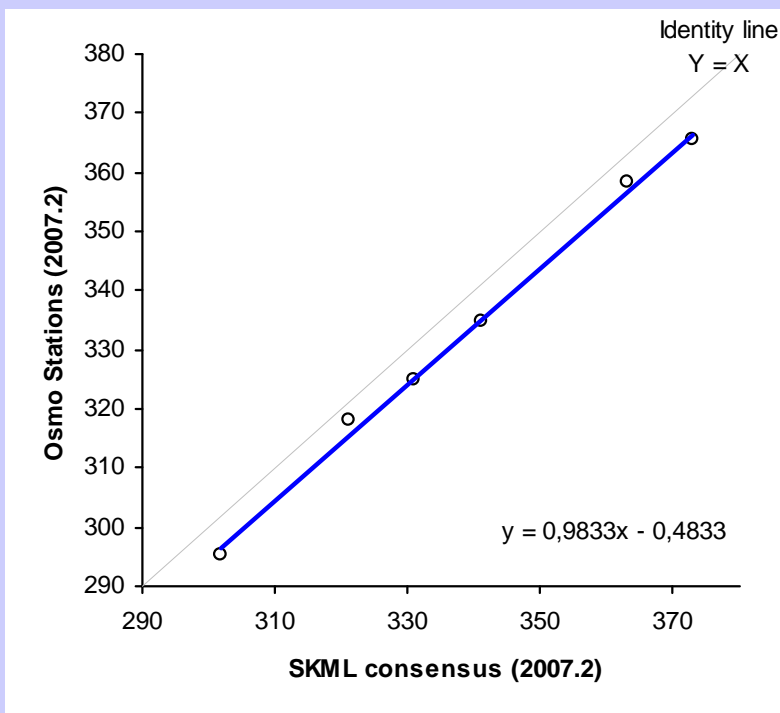
Probleem alleen aantoonbaar in serum en niet in urine
 (in urine eerder ietsjes verhoogd (~2mOsmol/kg)

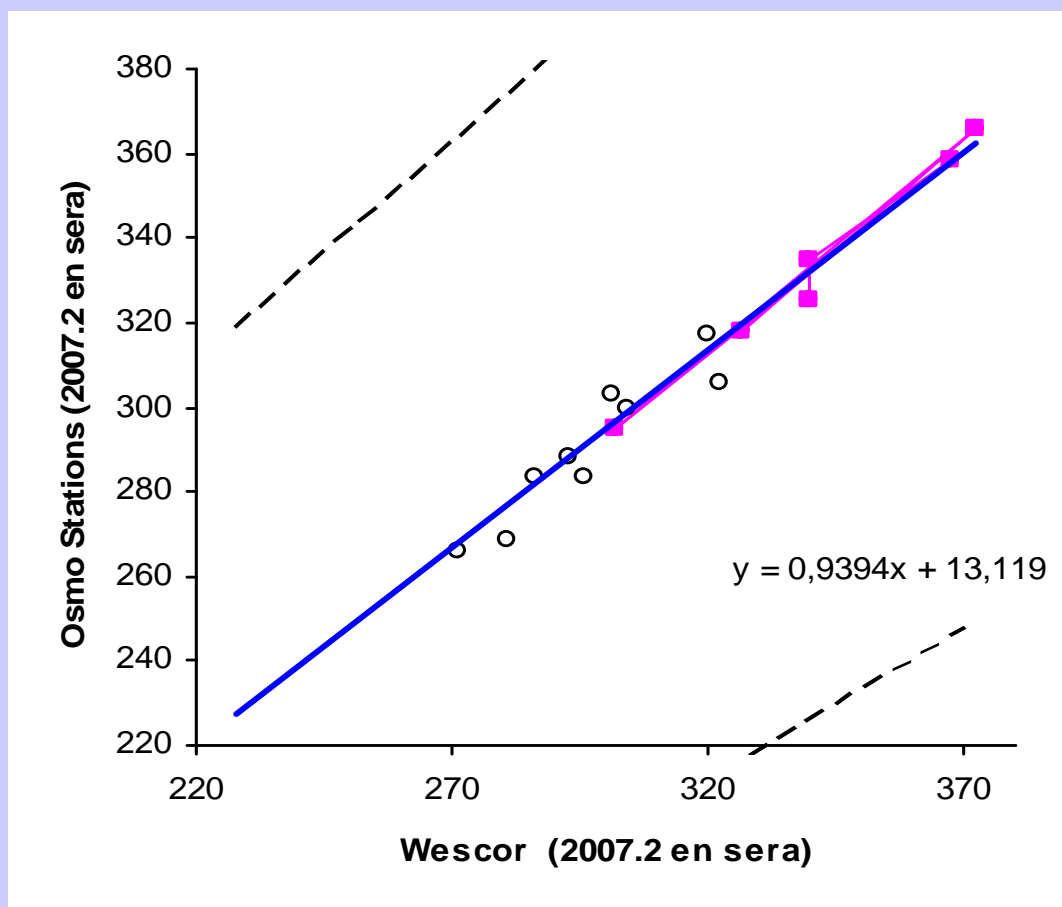
- **Contact opgenomen met Menarini**
- **Elders bleken er ook problemen te zijn, waaronder het IJsselland (Cappelle a/d IJssel) en St. Radboud (Nijmegen)**
- **Rondzending opgestart**
- **Ook problemen in UMC Groningen**

- **6 SKML monsters (2007.2 rondzending)**
- **10 patiëntensera**

- **Meting op Osmo Stations en Wescor (dampspanningsmeter)**

- **Meting in LUMC, IJsseland Zkh en St. Radboud Zkh**





Ofwel, commuteerbaarheid van SKML monsters

- Negatieve bias in serum van de Osmostations tov andere osmometers in SKML rondzending
- SKML monsters commuteerbaar met patientensera
- Wat nu....?
- Wat meten we nu eigenlijk....?

Terug naar de basis!

Relatie osmolaliteit met osmolariteit:

$$\text{Osmol/L} = \text{Osmol/kg} * (a - b)$$

a: Dichtheid oplossing in kg/L (plasma= 1,025 kg/L)

b: Concentratie opgeloste stof in kg/L (plasma > 0.03 kg/L)

$$\text{Dus Osmol/l} = \text{Osmol/kg} * (<1 \text{ kg/L})$$

Dus osmolaRiteit is altijd lager (1-2%) dan osmolaLiteit in plasma monsters.


SKML monsters geven lagere waarden, dus mogelijk meting osmolaRiteit

*Toevoegen (zoutvrij) albumine aan 1 L NaCl
(165mM) oplossing**

- Aanmaak 1 oplossing van 165 mM NaCl
- Uitverdeling naar 5 oplossingen met een eindvolume van 1 L
- Toevoeging van steeds hogere hoeveelheden albumine (van 0 tot 80 g/L)
- Meten van osmolaliteit en dichtheid van de oplossingen
- Meten van de volumetoename

** Uitgevoerd door dr. WHA de Jong, UMCG*

Hypothese: er wordt osmolariteit gerapporteerd

NaCl (165mM)	Albumine conc. (g/L)	Aantal osmol Albumine/ L	NaCl conc. (g/l)	Aantal osmol NaCl/L	Berekende osmolaliteit	Dichtheid oplossing (kg/L) = a	Conc. opgeloste deeltjes (kg/L) = b	a-b	Berekende osmolariteit	Gemeten  "osmolaliteit"
monster 1	0	0,0	9,6	330	330,0	1,004	0,010	0,99	328,1	277,0
monster 2	10	0,2	9,6	330	330,2	1,010	0,020	0,99	327,0	281,0
monster 3	20	0,3	9,6	330	330,3	1,014	0,030	0,98	325,1	282,0
monster 4	40	0,6	9,6	330	330,6	1,022	0,050	0,97	321,5	288,0
monster 5	80	1,2	9,6	330	331,2	>1,035	0,090	0,95	313,1	290,0

$$\text{Osmol/L} = \text{Osmol/kg} * (a - b)$$



~

*



- Aangezien het gemeten aantal osmolen **toeneemt**, terwijl bij het meten van **osmolariteit** deze juist zou moeten **afnemen**, lijken de experimenten **niet** te wijzen op het rapporteren van osmolariteit in plaats van osmolaliteit.

Met correctie voor volumetoename

NaCl 167 mM	Albumine Concentratie (g/L)	Soortelijk Gewicht (kg/L)	Volume Toename (μl)	Gemeten osmolaliteit	Verwachte osmolaliteit	Berekende osmolaliteit na volumecorrectie
Monster 1	0	1.005	0	286	333	286
Monster 2	40	1.023	85	291	333	283
Monster 3	80	>1.035	110	297	333	286

Table 1. Standard Solutions for Osmometer Calibration²

Standard Solutions (Weight in g of sodium chloride per kg of water)	Osmolality (mOsmol/kg) (ξ_m)	Molal Osmotic Coefficient (Φ_m, NaCl)	Freezing Point Depression ($^{\circ}$) ΔT_f
3.087	100	0.9463	0.186
6.260	200	0.9337	0.372
9.463	300	0.9264	0.558
12.684	400	0.9215	0.744
15.916	500	0.9180	0.930
19.147	600	0.9157	1.116
22.380	700	0.9140	1.302

² Adapted from the *European Pharmacopoeia*, 4th Edition, 2002, p. 50.

	Afgewogen Albumine	Opgelost in NaCl (161mM)	Gemeten Osmolaliteit	Berekende osmolaliteit
monster 1	0 g	100 ml	306	330
monster 2	2 g	100 ml	308	332
monster 3	3 g	100 ml	310	332
monster 4	4 g	100 ml	310	332
monster 5	5 g	100 ml	312	332

Wederwoord SKML

SKML Combi serum 2009.4

Osmo Station t.o.v. andere instrumentgroepen

Methode In mOsmol/kg H ₂ O	n	Gemiddelde		Interlab CV		Verschil t.o.v. Overall Gemidd.		Ratio*
		2009.4E Spy Monster	2009.4F Regulier Monster	2009.4E	2009.4F	2009.4E	2009.4F	
Advanced Ins.	21	290	288	2.4%	1.9%	0	0	100
Fiske One Ten	4	292	291	1.2%	0.8%	+2	+3	100
Gonotec	49	291	289	2.1%	2.4%	+1	+1	100
Osmostation**	8	285	284	1.9%	2.4%	-5	-4	100
Roche	6	289	289	2.2%	1.5%	-1	+1	100
Wescor	9	290	288	1,6%	2.7%	0	0	100
Overigen	7	288	287	1,6%	0,6%	-2	-1	100
Overall	104	290	288	2.1%	2.2%	0	0	100

Significante negatieve bias in serum!!!

** bias is onderschat omdat een aantal labs factoren heeft ingebouwd

SKML Combi Urine 2010.1

Osmo Station t.o.v. Consensus Gemiddelde

Methode Conc in mOsm/kg H ₂ O	n	A	B	C	D	E	F
Overall	90	535.6 (1.6%)	532.8 (2.1%)	532.1 (1.4%)	524.8 (1.5%)	185.2 (2.7)	455.6 (1.6%)
Osmostation	6	537.5 (0.8%)	534.5 (1.0%)	534.3 (0.8%)	526.0 (0.9%)	186.2 (1.7%)	458.5 (1.5%)
Vershil in mOsm/kg Osmostation – Overall		+0.9	+1.7	+2.2	+1.6	+1.0	+2.9

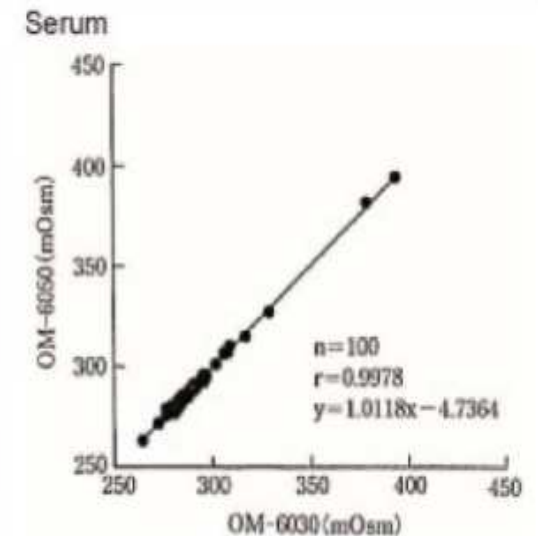
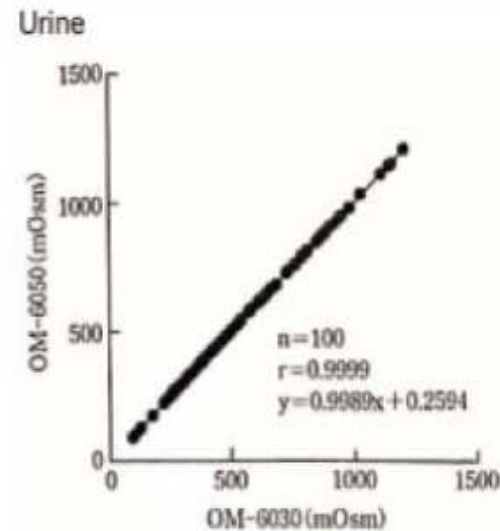
Kleine positieve bias in urine!

Verschillende biases voor sera (neg) en urines (pos) deden de invloed van eiwit –en daarmee de relatie met de osmolaliteit/ osmolariteitsdiscussie- vermoeden.

Reliability & Accuracy

The laboratory professional needs reliable results. This system gives you unmatched ease and automation, and accuracy to rely on. You can measure osmotic pressure ranging from 0 to 2 000 mOsm, which can be enhanced to 2,500 mOsm.

The Osmo Station guarantees precision, sample after sample, run by run (CV \pm 1%). Both 2-point and 3-point calibration is possible. The OM-6050 is compact and robust. All parts, calibrators and consumables are manufactured with the greatest care in our certified plants.



(Dr. A. Shimizu et. Al., Jpn Clin Inst and Reagent, 22(6): 475-482, 1999)

OSMOLALITY mOsm/Kg

CODE

METHOD

OSC

Calculated

OSFPD

Freezing point depression

OSVP

Vapour pressure

INSTRUMENT CODE

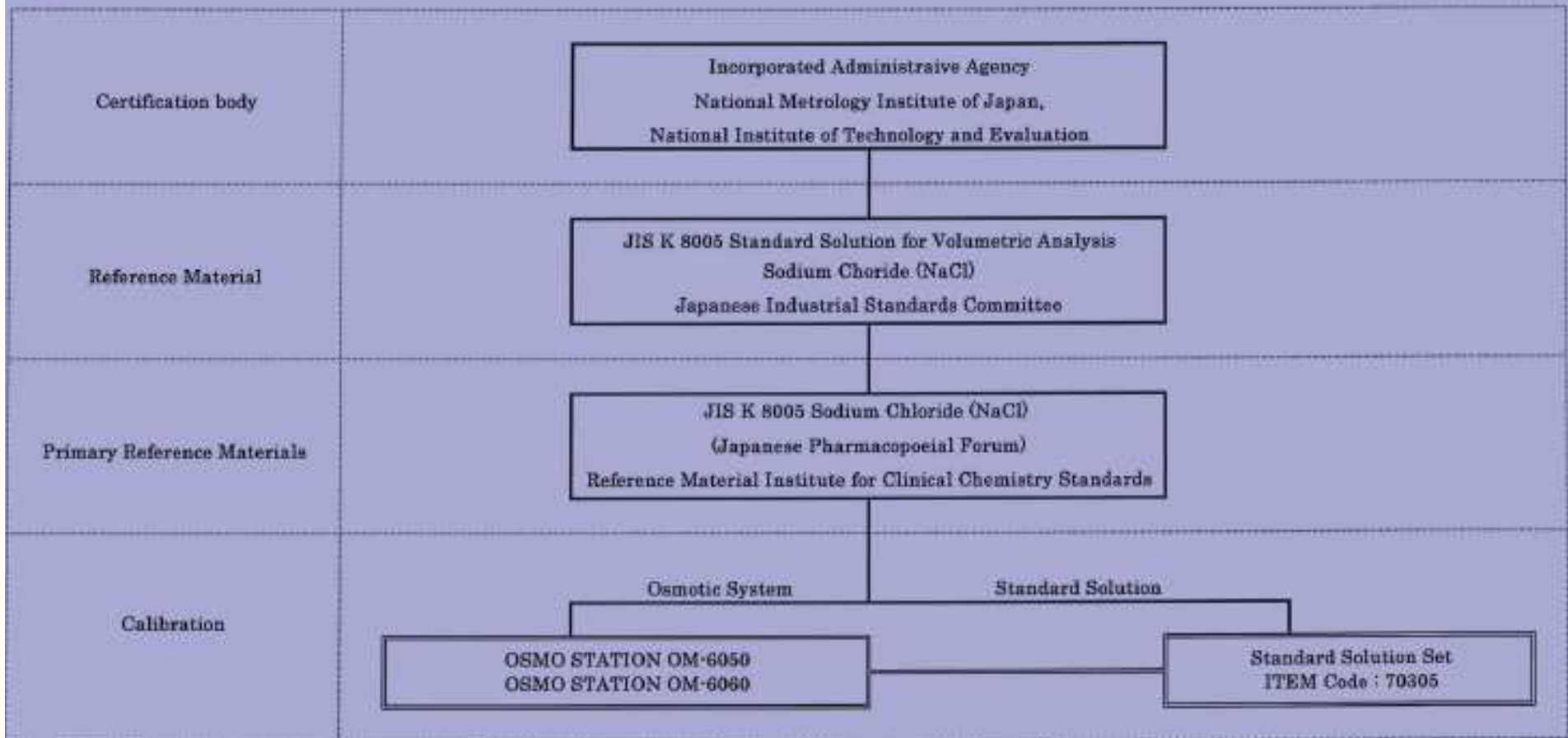
REAGENT CODE

OTHER UNITS, SPECIFY



Osmostation - Arkray traceerbaarheidsketen

This is to certify that our Osmotic Pressure measurement systems conform to the Primary calibration material as shown in the chart below.



March 1, 2010

Signature

Hiryuki Takashima
General Manager
Head of Quality Assurance
ARKRAY Factory, Inc.

Inspection Report

1. Product : STANDARD SOLUTION for Osmotic Pressure AUTO & STAT and OSMOSTA

2. Lot No. : 0161 Expiry : 2010-07

3. Inspection Item: Refer to the table below

4. Results : OK

INSPECTION ITEM	STANDARDS		RESULTS	REMARKS
Visual Inspection	No abnormality shall be observed		OK	
Performance Inspection	300mOsm STD SOLUTION	300 ± 3	300.0	
	1000mOsm STD SOLUTION	1000 ± 7	998.8	

Vlamingen hebben moeite met **g** en **h**.

Chinezen en Japanners hebben moeite met **l** en **r**.

- **Clint** Eastwood → **Crint** Eastwood
- Hoe zou een discussie gaan over osmolaliteit en osmolariteit?

TearLab™ Osmolarity

The TearLab Osmolarity System is intended to measure the osmolarity of human tears to aid in the diagnosis of Dry Eye Disease in patients suspected of having Dry Eye Disease, in conjunction with other methods of clinical evaluation. TearLab requires less than 50 nL (nanoliters) of tear fluid and displays quantitative osmolarity results in seconds. TearLab is for professional *in vitro* diagnostic use only.



Osmo Station van Menarini veroorzaakt

- in serum SKML monsters: een negatieve bias tov andere osmometers;
- in het serum spionmonster: exact dezelfde negatieve bias (commuteerbaarheid rondzendmonsters is daarmee bewezen!);
- in urine SKML monsters: een kleine pos. bias (aanwijzing dat dit geen calibratieprobleem is!)
- Groningse albumine spiking experiment lijkt uit te sluiten dat osmolaliteit wordt gemeten (cave: alb. blanco?).

Sleutel zit bij Arkray (producent)
..... en Menarini (distributeur)!

- + onvolkomen traceerbaarheidsketen, in strijd met IVD 98/79/EC
- + partiële eenheid en incomplete manual
- + albumine spiking exp. bevestigt osmolaliteitsmeting
- + andere verklaringen: USC, ...?

Osmolaliteit?

Osmolariteit?

Osmorariteit!?

Fully Automated Osmotic Pressure Analyzer

OSMO STATION™
OM-6050

ARKRAY's Most Sophisticated Osmometer

ARKRAY, Inc. manufactures automated osmometers since 1979. The OM-6050 is our ultimate creation, made in Japan. It shows we understand the importance of your osmotic pressure measurements.

Quiet Operation - Reduce Noise Stress

Laboratories are noisy places. Reducing the noise around you is important and will provide a better working climate, reduce stress and enhance your concentration.

ARKRAY is dedicated to the laboratory professional and developed the patented **Ultra Super Cooling (USC) Method**.

Easy-to-use, Walk-away System