

Hornhautsensibilität

Teil 1: Grundlagen und Messung

Daniela S. Nosch

Die Hornhautsensibilität wird durch eine neurologische Reaktion der frei liegenden Nervenfasern im Hornhautepithel bestimmt. Diese registrieren mechanische, chemische und thermische Reizungen und versorgen somit die Hornhaut mit einem wichtigen Schutzmechanismus vor schädlichen Einflüssen aus der Umwelt: Eine mechanische Reizung bewirkt eine Empfindung von Berührung und Schmerz, eine elektrische Reizung verursacht Schmerzen und Irritation, ein kalter Stimulus wird als kühlend wahrgenommen, ein warmer Stimulus hingegen verursacht Irritation, während eine chemische Reizung durch Kohlendioxid als brennend oder gar stechender Schmerz empfunden wird. [1,2] Welche Rolle spielen die oberflächlichen Hornhautnerven im epithelialen subbasalen Nervenplexus bei der Erhaltung der Integrität der Hornhaut? Welche Konsequenzen hat der Verlust der Hornhautsensibilität? In diesem ersten Artikel, einer Trilogie über Hornhautsensibilität, werden die Wissensgrundlagen zu den oberflächlichen Hornhautnerven zusammengefasst: deren Rolle bei der Erhaltung eines gesunden Stoffwechsels der Hornhaut, ihre Innervation, die verschiedenen schmerzempfindlichen cornealen Nerventypen und ihre Nervenenden, die Morphologie des epithelialen subbasalen Nervenplexus und schließlich die Messung der Hornhautsensibilität.

1. Welche Rolle spielen die oberflächlichen epithelialen Hornhautnerven?

Hornhautnerven haben eine wichtige Funktion bei Teilung und Wachstum von epithelialen Zellen sowie bei Wundheilung und Regeneration der Hornhaut. [3,4] Ihr Ausfall führt unweigerlich zu einer pathologischen Degeneration der Cornea im Rahmen einer neurotrophen Keratitis. Ein Zusammenbruch der Epithelfunktion und eine persistierende Ulzeration sind die Folgen. Verursacht wird sie durch das Austrocknen der Hornhautoberfläche infolge einer verminderten Tränensekretion, durch eine herabgesetzte Lidschlagfrequenz und eine verminderte Ausschüttung von trophischen (die Ernährung betreffenden) Botenstoffen. Aufgrund des Verlustes der Hornhautsensibilität kommt es zu beeinträchtigtem epithelialen Stoffwechsel. [5-7] Denervierung der Hornhaut führte in Tierexperimenten zu Stoffwechselbeeinträchtigungen und morphologischen Veränderungen der Epithelzellen. Infolge einer Verletzung des N. ophthalmicus schwellen die Deckzellen an der Hornhautoberfläche an und werden frühzeitig in den Tränenfilm abgestoßen. [8-10] Es entstehen multiple epitheliale Defekte. Darunter wird eine Kaskade von Veränderungen im Stoffwechsel ausgelöst: Die Flügel- und Basalzellen verlieren ihre Aktinfilamente, wodurch sie in ihrer

Form anormal rund und die Interzellularräume größer werden. [8,11,12] Die Zellteilung der Basalzellen verlangsamt sich, das Epithel wird dünner. [13-16] Zusätzlich wird das Epithel durchlässiger, speichert weniger Glykogen, nimmt weniger Sauerstoff auf und reagiert somit sensibler auf Hypoxie. [9,16,17] Eine Denervierung der Hornhaut verhindert auch die Wundheilung, was zu spontanen epithelialen Erosionen bei frisch verheilten Hornhäuten führt. [8,18,19]

Neben der Erhaltung der cornealen Integrität wird den oberflächlichen Hornhautnerven auch eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Tränenfilmproduktion zugeschrieben, da ihre afferenten Impulse bestimmte Hirnstamm-Kreisläufe aktivieren: [20,21] die temperaturempfindlichen Nervenenden reagieren auf einen verdünnten oder aufgerissenen Tränenfilm, [22,23] weil eine erhöhte Verdunstungsrate zu einer Abkühlung der Cornea führt. [24]

Es wird vermutet, dass corneale und conjunctivale Nerven einen lokalisierten Temperaturunterschied – verursacht durch einen verdünnten Tränenfilm – erkennen und somit einen Lidschlag auslösen können. Dadurch wird der Tränenfilm wieder gleichmäßig über die Augenvorderfläche verteilt und seine normale Temperatur wiederhergestellt.

2. Die Innervation der Hornhaut und bulbären Bindehaut

Die sensible Innervation der Cornea ist die dichteste des gesamten menschlichen Körpers: [3,25] 20- bis 40-mal dichter als die des Zahnfleisches und 300- bis 600-mal dichter als die der Haut. [25]

Sie entstammt dem ophthalmischen Zweig des N. trigeminus. Der N. ophthalmicus teilt sich in drei Äste auf: Den N. frontalis, lacrimalis und nasociliaris. Der lange hintere Ziliarnerv zweigt sich vom N. nasociliaris ab, gelangt von hinten in das Auge zwischen der Sklera und der Aderhaut und innerviert die Hornhaut, Bindehaut, Iris, die sensorischen Fasern des Ziliarkörpers, das Trabekelwerk und die Sklera (Abb. 1). In einzelnen Fällen konnte gezeigt werden, dass der inferiore Bereich der Hornhaut zusätzlich von einem Zweig des N. trigeminus innerviert wird, welcher für die Versorgung des Oberkiefers verantwortlich ist (N. maxillaris). [3]

Die sensible Innervation der Conjunctiva entstammt folgenden Zweigen des Trigemini: dem lakrimalen und frontalen Zweig des N. ophthalmicus, welche die obere bulbäre Conjunctiva innervieren; [26] dem N. lacrimalis und dem infratrochlearen Teil des nasoziliaren Zweig des N. ophthalmicus, welche die temporale und nasale bulbäre Conjunctiva versorgen. [26,27] Es wird diskutiert, ob die untere Bindehaut vom N. maxillaris oder dem N. lacrimalis versorgt wird. [27]

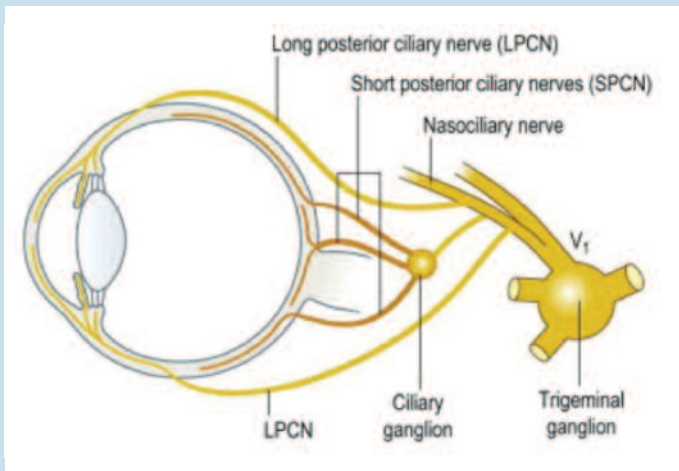


Abb. 1: Innervation der Hornhaut (Adler's physiology of the eye, 2012); long posterior ciliary nerve = langer hinterer Ziliarnerv; short posterior ciliary nerve = kurzer hinterer Ziliarnerv; nasociliary nerv = N. nasociliaris; ciliary ganglion = Ziliarganglion; trigeminal ganglion = Ganglion Gasseri.

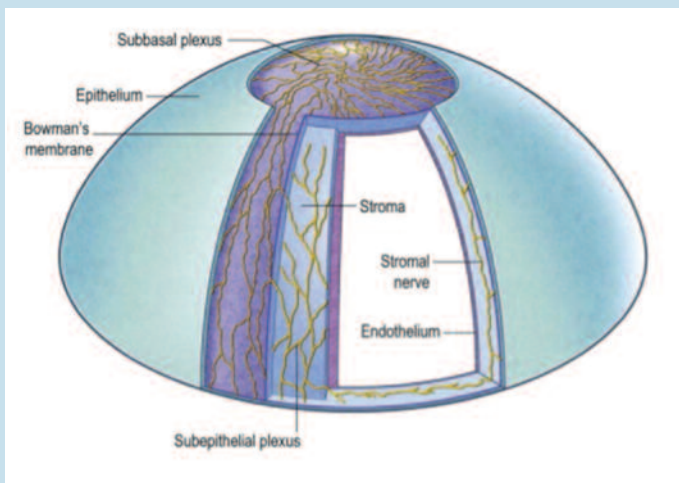


Abb. 2: Der Verlauf der Hornhautnerven (Adler's physiology of the eye, 2012); subbasal plexus = subbasaler Nervplexus; Epithelium = Epithel; Bowman's membrane = Bowmansche Membran; stromal nerve = Stroma Nerv; Endothelium = Endothel.

3. Oberflächliche corneale Nerventypen und ihre funktionale Unterscheidung

Zwölf bis 16 myelinisierte und nicht-myelinisierte Axonbündel (jedes Bündel enthält 900–1.200 Nervenfasern) betreten die Cornea radiär vom Limbus her in das vordere und mittlere Stroma (Abb. 2). [28] Sie verlieren ihre Myelinscheide 1–2 mm innerhalb des Limbus und verlaufen weiter in der Cornea, ummantelt nur noch von Schwann-Zellen (Stützzellen). [29,30] Auf dem Weg in Richtung Apex verzweigen sie sich auf Höhe des mittleren Stromas und biegen im 90°-Winkel ab, um die Bowmansche Membran an ca. 400 Stellen in der peripheren und zentralen Cornea zu passieren. [30] Die dicken Nervenbündel verzweigen sich weiter in kleinere, um dann wieder im 90°-Winkel abzubiegen und unterhalb der Basalzellen des Epithels ihren Kurs fortzusetzen. Sie verzweigen sich weiter und bilden zusammen mit den aus der peripheren Cornea kommenden Nerven den subbasalen epithelialen Nervplexus zwischen epi-

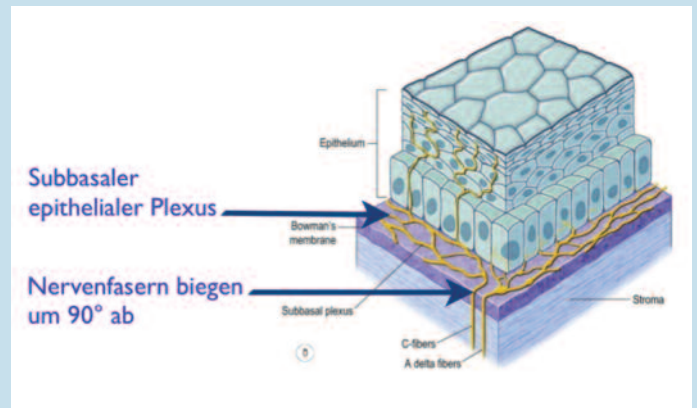


Abb. 3: Der subbasale epitheliale Plexus (Adler's physiology of the eye, 2012); Epithelium = Epithel; Bowman's membrane = Bowmansche Membran; Subbasal plexus = subbasaler Plexus; C-fibers = C Fasern; A delta fibers = Aδ-Fasern.

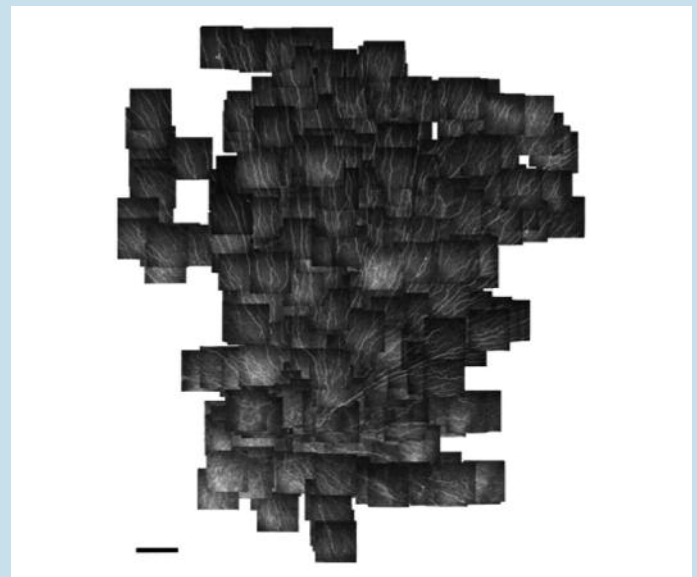


Abb. 4: Der menschliche epitheliale subbasale Nervplexus mit konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie, von Patel und McGhee. [1]

thelialen Basalzellen und Bowmanscher Membran (Abb. 3). [31] Es handelt sich hier um eine Mischung aus glatten Nerven und solchen in der Form von aneinandergereihten Perlen. Nur die perlschnurförmigen Fasern trennen sich von den subbasalen Nervenbündeln und biegen erneut in Richtung der Hornhautoberfläche ab, um dann zwischen den Basalzellen gegen die oberflächlichen epithelialen Zellschichten zu verlaufen, wo sie schließlich auf Höhe der Flügelzellen enden. [3]

Seit einigen Jahren ermöglicht die konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie (CLSM) die hochauflösende Abbildung von den subbasalen Nervenfasern der Cornea in vivo. Allerdings wird in einer Einzelaufnahme jeweils nur ein sehr kleiner Bereich der Cornea abgebildet (0,4 x 0,4 mm²). Patel und Ghee gelang als erste eine zwei-dimensionale Darstellung eines menschlichen cornealen subbasalen Nervplexus mithilfe der CLSM (Abb. 4): [32] Die Nervenfasern laufen in einem radiären Muster ca. 2,50 mm infero-nasal zum Apex der Cornea wirbelförmig zusammen (Abb. 5). ▶

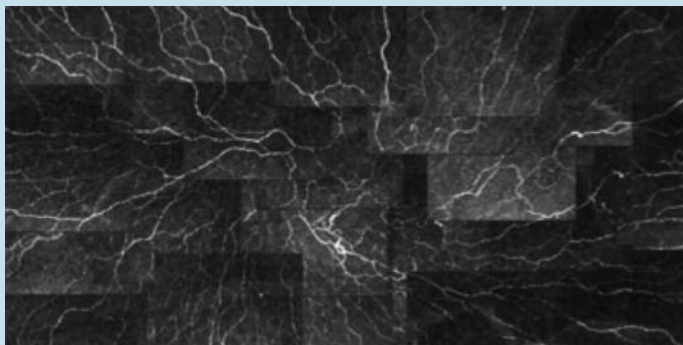


Abb. 5: Der radiäre, wirbelförmige Verlauf der Nervenfasern, von Patel und McGhee [1]

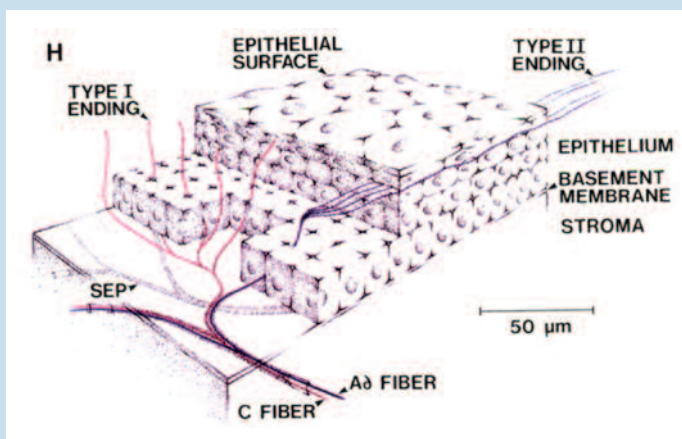


Abb. 6: Aδ- und C-Fasern, von Mclver und Tanelian [2]; epithelial surface = epitheliale Oberfläche; Epithelium = Epithel; Basement membrane = Basalmembran; C Fiber = C-Faser; Aδ Fiber = Aδ-Faser.

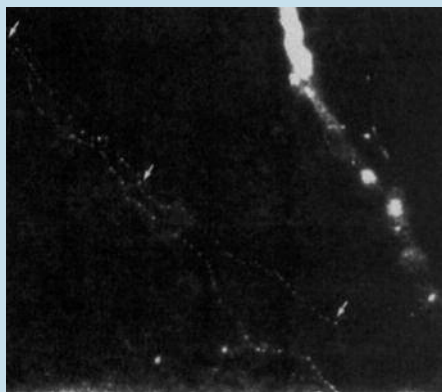


Abb. 7: Die Aδ-Fasern verlaufen parallel zur Hornhautoberfläche, von MacIver und Tanelian. [2]



Abb. 8: C-Fasern mit senkrechtem Verlauf zur Hornhautoberfläche, von Mclver und Tanelian. [2]

Zwei Nerventypen mit funktionellen Unterschieden

Myelinisierte Aδ-Nervenfasern verlaufen, parallel zur Hornhautoberfläche, innerhalb der Basalzellschicht und haben einen kleineren Durchmesser (Typ II in Abb. 6 und 7). [3] Es handelt sich hier um glatte Nerven mit einer hohen Nervenleitungs-geschwindigkeit von durchschnittlich 6m/s. Sie reagieren auf mechanische Reizung, können aber auch polymodal sein (siehe Kapitel 4). [33-37]

Nicht-myelinisierte C-Fasern verlaufen senkrecht, ausgehend vom epithelialen Nervplexus aus in Richtung Oberfläche (Typ 1 in Abb. 6 und 8). Es handelt sich hier um dicke perlschnur-förmige Nerven mit einer wesentlich langsameren Leitungs-geschwindigkeit von 2 m/s. Sie reagieren auf thermische und/oder chemische Reizung. Die meisten von ihnen sind polymodal und reagieren daher auch auf schädliche mechanische Energie. [30,35,37,38]

Der aktuelle Wissensstand lässt allerdings noch viele Fragen über die genauen funktionellen Eigenschaften dieser verschiedenen Hornhautnerven offen.

4. Funktionelle Unterschiede bei den Neuro-Rezeptoren in der Cornea und Conjunctiva

Bis Mitte des 19. Jahrhunderts glaubte man, dass die sensiblen cornealen Rezeptoren nur zu reiner Schmerzempfindung fähig seien und daher nur wenige Nuancen von Empfindungen auslösen könnten. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts und zu Beginn des 20. konnte diese Überzeugung allerdings anhand einer Reihe von klinischen Experimenten mit erwärmten und gekühlten Haaren, mit warmem und kaltem Wasser in dünnen Glasröhrchen, mit erwärmten und gekühlten Metallproben und Kokain widerlegt werden. [39] Nun war man sich einig, dass die Hornhaut auf Berührung, Wärme, Kälte und Schmerz reagieren kann. [39] Die Entwicklung von Luftstoß-Aesthesiometern erlaubt eine separate Aussendung von kontrollierten mechanischen Impulsen, sowie chemischen Stimuli und heißen (und kalten) Luftstößen auf die Augenvorderfläche. [40,41] Somit konnte die Wahrnehmung von Empfindungen mit den unterschiedlichen Stimulusarten mit klinischen Studien zusätzlich besser untersucht werden.

Der heutige Wissensstand über die funktionellen Unterschiede von Neurorezeptoren der Cornea und Conjunctiva beruht auf elektrophysiologischen Tierversuchen (mit Katzen, Hasen und Meerschweinchen). [33-35,37,38,42-45] Folgende unterschiedliche funktionelle Typen von cornealen sensiblen Fasern konnten bestätigt werden: Mechanorezeptoren, polymodale Rezeptoren und kalte Rezeptoren.

Corneale Mechanorezeptoren sind den Aδ-Mechanorezeptoren in der Haut ähnlich und reagieren ausschließlich auf mechanische Einwirkung, wie beispielsweise ein anhaltendes Eindringen der Hornhautoberfläche oder ein sich über die Oberfläche bewegendes Stimulus. [4,34] Gemäß Experimenten an Katzenaugen machen Mechanorezeptoren ca. 20 % der cornealen sensiblen Nervenfasern aus, [4,38] bei Hasenaugen wurde ihr Anteil allerdings auf 70 % geschätzt. [35,37,38] Sie lösen eine Empfindung von starkem, nahezu beißendem Schmerz infolge einer mechanischen Einwirkung auf die Hornhautober-

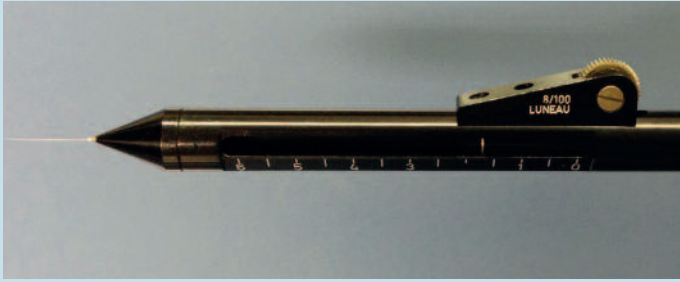


Abb. 9: Der Cochet-Bonnet Aesthesiometer.



Abb. 10: Der Belmonte Luftstoß-Aesthesiometer („Belmonte Ocular Pain Meter“, OPM).

fläche aus. Wir Menschen können die Stimulusintensität einschätzen. Jedoch gibt es signifikante individuelle Unterschiede bezüglich des Schwellenwerts, bei welchem ein Stimulus gerade noch empfunden werden kann. [1]

Polymodale Nozizeptoren sind denen in der Haut ähnlich und konnten bei Katzenaugen nachgewiesen werden, wobei deren Prozentsatz auf ca. 70 % geschätzt wurde. [1,4,35,37] Sie reagieren auf nahezu schädliche mechanische Reizung, können aber auch Hitze, sowie endogene (z.B. Prostaglandine, Wachstumsfaktoren, Zytokine etc.) und exogene (z. B. Tabakrauch und Kohlendioxid) chemische Stimuli erkennen. Die meisten von ihnen sind C-Fasern, es konnten aber auch einige polymodale A δ -Fasern gefunden werden. [1,4]

Sie veranlassen auch eine starke Schmerzempfindung auf eine plötzliche mechanische Einwirkung, sie reagieren aber auch zusätzlich auf chemische Irritation, Hitze oder schädliche Kälte und sind auch verantwortlich für die Schmerzempfindung bei Entzündungsreaktionen. [43,4]

Gemäß Experimenten an Katzen- und Hasenaugen sind 10–15 % der cornealen Nervenfasern **Kälte-empfindliche Rezeptoren**, von welchen einige A δ -Fasern sind, die überwältigende Mehrheit allerdings sind C-Fasern. [34,37,38,46] Bei normaler Temperatur weisen sie eine gewisse tonische Aktivität auf und bei Temperaturen unter 33° entwickeln sie eine hohe Impulsfrequenz, welche sich bei steigenden Temperaturen wieder stark reduziert. [37,38,46] Verdunstung an der Hornhautoberfläche, kalte Luft und kalte Flüssigkeiten auf der Cornea reduzieren die Hornhauttemperatur, worauf diese Fasern empfindlich reagieren. Es wird vermutet, dass sie eine minimale Temperaturdifferenz von 0,1° erkennen können. [4,37] Eine erhöhte Aktivität

Anzeige

1/2 hoch

dieser Rezeptoren bewirkt eine kühlende und irritierende Empfindung, welche sich klar von denen durch andere Stimulusarten hervorgerufenen unterscheidet. [1,47] Kühlende Stimuli werden auch direkt proportional zum Temperaturverlauf unterschiedlich stark wahrgenommen. [1] Gemäß Murphy et al. beträgt der minimal wahrnehmbare Temperaturunterschied 0,3 °C. [47] Chemische Stimulation reduziert den pH Wert der Hornhaut, was als mildes Brennen empfunden wird. [48,49] Mit steigender Kohlendioxid Konzentration wird die Empfindung zunehmend als brennender Schmerz und milder Wärme wahrgenommen. [1] Hitze auf der Hornhautoberfläche fühlt sich sehr ähnlich wie eine chemische Stimulation an, [50,51] was die Hypothese unterstützt, dass thermische und chemische Reizung dieselben polymodalen Rezeptortypen aktiviert, wie es auch bei der Haut und in anderen Geweben der Fall ist. [52-54]

Zur Identifizierung von sensiblen Rezeptortypen in der Conjunctiva sind nur wenige elektrophysiologische Experimente durchgeführt worden. Es konnten jedoch dieselben funktionellen Hauptgruppen von Rezeptortypen am Limbus und der bulbären Bindehaut bestätigt werden. [4]

5. Die Messung der Hornhautsensibilität

Das Cochet-Bonnet Aesthesiometer ist das am weitesten verbreitete Aesthesiometer (Abb. 9). [55] Seine Funktionsweise basiert auf dem von Von Frey 1894 entwickelten Konzept: Für die Messung der Hornhautsensibilität werden unterschiedlich lange, kalibrierte Pferdehaare in einer Glasröhre verwendet. Mit dem Cochet-Bonnet Aesthesiometer wird der taktile mechanische Stimulus mit einem 6 cm langen Nylonfaden und einer Dicke von 0,08 sowie 0,12 mm reguliert: Je nach Länge dieses Fadens wird eine mehr oder weniger intensive Stimulation auf der Hornhautoberfläche ausgelöst. [55] Leider ist dieses Instrument mit mehreren Problemen behaftet:

- **Invasive Methode:** Der Stimulus kann das empfindliche Hornhautepithel beschädigen.
- **Anspannung des Probanden:** Der sich der Hornhaut annähernde Nylonfaden kann gesehen werden, was den Schwellenwert beeinflussen kann.
- **Schlechte Reproduzierbarkeit:** Die genaue Zentrierung des Nylonfadens auf der Hornhaut gestaltet sich schwierig, da er sich farblich nicht gut vom Auge abhebt; auch ist eine präzise Einschätzung der Kraft, mit welcher der Nylonfaden die Hornhaut berührt, schwierig und schon eine leichte Abweichung vom korrekten Winkel des Fadens zur Hornhaut beeinflusst die Messgenauigkeit erheblich. [56]
- **Eingeschränkte Stimulus-Bandbreite, vor allem mit dem 0,12 mm dicken Faden:** Die tatsächliche Hornhautsensibilität wird unterschätzt; leichte Sensibilitätsschwankungen können nicht erkannt werden.
- **Luftfeuchtigkeit:** beeinflusst die Biegefähigkeit des Fadens. [56]

Um diese Nachteile des Cochet-Bonnet Aesthesiometers zu beheben, wurden der Non-Contact (non-invasive) Luftstoß-Aesthesiometer (NCCA) von Murphy et al., und ein ähnliches Design von Vega et al., sowie von Belmonte entwickelt. [40,57, 41,58] Der NCCA Aesthesiometer und der von Vega et al. verwenden einen Luftstoß mit Raumtemperatur, um die Augenvorderfläche mit einem kontrollierten und reproduzierbaren Stimu-

lus anzuregen. Der Belmonte Aesthesiometer verfügt zusätzlich über einen chemischen (Kohlendioxid) Luftstoß, dessen Temperatur sich regeln lässt (Abb. 10). [41] Somit können unterschiedliche sensible Rezeptoren aktiviert werden. Ein rein mechanischer Stimulus soll erzeugt werden, indem seine Temperatur an die Temperatur der Hornhautoberfläche angepasst wird. Auf diese Weise soll die zusätzliche Aktivierung der auf Temperatur empfindlich reagierenden Nervenfasern möglichst eliminiert werden. Um zu überprüfen, ob eine Temperaturänderung der Hornhautoberfläche während der Stimulus-Präsentation verhindert werden kann, wurde eine klinische Studie mit dem Belmonte Aesthesiometer durchgeführt, für welche die Temperatur der Hornhautoberfläche (mithilfe einer Wärmebildkamera) während der Präsentation von Luft-Stimuli mit unterschiedlichen Temperaturen und Luftfluss-Intensitäten gemessen wurde. [59] Obwohl die Stimulustemperatur auf die Hornhauttemperatur eingestellt werden konnte, generierte die für die Messung notwendige Steigerung der Luftfluss-Intensitäten einen kleinen aber statistisch signifikanten Temperaturunterschied auf der Hornhaut. Daraus kann geschlossen werden, dass mit einem Luftstimulus kein rein mechanischer Reiz erwirkt werden kann, welcher ausschließlich die auf Deformation reagierenden Aδ-Nervenfasern aktiviert, sondern man muss auch mit einer zusätzlichen Reaktion der temperaturempfindlichen C-Fasern rechnen. Auch wäre eine mechanische Hornhautsensibilitätsmessung mithilfe eines Luftstoß-Aesthesiometers in einer alltäglichen klinischen Situation schwierig, weil hierfür die Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit konstant gehalten werden müssten. Zusätzlich kann kein Luftzug im Raum toleriert werden, da dieser die Messergebnisse erheblich beeinflussen würde. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Luftstoß-Aesthesiometrie einen Luftstimulus generiert, dessen Luftstoßstärke reproduzierbar kontrolliert werden kann, aber man muss sich bewusst sein, dass ein rein mechanischer Stimulus mit diesem Instrument nicht erzeugt werden kann. ■



Autorin:

Daniela S. Nosch

MCOptom DipTP(AS) FBCLA

Institut für Optometrie, Fachhochschule Nordwestschweiz, CH-Olten

E-Mail: xxxxxxxxxxxx

Die Literatur zum Beitrag ist auf www.doz-verlag.de unter „Service“ im Downloadbereich zu finden!

Die DOZ veröffentlicht unter der Rubrik Optometrie Beiträge, die vom Wissenschaftlichen Beirat der DOZ begutachtet, auf ihre fachwissenschaftliche Tragfähigkeit überprüft und freigegeben wurden. Nähere Auskünfte erteilt Dr. Andreas Berke (berke@doz-verlag.de) oder die Chefredaktion unter hoeckmann@doz-verlag.de

Hornhautsensibilität

Daniela S. Nosch

Literatur

- Acosta MC, Belmonte C, Gallar J. Sensory experiences in humans and single-unit activity in cats evoked by polymodal stimulation of the cornea. *J Physiol (Lond)*. 2001;534(Pt. 2):511–525.
- Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, Gallar J. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(9):2063–2067.
- Müller L. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003;76(5):521–542.
- Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):513–525.
- Paton L. The trigeminal and its ocular lesions. *The British Journal of Ophthalmology*. 1926:305–342.
- Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea*. 1996;15(2):135–138.
- Wilson SE, Ambrósio R. Laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(3):405–406.
- Beuerman R, Schimmelpfennig B. Sensory denervation of the rabbit cornea affects epithelial properties. *Exp Neurol*. 1980;69(1):196–201.
- Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*. 1990;97(3):308–312.
- Knyazev GG, Knyazeva GB, Tolochko ZS. Trophic functions of primary sensory neurons: are they really local? *Neuroscience*. 1991;42(2):555–560.
- Bergenske PD, Polse KA. The effect of rigid gas permeable lenses on corneal sensitivity. *J Am Optom Assoc*. 1987;58(3):212–215.
- Lim CH. Innervation of the cornea of monkeys and the effects of denervation. *Br J Physiol Opt*. 1976;31(4):38–42.
- Sigelman S, Dohlman CH, Friedenwald JS. Mitotic and wound healing activities in the rat corneal epithelium; influence of various hormones and endocrine glands. *AMA Arch Ophthalmol*. 1954;52(5):751–757.
- Alper MG. The anesthetic eye: an investigation of changes in the anterior ocular segment of the monkey caused by interrupting the trigeminal nerve at various levels along its course. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1975;73:323–365.
- Mackie IA. Role of the corneal nerves in destructive disease of the cornea. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1978;98(3):343–347.
- Holden BA, Polse KA, Fonn D, Mertz GW. Effects of cataract surgery on corneal function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1982;22(3):343–350.
- Vannas A, Holden BA, Sweeney DF, Polse KA. Surgical incision alters the swelling response of the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(6):864–868.
- Schimmelpfennig B, Beuerman R. A technique for controlled sensory denervation of the rabbit cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1982;218(6):287–293.
- Araki K, Ohashi Y, Kinoshita S, Hayashi K, Kuwayama Y, Tano Y. Epithelial wound healing in the denervated cornea. *Curr Eye Res*. 1994;13(3):203–211.
- Lemp MA, Baudouin MCC, MD, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):75–92.
- Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology*. 1980;87(9):920–930.
- Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res*. 1998;17(4):565–596.
- Collins M, Seeto R, Campbell L, Ross M. Blinking and corneal sensitivity. *Acta Ophthalmologica*. 1989;67(5):525–531.
- Mapstone R. Determinants of corneal temperature. *British Journal of Ophthalmology*. 1968;52(10):729–741. doi:10.1136/bjo.52.10.729.
- Rozsa AJ, Beuerman RW. Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. *Pain*. 1982;14(2):105–120.
- Burton H. Somatic Sensations from the Eye. *Adler's Physiology of the Eye*. 9 ed. Mosby Inc; 1992:71–100.
- Oduntan O, Ruskell G. The source of sensory fibres of the inferior conjunctiva of monkeys. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230(3):258–263.
- Müller LJ, Vrensen GF, Pels L, Cardozo BN, Willekens B. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(5):985–994.
- Beuerman R, Pedroza L. Ultrastructure of the human cornea. *Microsc Res Tech*. 1996;33(4):320–335.
- Müller LJ, Pels L, Vrensen GF. Ultrastructural organization of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(4):476–488.
- Schimmelpfennig B. Nerve structures in human central corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1982;218(1):14–20.
- Patel DV, McGhee CNJ. Mapping of the normal human corneal sub-Basal nerve plexus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(12):4485–4488.
- MacIver MB, Tanelian DL. Free nerve ending terminal morphology is fiber type specific for A delta and C fibers innervating rabbit corneal epithelium. *J Neurophysiol*. 1993;69(5):1779–1783.
- MacIver MB, Tanelian DL. Structural and functional specialization of A delta and C fiber free nerve endings innervating rabbit corneal epithelium. *J Neurosci*. 1993;13(10):4511–4524.
- Belmonte C, Gallar J, Pozo MA, Rebollo I. Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea. *J Physiol (Lond)*. 1991;437:709–725.
- Aracil A, Gallar J. [Actualization on the neurobiology of the corneal sensitivity: a need]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004;79(8):371.
- Gallar J, Pozo MA, Tuckett RP, Belmonte C. Response of sensory units with unmyelinated fibres to mechanical, thermal and chemical stimulation of the cat's cornea. *J Physiol (Lond)*. 1993;468:609–622.
- Tanelian DL, Beuerman R. Responses of rabbit corneal nociceptors to mechanical and thermal stimulation. *Exp Neurol*. 1984;84(1):165–178.

39. Lele PP, Weddell G. The relationship between neurohistology and corneal sensibility. *Brain*. 1956;79(1):119–154.
40. Murphy PJ, Patel S, Marshall J. A new non-contact corneal aesthesiometer (NCCA). *Ophthalmic Physiol Opt*. 1996;16(2):101–107.
41. Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO₂ esthesiometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(2):513–519.
42. Giraldez F, Geijo E, Belmonte C. Response characteristics of corneal sensory fibers to mechanical and thermal stimulation. *Brain Res*. 1979;177(3):571–576.
43. Belmonte C, Giraldez F. Responses of cat corneal sensory receptors to mechanical and thermal stimulation. *J Physiol (Lond)*. 1981;321:355–368.
44. Brock JA, McLachlan EM, Belmonte C. Tetrodotoxin-resistant impulses in single nociceptor nerve terminals in guinea-pig cornea. *J Physiol (Lond)*. 1998;512 (Pt 1):211–217.
45. Brock JA, Pianova S, Belmonte C. Differences between nerve terminal impulses of polymodal nociceptors and cold sensory receptors of the guinea-pig cornea. *J Physiol (Lond)*. 2001;533(Pt 2):493–501.
46. Carr RW, Pianova S, Fernandez J, Fallon JB, Belmonte C, Brock JA. Effects of heating and cooling on nerve terminal impulses recorded from cold-sensitive receptors in the guinea-pig cornea. *J Gen Physiol*. 2003;121(5):427–439.
47. Murphy PJ, Patel S, Morgan PB, Marshall J. The minimum stimulus energy required to produce a cooling sensation in the human cornea. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2001;21(5):407–410.
48. Chen X, Gallar J, Pozo MA, Baeza M, Belmonte C. CO₂ stimulation of the cornea: a comparison between human sensation and nerve activity in polymodal nociceptive afferents of the cat. *Eur J Neurosci*. 1995;7(6):1154–1163.
49. Bonanno JA, Polse KA. Corneal acidosis during contact lens wear: effects of hypoxia and CO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987;28(9):1514–1520.
50. Kenshalo DR. Comparison of thermal sensitivity of the forehead, lip, conjunctiva and cornea. *Journal of applied physiology*. 1960;15:987–991.
51. Beuerman R, Tanelian D. Corneal pain evoked by thermal stimulation. *Pain*. 1979;7(1):1.
52. Robinson CJ, Torebjörk HE, LaMotte RH. Psychophysical detection and pain ratings of incremental thermal stimuli: a comparison with nociceptor responses in humans. *Brain Res*. 1983;274(1):87–106.
53. Adriaensen H, Gybels J, Handwerker HO, Van Hees J. Suppression of C-fibre discharges upon repeated heat stimulation may explain characteristics of concomitant pain sensations. *Brain Res*. 1984;302(2):203–211.
54. Ochoa J, Torebjörk E. Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. *Journal of Physiology*. 1989;415:583–599.
55. Cochet P, Bonnet R. L'esthésie cornéenne. Sa mesure clinique. Ses variations physiologiques et pathologiques. *La Clinique Ophtalmologique*; 1960:3–27.
56. Millodot M, Larson W. Effect of bending of the nylon thread of the Cochet-Bonnet aesthesiometer upon the recorded pressure. *The Contact Lens*; 1967:5–6.
57. Vega J, Simpson T, Fonn D. A noncontact pneumatic esthesiometer for measurement of ocular sensitivity: a preliminary report. *Cornea*. 1999;18(6):675.
58. Stapleton F, Tan ME, Papas EB, et al. Corneal and conjunctival sensitivity to air stimuli. *British Journal of Ophthalmology*. 2004;88(12):1547–1551. doi:10.1136/bjo.2004.044024.
59. Nosch D, Pult H, Murphy PJ, Purslow C. Verification of mechanical, corneal sensitivity measurement with the Belmonte aesthesiometer (BOPM). Poster Presentation, International Society for Eye Research (ISER); 2012:1–1.

Quellenverzeichnis für Abbildungen

1. Patel DV, McGhee CN. Mapping of the normal human corneal sub-Basal nerve plexus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Dec;46(12):4485-8.
2. MacIver MB, Tanelian DL. Structural and functional specialization of A delta and C fiber free nerve endings innervating rabbit corneal epithelium. *J Neurosci*. 1993 Oct;13(10):4511-24.