

Endothelzellichte: Welche Konsequenzen ergeben sich für die moderne Katarakt-Operation?

Catharina Latz

Wissen und Verständnis um das Endothel sind beständig gewachsen, so dass heute die Zusammenhänge von Hornhautdekomensation und Endothelzellverlust nach einer Katarakt-Operation bekannt sind. Daraus haben sich Konsequenzen sowohl für eine sorgfältige Diagnose als auch für die Katarakt-Chirurgie von der Vorbereitung bis zur Nachsorge ergeben.

In der Einleitung zum 1930 veröffentlichten „Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des Lebenden Auges“ jubelt Prof. Alfred Vogt: „Spaltlampe und Hornhautmikroskop lassen uns z.B. zum ersten Mal das lebende Endothel der hinteren Hornhautwand sehen. Jede einzelne Endothelzelle auf der Descemeti, jeder ihr pathologischerweise aufgelaagerte Lymphocyt tritt zutage.“ [1]

Diese Technik der Spiegelreflexion nach Vogt machen wir uns heute noch zunutze, um die Endothelzellschicht der Hornhaut zu beurteilen. Unser Verständnis um die Aufgaben des Endothels ist in den letzten 100 Jahren stetig gewachsen, so dass wir die Zusammenhänge zwischen Hornhautdekomensation und Endothelzellverlust nach Kataraktchirurgie besser verstehen. Welche Konsequenzen ergeben sich daher für die moderne Kataraktchirurgie aus der Kenntnis der Endothelzellichte und -beschaffenheit?

Histologie und Funktion der Endothelzelle

An erster Stelle steht das Wissen über die Funktion der Endothelzellen. Die Endothelzellen bilden einen einschichtigen Zellrasen posterior zur Descemetmembran. Dieser Zellrasen ist im gesunden Auge sehr gleichmäßig mit hexagonalen und gleich großen Zellen

bedeckt. Die Endothelzellen sind dabei ca. 4-6 µm dick und im Durchmesser 20 µm breit. [2,3] Bei jungen Erwachsenen beträgt die Endothelzellichte circa 3500 Zellen/mm². [4]

Aus der Reaktion der Endothelzellen, Defekte im Zellrasen durch Migration und Vergrößerung der Zellfläche zu kompensieren und aus In-vitro-Versuchen wurde bisher geschlossen, dass sich Endothelzellen nicht replizieren. [2,3,5] Dieses Dogma gerät in letzter Zeit ins Wanken, da bei der Descemetmembranentfernung ohne Transplantation einer Spendermembran die Endothelzellichte postoperativ nicht zwangsläufig abnimmt. [6,7] Stammzellen im Limbusbereich werden eventuell als Quelle für neu differenzierte Endothelzellen postuliert.

Betrachtet man die humane Endothelzelle z.B. im Transmissionselektronenmikroskop, so fallen der große Nucleus und die hohe Dichte an intracytoplasmatischen Organellen wie Golgi-Apparaten, Ribosomen und Mitochondrien auf. Dies weist auf eine hohe metabolische Aktivität der Endothelzellen hin und erklärt die Anfälligkeit gegenüber Sauerstoffmangel (z.B. durch Kontaktlinsen-Overwear) und das sogenannte „temperature reversal“. Wird eine Hornhaut unterkühlt (z.B. beim Hochgebirgsbergsteigen), so ver-

langsamen sich die intrazellulären Prozesse, die Endothelzelle kann ihrer Aufgabe des Dehydrierens der Hornhaut nicht mehr gerecht werden und die Hornhaut trübt ein. Wird die Hornhaut wieder erwärmt, kommt es zum Aufklaren der Hornhaut, dem „temperature reversal“ [3].

Die Endothelzellen bilden im Hornhautkomplex zum Kammerwasser hin mit Tight-Junctions eine Barriere gegen Wassereinstrom in das Hornhautstroma [3]. Zusätzlich pumpen sie mithilfe von verschiedenen energieabhängigen Pumpen, Kanälen, elektrischen und osmolaren Gradienten H₂O aus dem Hornhautstroma in die Vorderkammer. Dabei sind intrazelluläre, membran-gebundene und apikale Carboanhydrasen wichtig, die in In-vitro-Versuchen durch Carboanhydrasehemmer gehemmt werden können [2,3,8]. Deswegen sollte in der dekompenzierten Hornhaut bei medikamentöser drucksenkender Therapie auf lokale Carboanhydrasehemmer verzichtet werden.

Bildgebung und Evaluation der Endothelzelle am Patienten

Zur Evaluation der Endothelzellfunktion stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Ubiquitär ist die Inspektion mittels der

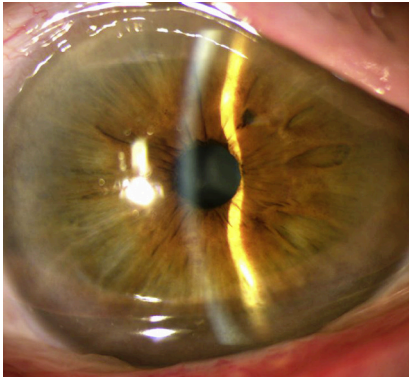


Abb. 1-4: Fallbeispiel
Abb. 1: Unauffällige Hornhaut. 85-jähriger Patient, der sich zur Kataraktchirurgie vorstellte. Die Hornhaut war an der Spaltlampe unauffällig für Endotheldysfunktion

Quelle: C. Latz

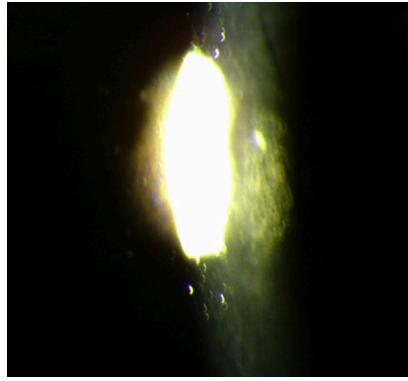


Abb. 2: An der Spaltlampe sah man in der Spiegelreflexion nach Vogt einen konfluierenden Endothelzellrasen

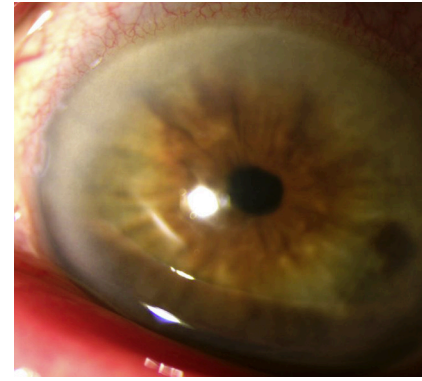


Abb. 4: Endothelzelldekomensation. Trotz präventiv vorsichtiger Kataraktchirurgie kam es zu einer Therapie-refraktären Endothelzelldekomensation mit Hornhautödem, so dass eine DMEK indiziert wurde

Vogtschen Spiegelreflexion an der Spaltlampe möglich. Dazu muss ein sehr heller Lichtstrahl in 90 Grad zum Winkel des Untersuchers derart auf die Hornhaut gelegt werden, dass die Reflexion der Hornhaurückfläche in den Untersucherstrahl geleitet wird. Da nur 22 Prozent des Lichtes reflektiert werden, muss der eintreffende Strahl sehr hell sein. Auf diese Art lässt sich das Endothelmuster in einem begrenzten Hornhautareal beurteilen und die Endothelzelldicke abschätzen.

Die Spiegelreflexion ist die zugrundeliegende Technik bei automatisierten Geräten. Diese verfügen über eine Software zur morphometrischen Bildanalyse und bieten damit zusätzliche quantitative Daten zur Abschätzung der Endothelzellfunktion. Die wichtigsten Parameter sind dabei: Zelldichte und der prozentuale Anteil von hexagonalen Zellen. Aus der Zelldichte ergeben sich die Zellgröße und die Varianz der Zellgröße (durchschnittliche Zellgröße/Standardabweichung $\times 100$), die als sensibelster Parameter für endotheliale Dysfunktion gilt. Ein Varianz-Koeffizient von über 40 gilt als pathologisch, man spricht

dann von Polymegathismus. Pleomorphismus beschreibt die Abweichung von der hexagonalen Grundform der Endothelzelle. Pleomorphismus ist ein Parameter für Wundheilung [3].

Wir wissen aus Modellstudien, dass ein Endotheldefekt durch Ausdehnung der angrenzenden Endothelzellen primär gedeckt wird, und dass die Endothelzellen dazu ihre physiologisch perfekte hexagonale Form aufgeben müssen [5]. Ein Anteil von weniger als 50 Prozent hexagonaler Zellen gilt als pathologisch [3].

Neben der Spiegelreflexion gibt es auch die Möglichkeit, die Endothelzellen in vivo mittels konfokaler Mikroskopie zu untersuchen. Dies hat den Vorteil, dass die Endothelzellen im Hornhautverbund beurteilt werden können, andererseits stehen dem gegenüber die aufwändigere Untersuchung mit Kontakt zum Auge, die Kosten für das konfokale Mikroskop und die geringere Fläche der Hornhaut, die untersucht werden kann [9].

Neben der In-vivo-Untersuchung der Endothelzellen helfen auch in-

direkte Parameter, die Funktion der Endothelzellen zu beurteilen. Dazu gehören die Hornhautpachymetrie mittels Scheimpflug, Ultraschall oder Vorderabschnitts-OCT. Gerade im Vergleich zu Voruntersuchungen oder zum Partnerauge lassen sich hier Veränderungen in der Endothelfunktion darstellen, besonders wenn die Endothelzellen in der Spiegelreflexion aufgrund der pathologischen Veränderungen am Hornhautendothel technisch nicht mehr gut darstellbar sind.

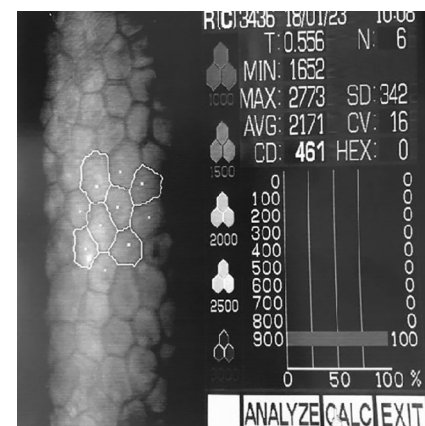


Abb. 3: Spekularmikroskopie. In der morphometrischen Analyse fiel eine deutlich reduzierte Endothelzelldicke auf mit vergrößerten Zellen (Polymegathismus) und Verlust des hexagonalen Grundmusters (Pleomorphismus)

Konsequenzen für die Kataraktchirurgie

1. Präoperative Konsequenzen

Für die moderne Kataraktchirurgie gilt es, insbesondere Hochrisikopatienten zu erkennen und die Operation dementsprechend anzupassen. Dazu ist es in der Anamnese wichtig, endothelschädigende Faktoren auszuschließen. Dies könnten etwa sein: herpetische Entzündungen, Uveitiden, Pseudoexfoliationssyndrom, chronisches Offenwinkelglaukom oder Engwinkelglaukomanfälle, Toxine, Kontaktlinsentragen oder vorhergegangene Operationen mit Ahmed- oder Baerveldt-Ventilen.

Bei Cornea guttata sollte ein genauer Blick auf das Endothelfoto und die -Analyse geworfen werden: Sind die die Guttatae umgebenden Endothelzellen nach den üblichen Parametern gesund (hohe Endothelzellichte, geringer Varianz-Koeffizient, über 50 Prozent hexagonale Zellen), dann besteht für den Patienten nur ein gering erhöhtes Risiko für Hornhautdekomensation nach der Katarakt-Operation.

Am schwierigsten zu erkennen sind Patienten ohne Cornea guttata, aber mit erheblich reduzierter Endothelzellzahl (siehe Fallbeispiel, Abb. 1-4). Diese können nur durch eine geübte Abschätzung an der Spaltlampe in der Spiegelreflexion oder mittels automatisierter Endothelzellanalyse herausgefiltert werden. Eine prospektive Studie der Universitäts-Augenklinik Charité, Berlin, an 500 konsekutiven Kataraktpatienten hatte eine verminderte Endothelzellzahl von < 1000 Endothelzellen / mm^2 bei 0,8 Pro-

zent der Patienten unabhängig vom Alter der Patienten feststellen können [10].

2. Intraoperative Konsequenzen

Um diesen Patienten gerecht zu werden, gilt es eine möglichst endothelschonende Kataraktoperation durchzuführen. Endothelschädigende Faktoren bei der Kataraktchirurgie sind Phakoenergie, direkter Endothelkontakt von Kernfragmenten, Turbulenzen durch die Irrigation und Freisetzung von freien Radikalen. Die Phakoenergie spielt dabei eine herausragende Rolle und diese wiederum in Abhängigkeit vom Abstand zum Endothel [5,11,12].

Um die Phakoenergie zu reduzieren, kann auf Phaco-Chop-Technik oder Femtolaser-assistierte Kataraktoperation zurückgegriffen werden. Um den Abstand vom Endothel möglichst groß zu belassen, sollte man auf eine Phaco-Flip-Technik, bei der der Nucleus in die Vorderkammer prolapiert wird, verzichten.

Bei extrem harten Linsen wie z.B. einer Cataracta nigra ist es manchmal Endothel-schonender, eine ECCE durchzuführen und auf eine Phakoemulsifikation ganz oder teilweise zu verzichten.

Das Endothel muss intraoperativ zusätzlich durch Viscoelastika geschützt werden. Dispersive Viscoelastika mit kurzen Ketten und niedrigem Molekulargewicht haben bessere Benetzungseigenschaften und verbleiben länger am Endothel. Durch die Zugabe von Chondroitinsulfat werden die benetzenden Eigenschaften verstärkt. Die Arschinoff-Dual-Shell-Technik verbindet die benetzenden Eigenschaften vom dispersi-

ven Viscoelastikum mit der zusätzlichen Gabe von einem kohäsiven Viscoelastikum, um den Raum in der Vorderkammer zu vergrößern und damit mehr Abstand zum Endothel zu generieren [13]. Die häufige und wiederholte Gabe von Viscoelastikum während der verschiedenen Teilschritte der Kataraktoperation ist empfehlenswert.

3. Postoperative Konsequenzen

Sollte es trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen zu einem Hornhautödem in der postoperativen Phase kommen, kann versucht werden, die Hornhaut durch hyperosmolare Lösungen wie NaCl 5 % und Glucose ab externo zu entquellen. NaCl 5% ist konserivert und unkonserivert in den Apotheken erhältlich. Die frühere Hydrocortison-Glucose Augensalbe ist nicht mehr verfügbar, kann aber in einer Apotheke angemischt werden (Bei Interesse kann die Autorin die Rezeptierung der Dardenne Klinik weiterleiten).

Bei manchen Patienten kann der natürliche Entquellungsprozess, der im Laufe des Tages stattfindet und die Hornhaut zum Nachmittag klarer werden lässt, beschleunigt werden, indem der Patient das betroffene Auge morgens nach dem Aufstehen mit warmer Luft föhnt. Auf eventuelle, unerwünschte Nebenwirkungen wie eine erhöhte Sicca-Symptomatik sollte geachtet werden.

Das Hornhautendothel sollte so gut wie möglich in seiner Funktion unterstützt werden. Dazu gehört eine anti-inflammatorische Therapie mit Steroiden. Da die endothelständige Carboanhydrase gehemmt wird, sollte auf

lokale Carboanhydrasehemmer zur Drucksenkung verzichtet werden. Die Konzentration von Azetazolamid bei systemischer Applikation über den Blutstrom ist in der Hornhaut vergleichsweise gering und kann daher vernachlässigt werden [8].

Die natürlichen Wundheilungsprozesse des Endothels sollten in der postoperativen Phase auf jeden Fall abgewartet werden, bevor eine Entscheidung zur Endotheltransplantation getroffen wird. Dabei können Verlaufskontrollen mittels Pachymetrie und Endothelzelldarstellung den Trend zur Regeneration objektivieren.

Andererseits sollte bei einer ausbleibenden Heilung nicht zu lange mit einer Endotheltransplantation (z.B. mittels DMEK = Descemet membrane endothelial keratoplasty) gewartet werden. Melles et al. konnten zeigen, dass die durch das Stromaödem entstandenen Vernarbungen der Hornhaut bei länger währendem Ödem weniger reversibel sind und dadurch zu dauerhafter Visusminderung führen [14]. Sollte nach drei Monaten keine eindeutige Besserung nachweisbar sein, ist nach eigener Erfahrung eine DMEK indiziert.

Wenn das Endothel nicht zu retten ist ...

Wenn in der präoperativen Untersuchung schon eine Hornhautdekomensation besteht oder eine Endothelzelltransplantation mittels DMEK als unvermeidlich eingeschätzt wird, kann mit dem Patienten ein einzeitiges oder zweizeitiges Vorgehen besprochen werden. Das einzeitige Vorgehen hat den Vorteil der schnelleren Visusrehabilitation. Dem stehen

die geringere Linsenstabilität im Kapselsack und der vorzeitige Verzicht auf eine wenn auch unerwartete Regeneration der Hornhaut gegenüber.

In jedem Fall sollte eine hydrophobe Acryllinse für die Kataraktoperation verwendet werden. Diese Linsenmaterialien haben im Vergleich zu den hydrophilen Acryllinsen eine geringere Tendenz, sich unter Einfluss von Luft oder Gasgemischen sekundär einzutrüben [15]. Durch die Veränderung der hinteren Hornhautfläche und eine verstärkte Konvergenz durch das zentral reduzierte Stromaödem entsteht eine Hypermetrisierung des Auges von ca. 0,3 Dioptrien, die beim Auswählen der Intraokularlinsen-Stärke berücksichtigt werden sollte [16].

Literatur:

1. Vogt A. Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des Le-
2. benden Auges. Julius Springer. Berlin 1930; 1
3. Mishima S. Clinical Investigations on the Corneal Endothelium. Am. J. Ophthalmol. 1982;93:(1) 1-29
4. Philips C, Laing R, Yee R. Specular Microscopy. In J.H. Krachmer, M.J. Mannis, and E.J. Holland (Eds.) Cornea, Volume one: Fundamentals, Diagnosis and Management, second edition. Elsevier Mosby publishing Inc. (2005).
5. Taing RA, Sandstrom MM, Berrospi AR, and Leibowitz HM. Changes in the corneal endothelium as a function of age. Exp. Eye Res. 1976;22(6):587-594
6. Olsen LE, Marshall J, Rice NS, Andrews R: Effects of ultrasound on the corneal endothelium: II. The endothelial repair process, Br J Ophthalmol. 1978 Mar; 62(3): 145-154.
7. Borkar DS, Veldman P, Colby KA. Treatment of Fuchs endothelial dystrophy by Descemet stripping without endothelial keratoplasty. Cornea 2016; 35: 1267-1273
8. Kaufman AR, Nosé RM, Lu Y, Pine-da RII. Phacoemulsification with intraocular lens implantation after previous descemetorhexis wi-

Zusammenfassung

In den vergangenen 100 Jahren haben sich das Wissen, die Untersuchung und die Therapieoptionen bei Endotheldysfunktion entscheidend verbessert. Gleichzeitig hat sich die Kataraktoperation zu der am häufigsten durchgeführten Operation weltweit entwickelt.

Der direkte Zusammenhang von Endothelschädigung und Kataraktoperation ist bekannt.

Dem behandelnden Augenarzt kommt dabei die wichtige Aufgabe zu, Patienten mit vorgeschädigtem Endothel zu erkennen, entsprechend aufzuklären, schonend (z.B. Femtolaser-assistiert) zu operieren und das Endothel unterstützend zu behandeln. Dazu stehen sowohl in der Diagnostik wie auch in der konservativen und chirurgischen Therapie ein Spektrum von Möglichkeiten zur Verfügung, die stufenweise und in Abhängigkeit von der Schwere des Befundes zum Einsatz gebracht werden können.

Der Endothelzelltransplantation mittels DMEK, die seit etwas über zehn Jahren durch Gerrit Melles etabliert wurde, kommt dabei als chirurgische Methode mit schneller Visusrehabilitation eine entscheidende Bedeutung zu.

- thout endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2017 Nov;43(11):1471-1475.
8. Srinivas SP, Ong A, Zhai CB, Bonanno JA. Inhibition of Carbonic Anhydrase Activity in Cultured Bovine Corneal Endothelial Cells by Dorzolamide. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43(10):3273-3278
 9. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Age-related differences in the normal human cornea: a laser scanning in vivo confocal microscopystudy. *Br J Ophthalmol.* 2007 Sep;91(9):1165-9.
 10. Lechner S, Schweig F, Rieck P, Anders N, Hartmann C. Pathologisch verminderte Endothelzellzahl spaltlampenmikroskopisch unauffälliger Hornhaut: Ein wichtiger Befund vor der Kataraktchirurgie. *Ophthalmologie.* 2001 Mar; 98(3): 273-276
 11. Sorrentino FS, Matteini S, Imburgia A, Bonifazzi C, Sebastiani A, Parmeggiani F. Torsional phacoemulsification: A pilot study to revise the "harm scale" evaluating the endothelial damage and the visual acuity after cataract surgery. *PLoS ONE* 2017;12(10): e0186975
 12. O'Brien, Paul D et al. Risk factors for endothelial cell loss after phacoemulsification surgery by a junior resident. *J Cataract Refract Surg.*2004;30(4):839 – 843
 13. Arshinoff SA, Norman R. Tri-soft shell technique. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39 (8):1196 – 1203
 14. Baydoun L, van Dijk K, et al. Repeat Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty after Complicated Primary Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology.*2015; 122 (1): 8 – 16
 15. Milojcic C, Latz C, Tandogan T et al. *Ophthalmologie.*2017; 114 (9): 832-837
 16. Ham L, Dapena I, et al. Refractive change and stability after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2011; 37 (8):1455 - 1464

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Catharina Latz
 Dardenne Augenklinik
 Friedrich-Ebert-Str. 23-25
 53177 Bonn-Bad Godesberg
 Tel. 0228/8303 120
 latz@dardenne.de

Dr. med. Catharina
 Latz

