대한안과학회지 : 제 41 권 제 4 호 2000
J Korean Ophthalmol Soc Vol. 41, No. 4

새로운 관류액(HR용액)에 의한 각막내피세포 구조와 기능의 변화

김 기 산 · 김 유 철

〓 요 약 〓

새로운 관류액(HR용액, 중외제약, 한국)이 각막내피세포의 기능에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. Dual-chambered specular microscope을 변형시킨 perfusion system에 백색가토의 각막을 고정하여 인공전방을 형성한 후 첫 한시간 동안 GBR용액으로 관류하여 각막두께가 안정이 된 후에 한쪽에는 HR용액, 다른 쪽에는 BSS®, BSS Plus® 또는 IOCARE® 용액으로 교체하여 다시 약 2시간 동안 관류하였다. 관류 동안 매 15분마다 각막두께를 측정하였고 이를 linear regression analysis를 통하여 각막부종률을 구하였다. 관류실험 후 각막은 투과전자현미경 관찰을 위해 2.5% glutaraldehyde용액에 고정하거나, 주사전자현미경 관찰을 위해 0.5% glutaraldehyde와 0.5% paraformaldehyde 혼합고정액에 고정하였다. 또한 다른 실험군에서는 각막내피세포의 투과성을 측정하였다. HR용액으로 관류한 경우의 각막부종률은 5.57±0.97㎛/hr였고 BSS®로 관류한 경우는 6.45±0.74㎛/hr로 유의한 차이는 없었으며($p>0.05$), IOCARE® 또는 HR로 관류한 경우에는 각각 7.25±0.32㎛/hr와 7.87±0.45㎛/hr로 비슷한 각막부종율을 보였다($p>0.05$). BSS Plus®로 관류한 경우는 3.88±1.34㎛/hr의 부종률을 보여 HR용액의 5.35±0.69㎛/hr보다 낮았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p>0.05$). 투과 및 주사전자현미경 소견상 HR용액으로 관류한 경우 각막내피세포는 정상적인 미세구조를 보여 BSS®, BSS Plus®군과 별 차이를 보이지 않았다. 각막내피세포의 투과성은 BSS®로 관류한 경우 2.79±0.23×10^{-4}㎝/min이였고 HR용액으로 관류한 경우는 3.01±0.15×10^{-4}㎝/min로 두 군간의 유의한 차이는 보이지 않았다($p>0.1$). 이상의 결과로 HR용액은 각막내피세포의 기능을 잘 유지하는 것으로 여겨지며 기존의 관류액과도 차이가 없는 것을 알 수 있었다(한안지 41:886~893, 2000).

〓 Abstract 〓

The Changes of Ultrastructure and Function of the Corneal Endothelial Cell Caused by the New Irrigating Solution(HR solution)

<접수일 : 1999년 11월 1일, 심사통과일 : 2000년 3월 13일>

계명대학교 의과대학 안과학교실
Address reprint requests to Ki-San Kim, M.D.
Department of Ophthalmology, Keimyung University School of Medicine, Dongsan Medical Center, #194 Dongsan-dong, Jung-ku, Taegu, 700-712, Korea
Tel : 82-53-250-7708, 7702, Fax : 82-53-250-7705

*본 논문의 요지는 1999년 제 82차 대한안과학회 춘계 학술대회에서 구연 발표되었음.

Ki-San Kim, M.D., Yu-Cheol Kim, M.D.

The purpose of this study was to evaluate alterations in corneal endothelial cell function and ultrastructure followed by perfusion with HR solution which is a newly developed irrigating solution in Korea. After paired rabbit corneas were mounted in the in-vitro dual-chambered specular microscope and perfused with glutathione-bicarbonate-Ringer solution(GBR) for one hour, one cornea of the pair was perfused with HR and the other cornea was perfused with BSS®, BSS Plus® or IOCARE® solution. Corneal thickness was measured every 15 minutes throughout the perfusion period. Swelling rates were calculated by linear regression analysis. At the end of perfusion, the corneas were fixed in 2.5% glutaraldehyde solution for transmission electron microscopy(TEM) or fixed in mixed solution of 0.5% glutaraldehyde and 0.5% paraformaldehyde for scanning electron microscopy(SEM). In another experiment, corneal endothelial permeability was measured. Swelling rates of rabbit corneas perfused with HR or BSS® were 5.57±0.97㎛/hr and 6.45±0.74㎛/hr respectively($p>0.05$), and swelling rates when perfusing with HR or IOCARE® were 7.87±0.45㎛/hr and 7.25±0.32㎛/hr respectively($p>0.05$). Swelling rate of rabbit corneas perfused with BSS Plus® was 3.88±1.34㎛/hr that is lower than that of HR(5.35±0.69㎛/hr), but the difference is not significant statistically($p>0.05$). The endothelial permeability of the cornea perfused with BSS® or HR were $2.97\pm0.23\times10^{-4}$㎝/min and $3.01\pm0.15\times10^{-4}$㎝/min respectively which showed no significant differences between the two($p>0.1$). TEM and SEM of corneas perfused with HR showed endothelial cells with normal organelles, like with BSS® and BSS Plus®. The results of this study indicate that HR solution maintain the function of corneal endothelium(J Korean Ophthalmol Soc 41:886~893, 2000).

Key Words : Corneal endothelium, Irrigating solution, Permeability, Swelling rate, Ultrastructure

관류액의 사용은 현재 백내장 수술 외 각막이식, 유리체 절제술 등 많은 안과 수술에서 널리 사용되고 있다. 이러한 안과 수술에서 각막내피세포의 손상은 중대한 합병증이며, 이에 현재 안과 수술에 널리 쓰이는 안구내 관류액이 내피세포에 미치는 영향은 관류액의 평가에 가장 중요한 부분으로 여겨지고 있다[1-3].

현재 널리 쓰이는 각막내피세포를 평가하는 방법은 경면 현미경, 각막 두께 측정, 형광측정법(Fluorophotometry)으로, 내피의 형태나 펌프기능, 투과성 등을 측정할 수 있으며[1-3] 그 외에 transendothelial electrical potential difference를 측정하는 방법도 있다[4].

각막의 수화 즉 각막의 두께는 각막내피의 장벽을 가로지르는 전방수의 수동적인 누출과 각막간질로부터 물과 용질을 제거하는 내피세포의 능동적인 이온 펌프간의 균형에 의해 결정되고, 수동적인 누출은 각막간질의 부종압과 내피장벽의 투과성에 의존하므로 내피세포간 접합부의 손상에 의해 투과성이 증가하거나 내피세포의 펌프작용이 부족할 경우에는 각막 부종이 생기게 되어 각막내피세포를 관류후 각막의 부종률 및 투과성측정으로 내피세포층의 기능을 알 수 있다[5,6].

본 연구에서는 각막내피세포의 관류시 각막 두께를 측정하여 각막부종률을 계산하고, 관류후 형광측정법을 이용하여 각막내피의 투과성을 측정하여 각막내피세포의 기능을 평가하고, 투과 및 주사전자현미경으로 각막 형태를 평가하여 새로운 국산 관류액과 기존의 외산 관류액의 각막내피세포에 미치는 영향을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

백색가토(2~3kg) 16마리(32안)를 대상으로 하였고, 12마리는 각막부종률 측정 실험에 4마리는 각막내피세포의 투과성 측정에 사용되었다. 먼저 과량의 근육이완제(pancuronium bromide)를 근육주사하여 가토를 희생시킨 후 안구를 적출하여 공막연을 약 2~3㎜ 포함하여 각막을 절제한 후 Dikstein과 Maurice[5]가 고안한 경면 현미경을 변형시킨 관류계에 공막연을 포함한 각막을 고정하여 인공전방을 형성하였다. 각막상피세포가 건조됨을 방지하고 또한 현미경의 대물렌즈가 접촉될 때 깨끗한 상을 얻기 위해 각막상피세포 표면 위를 실리콘 유(Dow corning 200 Fluid, 한국 다우코닝 주식회사, 한국)로 도포하였다. 각막내피세포의 관류는 우선 glutathione-bicarbonate-Ringer(이하 GBR)용액만으로 1시간 정도 관류하여 각막두께가 안정이 된 후에 한쪽은 HR 용액으로 계속 2시간이상 더 관류하였고 반대쪽 눈은 BSS®(Alcon사, 미국), BSS Plus®(Alcon사, 미국) 또는 IOCARE®(CIBA Vision Ltd., 독일)용액으로 같은 시간동안 관류하였다. GBR용액은 NaCl 111.56mM, KCl 4.82mM, $NaHCO_3$ 29.20mM, glucose 5.01mM, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 1.04mM, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0.78mM, NaH_2PO_4 0.86mM, glutathione 0.30mM(Sigma Chemical Co., 미국)를 용해하여 pH 7.4로 조정하고 삼투압은 285~300 mOsm이 되게 하였다. 이때 관류액의 온도는 34℃, 관류속도는 0.1㎖/min으로 일정하게 관류하고, 인공전방내의 압력은 약 15~20㎜Hg이 되도록 하였다. 관류하는 동안 매 15분마다 경면현미경에 부착된 미세 초점 조절기기를 이용하여 각막두께를 측정하고 시간별로 측정된 각막두께를 선형회귀분석을 이용하여 각막부종률을 계산하여 비교하였다. 통계적 분석을 위해서는 student t-test가 사용되었으며 p값이 0.05미만인 경우를 유의한 것으로 보았다.

두 번째 실험인 각막내피세포의 투과도 측정을 위해서는 백색가토의 안구를 적출한 후 gill knife로 각막상피세포를 제거한 후 각막내피세포 관류실험에서와 마찬가지로 각막을 고정하여 인공전방을 만들었다. 각막내피세포를 GBR로 1시간 가량 관류하여 안정된 각막두께를 얻은 후 한눈은 HR용액으로, 반대편 눈은 BSS®로 다시 1시간 관류하였다. 관류의 조건은 각막내피세포 관류실험 때와 같이 하였다. 관류 중 매 15분마다 각막두께를 같은 방법으로 측정하였다. 1시간 동안 관류 후 2.6×10^{-4}M의 carboxyfluorescein(이하 CF)용액 0.3㎖을 각막표면에 떨어뜨렸다. 이를 30초간 방치 후 제거하고 다시 30분간 관류를 지속하면서 관류되어 나온 용액을 이미 무게를 재어놓은 플라스틱 용기에 모았다. 그후 관류를 정지하고 인공 전방과 관류관속에 남아있는 관류액을 관류 주입구에 많은 양의 공기를 한꺼번에 주입하여 무게를 알고 있는 다른 플라스틱용기에 모았다. 각각의 용기에 모아진 관류액의 무게를 측정하였다. 관류장치를 해체하여 각막을 공막연으로부터 절제한 후 BSS® 20㎖가 담긴 용기에 넣어 48시간동안 4℃에서 보관하여 각막실질의 free dye가 빠져 나오게 하여 각막실질내 CF형광도(Ms)측정에 이용하였다. 각 관류액의 형광도(Mp)와 저장액의 형광도(Ms)를 Fluorometer(RF-5301PC, Spectrofluorophotometer, Shimadzu Co., Kyoto, Japan)를 이용하여 측정하였으며 각막내피세포 투과도(Pac)를 다음과 같이 구하였다[1,7].

$P_{ac} = k_{c.ca} \times R_{ca} \times q$

$k_{c.ca} = \{\ln(M_p + M_s) - \ln M_s\}/t$

M_s = 각막실질내 dye 형광도

M_p = 관류액내 dye형광도

$k_{c.ca}$ = cornea-aqueous transfer coefficient (rabbit value=1.07)

R_{ca} = steady-state distribution ratio(0.94)

q = the average of the three final stromal thickness

t = the time after applying CF

관류실험이 끝난 후 각막을 전자현미경검사를 위해 2.5% glutaraldehyde용액으로 1~4℃에서 2시간 전고정을 하고, 0.1M phosphate buffer로 수세한 후 1% Osmium tetroxide용액에 2시간 후고정을 실시한 다음 같은 완충용액으로 세척하여 계열에탄올로 탈수시켰다. Propylene oxide로 치환한 후 Luft방법에 의한 epon혼합물로 포매하여

37℃에서 12시간, 45℃에서 12시간, 60℃에서 48시간동안 방치하여 열중합을 시켰다. 포매된 조직을 1㎛ 두께로 박절한 후 toluidine blue염색을 하여 관찰부위를 결정한 다음 초박절은 Sorvall MT 5000형 초박절기에 Dupont 다이아몬드 칼을 부착하여 회백색의 간섭색을 나타내는 초박절편(40~50㎚)을 얻어서 grid에 부착한 뒤 Watson - 및 Reynolds방법에 의한 uranyl acetate와 lead citrate로 이중전자염색을 실시하여 Hitachi H-7100형 투과전자현미경으로 관찰하였으며, 주사전자현미경 관찰을 위해서는 각막조직을 2×2㎜ 정도로 자른 후 0.5% glutaraldehyde와 0.5% paraformaldehyde 혼합 고정액에 고정한 후 0.1M 인산 완충액으로 세척한 다음 1% Osmium tetroxide용액에 2시간 후고정하고 다시 같은 완충액으로 세척하였다. 2% 탄닌산에 12시간 전도염색을 실시하고 완충용액으로 세척한 후 1% Osmium tetroxide용액에 2시간 고정한 후 계열에탄올로 탈수를, t-butyl alcohol로 침투를 시키고 동결건조기(Free dryer, Hitachi ES-2030)로 동결건조하였다. 건조된 시료를 시료판에 부착한 후 이온 증착기(Ion sputter, Hitachi E1030)를 사용하여 Pt-Pd합금으로 증착한 다음 Hitachi S-420형 주사전자현미경으로 관찰하였다.

결 과

HR과 BSS®의 각막부종률을 비교하면 HR로 관류한 경우의 각막부종률은 5.57±0.97㎛/hr였고 BSS®로 관류한 경우는 6.45±0.74㎛/hr로 BSS®에서 다소 높았으나 유의한 차이는 없었다($p>0.05$)(Fig. 1). BSS Plus®와의 비교에서는 BSS Plus®로 관류한 경우는 3.88±1.34㎛/hr의 부종률을 보여 HR의 5.35±0.69㎛/hr 보다 낮았으나 역시 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p>0.05$)(Fig. 2). IOCARE®로 관류 시에는 7.25±0.32㎛/hr, HR에서는 7.87±0.45㎛/hr로 비슷한 각막부종율을 보였다(Fig. 3)(Table 1). 각막내피세포의 투과성은 BSS®로 관류한 경우 $2.79\pm0.23\times10^{-4}$㎝/min이였고 HR로 관류한 경우는 $3.01\pm0.15\times10^{-4}$㎝/min으로 두 군간의 유의한 차이는 보이지 않았다($p>0.1$)(Fig. 4).

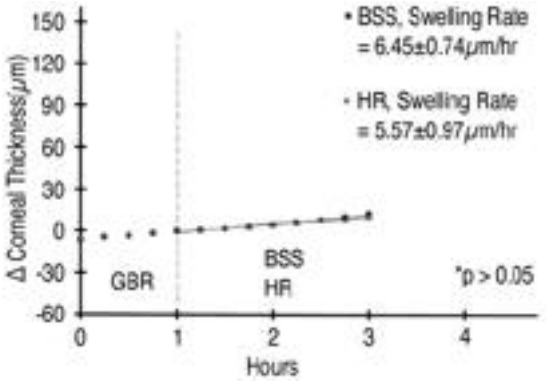


Figure 1. Changes in corneal thickness and corneal swelling rates during the perfusion with HR or BSS®

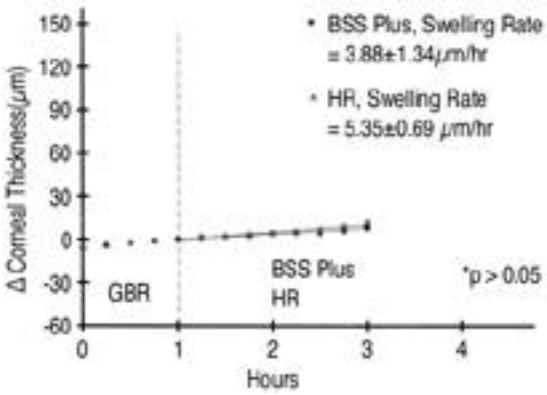


Figure 2. Changes in corneal thickness and corneal swelling rates during the perfusion with HR or BSS Plus®

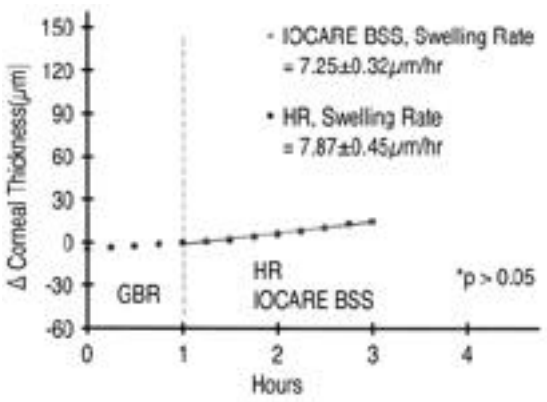


Figure 3. Changes in corneal thickness and corneal swelling rates during the perfusion with HR or IOCARE®

투과전자현미경 소견상 HR로 관류한 각막내피세포는 BSS®, BSS Plus®군과 마찬가지로 대부분의 사립체(mitochondria)와 내형질세망(endoplasmic reticulum)은 정상이었으며 다른 미세구조도 정상적인 소견을 보였다(Fig. 5). 주사전자현미경 소견상에도 각막내피세포가 육각형모양을 잘 유지하며 세포면이 평탄하며 일정한 밀도로 배열된 정상적인 소견을 보였다(Fig. 6).

Table 1. Comparison of corneal swelling rates(㎛/hr) following the perfusion with BSS®, BSS Plus®, IOCARE® or HR

Control*	HR
6.45±0.74(BSS®)	5.57±0.97
3.88±1.34(BSS Plus®)	5.35±0.69
7.25±0.32(IOCARE®)	7.87±0.45

*p>0.05

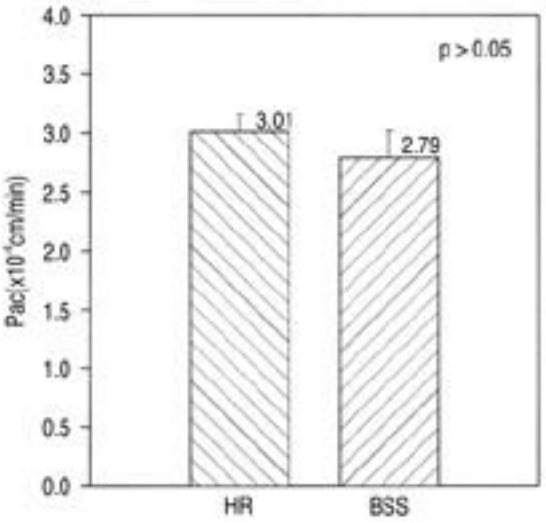
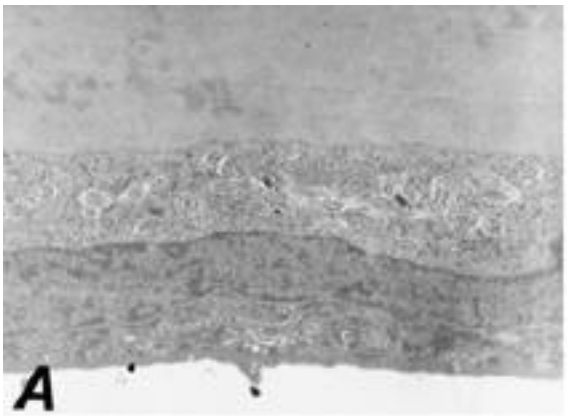
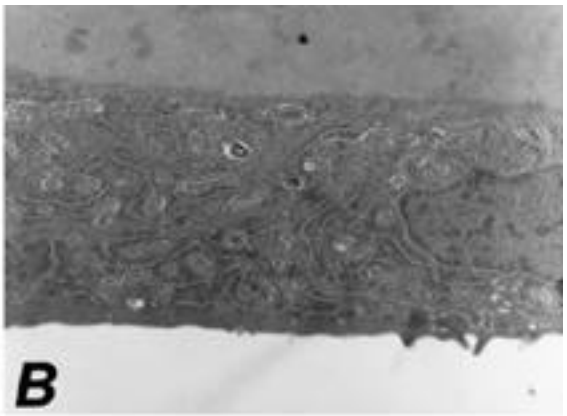


Figure 4. Corneal endothelial permeability(Pac) following perfusion with HR or BSS®





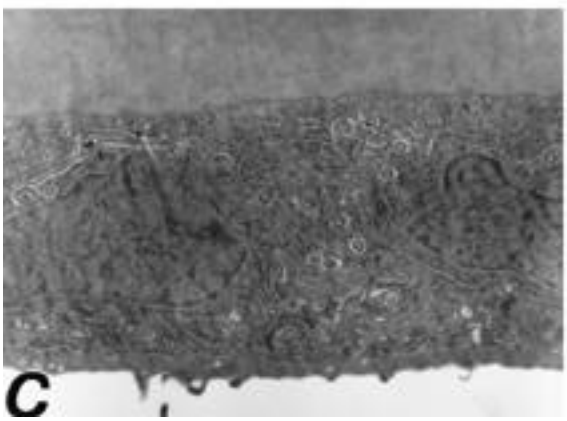


Figure 5. Transmission electron micrographs of rabbit corneal endothelium after perfusion with HR(A), BSS®(B), or BSS Plus®(C) for 2 hours. In all groups, endothelial cells show normal intracellular organelles and intact intercellular junctions(× 11000).

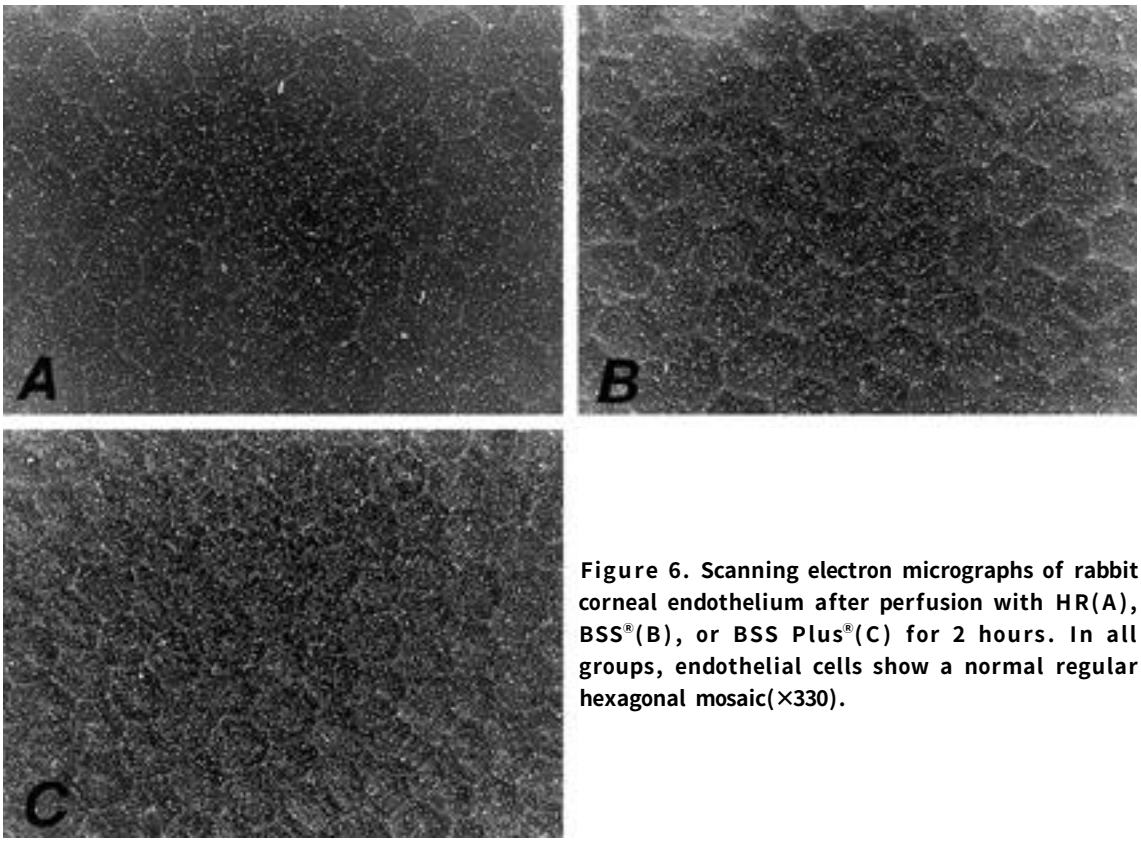


Figure 6. Scanning electron micrographs of rabbit corneal endothelium after perfusion with HR(A), BSS®(B), or BSS Plus®(C) for 2 hours. In all groups, endothelial cells show a normal regular hexagonal mosaic(×330).

고 찰

관류액의 주 역할은 안과수술 중 각막내피세포의 구조와 기능을 유지하는데 있다. 초기에는 식염수나 링거액을 사용하였으나 각막부종, 각막내피세포의 부종, 세포질내의 공포화, 그리고 내피세포간 연접의 손상을 일으키는 것이 증명되어[3,6,8,9] 현재에는 BSS®, BSS Plus®, S-MA$_2$®, IOCARE® 등 안과수술만을 위한 관류액이 개발되었다. 이러한 관류액이 각막내피세포의 펌프와 장벽기능을 유지하는데는 관류액 내 이온의 조성, 포도당과 같은 에너지원의 유무, pH 및 삼투압 등과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다.

관류액의 산염기도는 pH 6.5~8.5의 범위 내에[10], 삼투압은 200~400mOsm/L 안을 유지해야만[11] 내피세포연접이 유지되며 칼슘과 reduced glutathione이 없으면 내피세포간의 정단 연접 복합체(apical junctional complex)를 파괴하여 내피세포의 투과성을 높이고 각막부종을 일으키며[12], sodium bisulfite, benzalkonium chloride 또는 thimerosal 같은 보존제는 내피세포연접에 손상을 줄 수 있다[2,13].

1972년 Dikstein과 Maurice는 bicarbonate이온과 포도당, adenosine, reduced glutathione을 함유한 링거액(GBR)이 토끼의 각막에서 수 시간 동안 각막내피의 펌프기능을 잘 유지함을 보여주었고[5], Edelhauser 등은 GBR과 BSS Plus®같은 glutathione과 bicarbonate를 함유한 관류액이 각막의 두께와 내피세포의 기능을 가장 잘 유지한다고 했다[3,12]. 그러나 수술 중 충분한 농도의 bicarbonate이온을 가지는 안정된 용액을 얻는 것이 중요 문제로 부각되었고, GBR은 5% CO_2로 안정된 pH 7.4의 평형을 유지해야 하는데 이것은 임상적으로 불가능하므로 BSS Plus Part I 용액에 Part II 용액을 사용직전에 첨가하는 형태로 BSS Plus®가 개발되게 되었다[1,6].

BSS Plus®는 glucose-glutathione-bicarbon-

Table 2. Chemical compositions of different irrigating solutions(mmole/L)

Constituent	GBR	BSS Plus	S-MA$_2$	BSS	HR	IOCARE
Sodium chloride	111.6	122.2	112.9	109.6	109.6	109.6
Potassium Chloride	4.8	5.1	4.8	10.1	10.1	10.1
Calcium Chloride	1.1	1.0	1.2	3	3	3
Magnesium Chloride	0.78	1.0	…	1.5	1.5	1.5
Magnesium sulfate	…	…	1.2	…	…	…
Disodium phosphate	…	3.0	…	…	…	…
Sodium acid phosphate	0.86	…	…	…	…	…
Potassium bicarbonate	1.0	…	…	…	…	…
Sodium bicarbonate	29.2	25.0	25.0	…	…	…
Glucose	5.0	5.1	8.3	…	…	…
Glutathione(reduced)	0.3	…	…	…	…	…
Glutatione(oxidized)	…	0.3	…	…	…	…
Adenosine	0.5	…	…	…	…	…
Sodium acetate	…	…	4.4	28.7	28.7	28.7
Sodium citrate	…	…	3.4	5.8	5.8	5.8
pH	7.4	7.4	7.3	7.4	7.36	6.3 8.3
Osmolality(mOsm)	285 300	306	293	298 315	299	273 315

ate 용액으로서 adenosine이 없고 reduced glutathione 대신에 oxidized gutathione이 있는 것이 GBR과의 차이점이며, S-MA$_2$®는 citrate-acetate-bicarbonate 용액으로서 acetate와 citrate가 첨가되고 glutathione과 adenosine이 없는 것이 GBR과의 차이점이다. HR과 IOCARE®는 BSS®와 성분이 동일하며 glutathione, adenosine, bicarbonate와 glucose가 없으며 acetate-citrate가 완충제로 작용하는 점이 다른 용액과 구분되는 점이다(Table 2)[14].

이전의 많은 연구에서 BSS Plus®는 내피세포의 구조와 기능을 유지하는데 있어 S-MA$_2$®와 BSS®보다 우수함을 보였으며 이것은 완충용액의 차이에 기인한다 하였다[1,14]. Bicarbonate는 pH 6~8에서 효과적인 완충제이며 그에 반하여 acetate-citrate는 pH 3.6~6.2에서 효과적인 완충제이다. 즉 acetate-citrate는 pH를 6.5보다 낮게 유지할 가능성이 있으므로 각막세포의 펌프와 장벽역할이 pH 6.5~8.5를 벗어날 경우 손상을 입는다는 것을 고려할 때[2,10] bicarbonate가 acetate-citrate보다 더 적절한 완충제라는 것을 알 수 있다. 또한 S-MA$_2$®와 BSS®내의 citrate는 calcium을 chelate하므로 calcium의 부족을 야기하여 세포간 접합부가 파괴되어 내피층의 투과성을 증가시키며[8,14,15], BSS Plus®에 있는 glutathione은 산화성 물질과 유리기로부터 각막내피세포를 보호하여 내피세포연접과 장벽역할을 유지시켜주며[12] 포도당은 내피세포의 펌프작용에 필요한 에너지원으로 사용된다.

본 연구에서 비록 통계학적 의의는 없었지만 HR과 BSS Plus®간에 각막부종률이 차이가 나는 것도 BSS®와 BSS Plus®의 차이와 같은 이유로 생각되고, HR, IOCARE®, BSS®는 동일한 성분이므로 비슷한 각막부종률과 내피세포 투과성을 보인 것으로 사료된다.

Glasser 등은 사람의 각막을 BSS Plus®, BSS®, S-MA$_2$®로 2시간 관류 후의 주사 및 투과 전자현미경소견을 비교하여 BSS Plus®는 정상적인 소견을 보였고 BSS®와 S-MA$_2$®는 내피세포의 부종과 세포간 접합부의 손상을 보였다고 했으나[2] 본 연구에서의 주사 및 투과 전자현미경상에서는 모든 군에서 차이 없이 정상적인 소견을 보였다.

이상의 결과로 HR용액은 각막내피세포의 기능을 잘 유지하며 기존의 관류액과도 차이가 없는 것으로 보여지나, 생체동물 및 임상실험을 통하여 관류가 끝난 후의 내피세포의 기능의 변화 및 전방내에서의 안정성 등 임상적인 분석이 추가적으로 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) Araie M : *Barrier function of corneal endothelium and the intraocular irrigating solutions. Arch Ophthalmol* 104:435-438, 1986.
2) Glasser DB, Matsuda M, Edelhauser HF : *Comparison of corneal endothelial structural and functional integrity after irrigation with bicarbonate-buffered and acetate-citrate-buffered solutions: In Cavanagh HD, ed. The Cornea. New York, Raven press,* 1988, pp. 101-106.
3) Edelhauser HF, Gonnering R, Van Horn DL : *Intraocular irrigating solutions :A comparative study of BSS Plus and lactated Ringer's solution. Arch Ophthalmol* 96:516-520, 1978.
4) Li J, Akiyama R, Kuang K, Fischbarg J : *Effects of BSS and BSS+ irrigating solutions on rabbit corneal transendothelial electrical potential difference. Cornea* 12:199-203, 1993.
5) Dikstein S, Maurice DM : *The metabolic basis to the fluid pump in the cornea. J Physiol* 221: 29-41, 1972.
6) Yagoubi MI, Armitage WJ, Diamond J, Easty DL : *Effects of irrigation solutions on corneal endothelial function. Br J Ophthalmol* 78:302-306, 1994.
7) Hull DS : *Effect of epinephrine, benzalkonium chloride, and intraocular miotics on corneal endothelium. South Med J* 72:1380-1381, 1979.
8) Edelhauser HF, Van Horn DL, Hyndiuk RA, Schultz RO : *Intraocular irrigating solutions. Their effect on the corneal endothelium. Arch Ophthalmol* 93:648-657, 1975.
9) Edelhauser HF, Van Horn DL, Schultz RO, Hyndiuk RA : *Comparative toxicty of intraocular irrigating solutions on the corneal endothelium. Am J Ophthalmol* 81:473-481, 1976.
10) Gonnering R, Edelhauser HF, Van Horn DL, Durant W : *The pH tolerance of rabbit and human corneal endothelium. Invest Ophthalmol Vis Sci* 18:373-390, 1979.
11) Edelhauser HF, Hanneken AM, Pederson HF, Von Horn DL : *Osmotic tolerance of rabbit and human corneal endothelium. Arch Ophthalmol* 99:1281-1287, 1981.
12) Whikehart DR, Edelhauser HF : *Glutathione in rabbit corneal endothelia: the effect of selected perfusion fluids. Invest Ophthalmol Vis Sci* 17:455-464, 1978.
13) Edelhauser HF, Hyndiuk RA, Zeeb A, Schultz RO : *Corneal edema and the intraocular use of epinephrine. Am J Ophthalmol* 93:327-333, 1982.
14) Matsuda M, Kinoshita S, Ohashi Y, Shimomura Y, Ohguro N, Okamoto H, Omoto T, Hosotani H, Yoshida H : *Comparison of the effects of intraocular irrigating solutions on the corneal endothelium in intraocular lens implantation. Br J Ophthalmol* 75:476-479, 1991.
15) Kaye GI, Mishima S, Cole JD, Kaye NW : *Studies on the cornea VII. Effects of perfusion with a Ca^{++} free medium on the corneal endothelium. Invest Ophthalmol Vis Sci* 7:53-56, 1968.