

Klinischer Vergleich eines neu entwickelten Prototyps zur Messung der Hornhautsensibilität zum aktuellen Goldstandard

Tobias Bracher¹, Daniela Nosch^{2,3}, Roland Joos^{2,3}

¹ M.Sc., EurOptom · ² Prof. Dr. · ³ Institut für Optometrie, FHNW, Schweiz

Eingereicht 27. April 2021; angenommen 14. Juli 2021
Received 27 April 2021; accepted 14 July 2021



COE Multiple-Choice-Fragebogen

Die Publikation „Klinischer Vergleich eines Prototyps zur Messung der Hornhautsensibilität zum aktuellen Goldstandard“ wurde von der Gütegemeinschaft Optometrische Leistungen (GOL) als COE Fortbildungsartikel anerkannt. Die Frist zur Beantwortung der Fragen endet am **1. Oktober 2022**. Die Fragen können online auf der Website www.oel-online.de beantwortet werden. Die unten stehende Reihenfolge entspricht nicht der Online-Version. Pro Frage ist nur eine Antwort richtig. Eine erfolgreiche Teilnahme setzt die Beantwortung von vier der sechs Fragen voraus.

Zusammenfassung

Zweck. Die Studie prüft einen neu entwickelten Prototypen zur Messung der cornealen Sensibilität (Liquid Jet (LJ) mit Kochsalzlösung als Stimulus) auf Reproduzierbarkeit und Korrelation mit dem Ästhesiometer von Cochet-Bonnet (CB). Dies ist ein Ausschnitt einer Masterthesis, welche Teil einer größer angelegten Studie war.

Material und Methoden. In einem klinischen Versuch mit Messwiederholung wurde an 30 Testpersonen eine Schwellenwertbestimmung der cornealen Sensibilität durchgeführt. An zwei Terminen, mit einem Abstand von mindestens einem und maximal vierzehn Tagen, wurden jeweils zwei Schwellenwertbestimmungen mit jedem Gerät durchgeführt. Zusätzlich wurde ein Fragebogen zum allgemeinen Schmerzempfinden (*Pain sensitivity questionnaire* PSQ) ausgefüllt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Schwellenwert der cornealen Sensibilität und dem allgemeinen Schmerzempfinden zu finden.

Ergebnisse. Die Auswertung über alle Testpersonen hinweg ergab ähnliche Standardabweichungen der Schwellenwer-

te für LJ und CB (LJ (M ± SD): 24,3 ± 2,0 dB; CB (M ± SD): 20,0 ± 2,0 dB). Zwischen den beiden Untersuchungsterminen konnte bei LJ kein signifikanter Unterschied gefunden werden, wohingegen dieser Unterschied bei CB signifikant unterschiedlich war (LJ: M Differenz = -0,063 dB, p = 0,779; CB: M Differenz = -0,641 dB, p = 0,003). Die Schwellenwerte von LJ korrelieren moderat positiv mit den Schwellenwerten von CB und PSQ (LJ-CB: r = 0,476, p < 0,001; LJ-PSQ: r = 0,437, p < 0,001).

Fazit. LJ weist eine deutlich größere Stimulus-Bandbreite als CB auf. Bezüglich Reproduzierbarkeit war LJ dem CB überlegen, bei gleichzeitig korrelierenden Schwellenwerten. Daraus lässt sich schließen, dass LJ vergleichbare Werte wie CB mit besserer Reproduzierbarkeit liefert. Eine moderat positive Korrelation zwischen LJ und dem allgemeinen Schmerzempfinden wurde gefunden.

Schlüsselwörter

Ästhesiometrie, Cochet-Bonnet, Liquid Jet, Prototyp, PSQ

Clinical comparison of a newly developed prototype for measuring corneal sensitivity to the current gold standard

Abstract

Purpose. The aim of the study was to test a newly developed prototype for corneal sensitivity measurement (liquid jet (LJ) with saline as stimulus) for repeatability and correlation with the Cochet-Bonnet esthesiometer (CB). This is an excerpt of a master thesis, which was part of a larger study.

Material and Methods. Corneal sensitivity thresholds (CST) were determined for 30 subjects, in a clinical trial with 30 subjects, with each device on two separate dates (with intervals of at least one day and a maximum of fourteen days). In addition, the pain sensitivity questionnaire (PSQ) was applied to determine any possible correlation with corneal sensitivity.

Results. Similar standard deviations of the CSTs for LJ and CB were obtained (LJ (M ± SD): 24.3 ± 2.0 dB; CB (M ± SD): 20.0 ± 2.0 dB). No statistically significant difference in CST

was found between the two visits for LJ (mean difference: -0.063 dB, $p = 0.78$), however there was a statistically significant difference for CB (mean difference: -0.641 dB, $p = 0.003$). LJ CSTs correlated moderately positively with CB CSTs and PSQ (LJ-CB: $r = 0.476$, $p < 0.001$; LJ-PSQ: $r = 0.437$, $p < 0.001$).

Conclusion. LJ offers a significantly larger stimulus bandwidth than CB. Better reproducibility was observed for LJ, while correlation between the results for the two instruments was good. Significant moderate positive correlation was found between LJ CSTs and general pain sensitivity.

Keywords

esthesiometry, Cochet-Bonnet, Liquid Jet, prototype, PSQ

Einleitung

Die Cornea besitzt die ausgeprägteste Innervationsdichte des Körpers.¹⁻⁴ Von Tiermodellen ausgehend, wird geschätzt, dass die Cornea 300 bis 600 mal stärker innerviert ist als die Haut.⁵ Nerven, welche mechanische, elektrische, chemische und thermische Stimuli wahrnehmen, schützen durch Reflexe die Funktionsfähigkeit der Cornea.^{1,4} Wenn der Schmerz durch einen Fehler im nozizeptiven System jedoch ausbleibt oder der Schwellenwert für das Auslösen eines Reflexes zu hoch ist, besteht die Gefahr von unbemerkten Verletzungen der Cornea und damit verbunden ein möglicher Sehverlust. Zur Regeneration der Cornea nach Verletzung und zum Erhalt der Integrität wird eine intakte Nervenversorgung vorausgesetzt. Bei längerer Unterbrechung der Nervenversorgung können epitheliale Defekte, Ulzerationen bis hin zu Perforationen der Cornea entstehen.⁶ Mit Hilfe von modernen bildgebenden Verfahren konnte gezeigt werden, dass strukturelle Anomalien bei gewissen pathologischen Veränderungen auftreten und umgekehrt.^{2,7} Die Struktur und Funktion der Nerven stimmen jedoch nicht immer miteinander überein. Symptome können ohne sichtbare Pathologie vorliegen und entgegengesetzt.^{2,7} Genauere Messungen der cornealen Sensibilität könnten daher zusätzliche Informationen über Ursache und Auswirkung pathologischer Veränderungen auf die cornealen Nerven liefern.

Die Reizempfindung entsteht auf der cornealen Oberfläche, wo sie durch die Nerven an den Hirnstamm weitergeleitet, durch das limbische System interpretiert und an das Cerebrum übermittelt wird. An jeder dieser Stellen wird das Signal durch nozizeptive Verarbeitung entweder verstärkt

oder abgeschwächt. Wie unangenehme Reize am Auge wahrgenommen werden, ist entsprechend von Person zu Person unterschiedlich.⁸ Ein validiertes Verfahren zur Selbstbestimmung der individuellen Empfindung von Schmerzen stellt der *Pain Sensitivity Questionnaire* (PSQ) von Ruscheweyh et al. dar.⁹ Dieser wurde bereits für Untersuchungen am Auge verwendet und ergab einen Zusammenhang zwischen allgemeinem Schmerzempfinden und Augenbeschwerden.^{8,10,11} Auch als Hilfsmittel zur Selektion geeigneter Träger von formstabilen Kontaktlinsen wurde der PSQ vorgeschlagen.¹²

Weiter erkennen oberflächliche Nervenendigungen Abkühlung durch einen verdünnten Tränenfilm und lösen dadurch die Sekretion neuer Tränenflüssigkeit und einen Lidschlag aus, welcher den Tränenfilm wieder gleichmäßig verteilt.^{1,13} Somit sind oberflächliche, schmerzempfindliche Nerven mitverantwortlich für die Basissekretion der Tränenflüssigkeit und spielen eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des trockenen Auges.¹³

Studien haben gezeigt, dass die corneale Sensibilität nicht konstant ist und sich in der Folge von systemischen Erkrankungen wie Diabetes,¹⁴⁻¹⁶ chirurgischen Eingriffen am Auge^{2,4} oder Alterungsprozessen^{17,18} ändern kann. Auch das Tragen von Kontaktlinsen^{19,20} sowie degenerative Veränderungen wie beispielsweise Keratokonus haben einen negativen Einfluss.^{4,21,22} Eine veränderte Sensibilität kann die verstärkte oder fehlende Symptomatik beim trockenen Auge begründen, wodurch Symptome ohne ersichtlichen Grund oder Anzeichen für Trockenheit ohne Symptome vorliegen können.^{1,13,23} Der Messung der cornealen Sensibilität kommt daher in der Augenheilkunde große Bedeutung zu. Von Frey beschrieben im Jahr 1894 zum ersten Mal die Äs-

thesiometrie.²¹ Dabei wurden Haare vom Pferdeschweif mit unterschiedlichen Längen benutzt, um die Sensibilität der Cornea zu prüfen. Diese Version wurde von Francheschetti im Jahr 1932 und anschließend von Boberg-Ans dahingehend optimiert, dass neu ein Nylonfaden mit konstantem Durchmesser und variabler Länge verwendet wurde.²⁴ Die Einstellmöglichkeit ist mit elf Stufen (von 0,5 cm bis 6 cm, in Abstufungen von 0,5 cm) stark eingeschränkt und weist mit abnehmender Fadenlänge zunehmend größere Lücken im Messbereich auf. Des Weiteren ist der Nylonfaden anfällig für Schwankungen der Luftfeuchtigkeit.²⁵ Da der Stimulus sichtbar ist, kann der Schwellenwert durch die Anspannung zusätzlich beeinflusst werden. Die Druckwerte bei größeren Fadenlängen liegen relativ nah beieinander und steigen mit abnehmender Fadenlänge exponentiell an. Bei Verwendung eines Fadens von 0,12 mm Durchmesser besteht die Gefahr, sehr hohe Empfindlichkeiten zu übersehen, da der geringste Schwellenwert bereits einem mittleren Wert des Fadens mit 0,08 mm Durchmesser entspricht. Besonders beim größeren Fadendurchmesser kann es aufgrund der hohen Kräfte und der Kanten am Ende des Fadens zu Läsionen am cornealen Epithel kommen. Aus diesen Gründen wurde in dieser Studie das Ästhesiometer mit einem Fadendurchmesser von 0,08 mm (Luneau Ophtalmologie, Chartres, Frankreich) verwendet. Gegenwärtig ist das Ästhesiometer von Cochet-Bonnet, mit einem Nylonfaden als taktilen Stimulus, das einzige kommerziell erhältliche Gerät. Aufgrund der erwähnten Nachteile wurde an der Fachhochschule Nordwestschweiz (FHNW) ein Prototyp (Liquid Jet Ästhesiometer) entwickelt, welcher einen flüssigen Stimulus, bestehend aus Kochsalzlösung, verwendet.

Ziel dieser Studie war es, die Schwellenwertmessungen der cornealen Sensibilität des Liquid Jet Ästhesiometers denjenigen des Ästhesiometers von Cochet-Bonnet gegenüberzustellen und zu überprüfen, ob die Schwellenwertmessungen reproduzierbar sind. Des Weiteren wurden die Schwellenwerte der cornealen Sensibilität mit den Ergebnissen aus dem Fragebogen für allgemeines Schmerzempfinden (PSQ) verglichen. Bei diesem Artikel handelt es sich um eine Subanalyse einer größer angelegten Studie am Institut für Optometrie der FHNW.

Material und Methoden

Testpersonen

Die teilnehmenden Testpersonen wurden aus dem Patientenstamm des Instituts für Optometrie der FHNW und durch ausgelegte Flyer rekrutiert. Testpersonen im Alter von 18 bis 30 Jahren (Gruppe A) oder 50 bis 70 Jahren (Gruppe B) wurden für die Studie zugelassen (Tabelle 1). Die Unterteilung in zwei Altersgruppen erfolgte aufgrund der abnehmenden Dichte an Nervenzellen und der damit verbundenen Reduktion der Sensibilität der Cornea im Alter.^{17,18} Das Geschlecht hat gemäß Acosta et al. keinen signifikanten Einfluss auf die Sensibilität der Cornea.¹⁸ Das Tragen von formstabilen Kontaktlinsen führte aufgrund ihres nachhaltigen Einflusses

auf die corneale Sensibilität zu einem Ausschluss der Studie, wohingegen weiche Kontaktlinsen in einem Abstand von mindestens 48 Stunden vor der Untersuchung getragen werden durften.^{19,20} Die Testpersonen durften keine systemischen Erkrankungen haben, welche einen Einfluss auf die Augengesundheit haben, wie beispielsweise Diabetes. Unfälle oder Operationen, sowie akute entzündliche Vorgänge, die den vorderen Augenabschnitt betreffen und Symptome des trockenen Auges (OSDI Score > 13) führten ebenfalls zum Ausschluss. Des Weiteren durften besonders am Tag der Untersuchung keine systemischen Medikamente oder Augentropfen angewendet werden, welche einen Einfluss auf den Tränenfilm haben.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Subanalyse einer größer angelegten Studie, welche in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz genehmigt wurde (Projekt-ID 2019-012).²⁶

Geräte zur Erfassung der cornealen Sensibilität

Cochet-Bonnet-Ästhesiometer

In den 1960er Jahren verbesserten Cochet und Bonnet das damalige Ästhesiometer indem zwei Modelle mit unterschiedlichem Fadendurchmesser entwickelt wurden (0,12 und 0,08 mm). Die Länge des Nylonfadens ist variabel und in 0,5 cm Abstufungen einstellbar. Die Anwendung erfolgt senkrecht auf die zentrale Cornea, bis sich der Faden um fünf Grad durchbiegt. Die Testperson konzentriert sich für die Messung auf ein fernes Fixationsobjekt und gibt an, ob der Stimulus gespürt wurde. Die Messung geht von kurz nach lang. Die zuletzt gespürte Stärke des Stimulus wird in Zentimeter (cm) notiert.²⁴ In dieser Studie wurde das Ästhesiometer mit einem Fadendurchmesser von 0,08 mm (Luneau Ophtalmologie, Chartres, Frankreich) verwendet.

Liquid Jet Ästhesiometer-Prototyp

Der neu entwickelte Liquid Jet Ästhesiometer-Prototyp (LJ) (Eigenbau FHNW, überarbeitete Version, Stand September 2019) besteht aus einem Kamerazentriersystem, einer peristaltischen Druckpumpe, einem Drucktransmitter, einem Ventil (Durchmesser 0,1 mm) mit vorgeschalteter Heizfolie und zwei Auslöseknöpfen. Der flüssige Stimulus besteht aus isotonomischer Kochsalzlösung, während einer Ventilöffnungsdauer von 40 ms. Die isotomische Kochsalzlösung gelangt durch ein Infusionskit zum Ventil und wird von dort aus in vordefinierter Intensität und Temperatur auf die zu messende Cornea projiziert. Das Volumen der Kochsalzlösung ist so gering, dass diese unmittelbar nach Auftreffen auf der Augenvorderfläche vom Tränenfilm absorbiert wird und nicht über den Lidrand hinaustritt (0,61 ml für 150 mbar bis 3,45 ml für 1500 mbar). Messungen von Bistoletti und Mauchle haben im Rahmen einer Bachelorarbeit des Institutes für Optometrie der FHNW gezeigt, dass von einer maximalen Abkühlung der Hornhautoberfläche (respektive des Tränenfilms) von 1,63 °C ausgegangen werden kann.²⁷ Für diese Studie wurde der Stimulus 2,2 °C wärmer als die Oberflächentemperatur der

Tabelle 1: Altersverteilung der Studienteilnehmer

		Allgemein		Altersgruppe A		Altersgruppe B	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Anzahl		18	12	9	9	9	3
Alter [Jahre]	Mittelwert	42,2	31,3	24,2	22,6	60,2	57,3
	Standardabweichung	± 18,9	± 16,2	± 2,8	± 3,0	± 6,5	± 9,0

Cornea gewählt, um diese mit zusätzlicher Toleranz sicher nicht abzukühlen. Eine Abkühlung von bereits 0,1 °C kann eine Reizung der kälteempfindlichen Rezeptoren auslösen, wohingegen die Toleranz bei leichter Erwärmung großzügiger ausfällt.^{1,28,29} Die durchschnittliche Stimulus Temperatur betrug $36,7 \pm 0,6$ °C. Durch diese Temperierung des Stimulus, ähnlich der Oberflächentemperatur der Cornea, wird ein ausschließlich taktiler Stimulus angestrebt.

Die Testperson blickt auf ein Fixierlicht, während das nicht zu vermessende Auge abgedeckt wird. Zwei seitlich versetzte Kameras ermöglichen die korrekte Zentrierung auf der Hornhaut und die Einstellung des benötigten Abstandes von 15 mm zum Auge. Die Messung erfolgt im abgedunkelten Raum, damit der Stimulus von der Testperson nicht visuell wahrgenommen werden kann, was die Antwort (gespürt / nicht gespürt) beeinflussen könnte.

Die geforderten Einstellungen werden auf dem mit dem Ästhesiometer verbundenen Laptop vorgenommen. Der vorprogrammierte Algorithmus sucht in einem Stufenverfahren nach dem Schwellenwert der cornealen Sensibilität. Dies wird erreicht, indem abwechselnd deutlich spürbare Werte kontinuierlich reduziert und nicht spürbare Werte kontinuierlich erhöht werden. Somit wird eine mögliche Beeinflussung durch den Untersucher verhindert. Nach ausgelöstem Stimulus gibt die Testperson per Knopfdruck an, ob der Stimulus am Auge gespürt wurde. Die Reinigung erfolgt nach jeder Testperson mittels Spülvorgang und Ultraschallreinigung des Ventils.

OSDI

Der Ocular Surface Disease Index (OSDI) wird mit Hilfe des speziell dafür erarbeiteten und validierten Fragebogens von Allergan ermittelt.³⁰ Dieser ist durch die Testperson auszufüllen und wird benutzt, um abschätzen zu können, ob eine Person subjektiv trockene Augen hat oder nicht. Der Fragebogen besteht aus zwölf alltagsbezogenen Fragen über den Verlauf der letzten Woche und decken die häufigsten Tätigkeiten ab, bei welchen typischerweise Symptome des trockenen Auges auftreten. Aus der Summe aller beantworteten Fragen errechnet sich der OSDI-Score. Ein OSDI-Score von 13 stellt die untere Grenze zum trockenen Auge dar.

Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ)

Der Fragebogen besteht aus 17 Fragen zu alltäglichen Situationen, welche auf einer Skala von null (überhaupt nicht schmerzhaft), eins (gerade eben wahrnehmbar) bis zehn

(der stärkste vorstellbare Schmerz) bewertet werden sollen. Daraus errechnet sich ein Painscore im Bereich von null bis maximal zehn.⁹

Studiendesign und Ablauf der Untersuchungen

Die vorliegende Studie ist als klinischer Versuch mit Messwiederholung angelegt. Pro Termin wurden pro Testperson jeweils zwei Schwellenwertbestimmungen mit LJ und CB durchgeführt. Alle Messungen erfolgten ausschließlich am rechten Auge, wobei die letzte Messung von jedem Durchgang jeweils mit dem Cochet-Bonnet Ästhesiometer erfolgte, da dieses die oberflächliche Cornea verletzen kann und somit die folgenden Messungen verfälschen könnte.

Jede Testperson durchlief zwei Termine von ungefähr 60 Minuten. Beim ersten Besuch wurden die Testpersonen ausführlich über das Vorgehen informiert. Nach dem Unterzeichnen der Einwilligungserklärung füllten die Testpersonen den OSDI Fragebogen und den Fragebogen zum allgemeinen Schmerzempfinden (PSQ) aus. Mittels Anamnese und Spaltlampenuntersuchung des vorderen Augenabschnittes wurden beide Augen auf akute Entzündungen oder vorangegangene Traumata / Operationen überprüft.

Bei beiden Messgeräten wurde jeweils ein unterschwelliger und ein deutlich spürbarer Stimulus am linken Auge demonstriert, damit die Testpersonen eine Vorahnung hatten, was sie erwarten würde. Es folgten die zwei Durchgänge für die Bestimmung der Schwellenwerte. Am Ende der Messungen wurde der vordere Augenabschnitt erneut mit dem Spaltlampenmikroskop, nun mit zusätzlicher Verwendung von Fluoreszein, untersucht. In einem Abstand von mindestens 24 Stunden und maximal 14 Tagen wurden die Schwellenwertbestimmungen und das Ausfüllen der Fragebogen wiederholt.

Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Microsoft Excel 2019 aufbereitet, umgerechnet und anschließend mit IBM SPSS 25.0 ausgewertet. Die Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test geprüft. Die Vergleiche der Mittelwerte erfolgte für normalverteilte Daten entweder mit dem T-Test für gepaarte Stichproben oder dem T-Test für unabhängige Stichproben. Die nicht normalverteilten Daten wurden mit dem nicht parametrischen Test für verbundene Stichproben (Wilcoxon-Test) oder dem nicht parametrischen Test für unabhängige

Stichproben (Mann-Whitney-U-Test) geprüft. Die linearen Regressionen wurden nach Pearson berechnet.

Um die Reproduzierbarkeit der beiden Verfahren zu testen, wurden Bland-Altman-Plots erstellt (Bild 4 und Bild 5).³¹ Zunächst wurde die Differenz der Schwellenwerte vom ersten und zweiten Besuch berechnet. Weiter wurden die Mittelwerte, die Standardabweichungen und die 95 % Konfidenzintervalle bestimmt. Das Konfidenzintervall wird berechnet, indem die Standardabweichung mit $\pm 1,96$ multipliziert und zum Mittelwert addiert wird. Die X Achse des Diagramms entspricht dem Mittelwert und die Y-Achse den Differenzen. Die rote Linie stellt den Mittelwert dar und die grünen Linien widerspiegeln das obere und untere Ende des 95 % Konfidenzintervalls. Die Breite der Konfidenzintervalle zeigt die Reproduzierbarkeit der jeweiligen Verfahren. Je näher die Konfidenzintervalle beieinanderliegen und je weniger der Mittelwert von null abweicht, umso besser ist die Reproduzierbarkeit des jeweiligen Verfahrens.

In den Naturwissenschaften wird für die Güte einer Messgröße das Signal-zu-Rausch-Verhältnis verwendet. Als Signal wurde der Mittelwert der Schwellenwerte des ersten und zweiten Besuches genommen und davon die Standardabweichung berechnet. Das Rauschen wurde aus der Standardabweichung der Differenz der Schwellenwerte des ersten und zweiten Besuches berechnet. Das Verhältnis von Signal zu Rauschen ist ein Maß für die Brauchbarkeit des Verfahrens.

Diese Berechnungen erfolgten jeweils als allgemein, ohne und mit Unterteilungen nach Alter. Es wurde mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gearbeitet. Werte von $0,05 < p < 0,2$ wurden als starker, respektive weniger starker Trend beschrieben. Die Korrelationskoeffizienten wurden nach Cohen interpretiert, wobei $r = 0,1$ einer schwachen, $r = 0,3$ einer moderaten und $r = 0,5$ einer starken Korrelation entspricht.³²

Transformation der Daten

Daten mit unterschiedlicher Maßeinheit lassen sich nicht ohne vorherige Transformation vergleichen. Daher müssen die Schwellenwerte vor weiterer Verrechnung in ein logarithmisches Maß transformiert werden. Dezibel (dB) ist ein Verhältnis zweier Zahlen, basierend auf einer logarithmischen Skala. Damit lassen sich sehr große, respektive sehr kleine Werte einfacher darstellen und verarbeiten. Um negative Werte zu vermeiden, wurde als dB Nullwert jeweils 1 mbar, resp. 1 μN gewählt.

Ergebnisse

Prüfung auf Normalverteilung

Die Differenzen der gemessenen Werte vom ersten und zweiten Besuch wurden gebildet und mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Nach Transformation der Schwellenwerte in Dezibel konnte die Nullhypothese der Normalverteilung für LJ angenommen werden ($p = 0,828$). Die Nullhypothese der Normalverteilung wurde für die Schwellenwerte von CB abgelehnt ($p = 0,001$). Für OSDI und Painscore wurde die Nullhypothese der Normalverteilung ebenfalls abgelehnt (OSDI: $p < 0,001$; Painscore: $p = 0,006$).

Tabelle 2: Schwellenwerte Liquid Jet und Cochet-Bonnet

	Liquid Jet		Cochet-Bonnet	
	dB	mbar	dB	μN
Median	24,2	264,1	19,3	85,7
Mittelwert	24,3	302,5	20	114,2
Standardabweichung	2	143,4	2	74,9
erstes Quartil	23	198	18,4	69,8
drittes Quartil	26	402,5	21,3	135,5

lenwerte von CB abgelehnt ($p = 0,001$). Für OSDI und Painscore wurde die Nullhypothese der Normalverteilung ebenfalls abgelehnt (OSDI: $p < 0,001$; Painscore: $p = 0,006$).

Übersicht der Schwellenwerte

Der Mittelwert (M) der Schwellenwerte und deren Standardabweichung (SD), sowie der Median (MD) über alle Testpersonen, sind in der Tabelle 2 zu sehen. Die Schwellenwerte sind sowohl in mbar, resp. μN , wie auch in dB aufgeführt. Des Weiteren ist das erste und dritte Quartil aufgeführt, welche die Spannweite des Interquartilabstandes beschreiben. LJ weist höhere Mittelwerte als CB auf, wobei die SD sehr ähnlich ausfallen (Tabelle 2).

Vergleich der Besuche

Die Schwellenwerte des ersten und zweiten Besuches wurden bei LJ mit dem T-Test für gepaarte Stichproben und bei CB mit dem nicht parametrischen Test für verbundene Stichproben (Wilcoxon-Test) geprüft.

Für LJ ergibt sich dadurch bei keiner der Gruppierungen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Besuchsterminen (LJ: allg.: M Differenz = $-0,063$ dB, $p = 0,779$; Gruppe A: M Differenz = $+0,112$ dB, $p = 0,704$; Gruppe B: M Differenz = $-0,325$ dB, $p = 0,359$). Bei CB liegt jedoch sowohl bei Betrachtung aller Testpersonen, als auch bei isolierter Betrachtung der Altersgruppe A ein signifikanter Unterschied zwischen den Schwellenwerten der beiden Besuchsterminen vor (CB: allg. M Differenz = $-0,641$ dB, $p = 0,003$; Gruppe A: M Differenz = $-0,576$ dB, $p = 0,020$). Für die Altersgruppe B liegt ein starker Trend zu unterschiedlichen Schwellenwerten zwischen den beiden Messterminen vor (M Differenz = $-0,739$ dB, $p = 0,072$) (Bild 1).

Vergleich der Altersgruppen

Die Mittelwerte der Schwellenwerte sind bei der Altersgruppe B jeweils leicht höher ausgefallen als bei der Altersgruppe A. Für LJ war dieser Unterschied zwischen den beiden

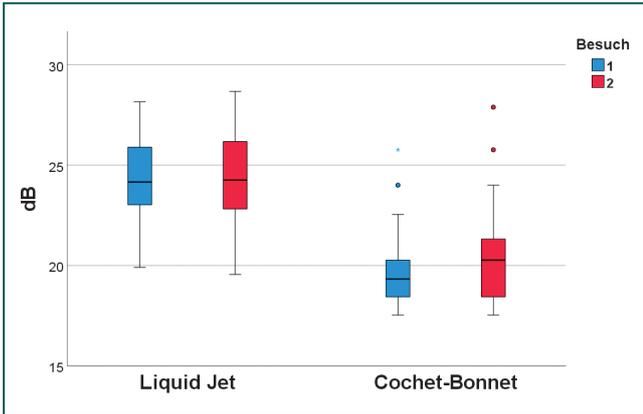


Bild 1: Boxplots der Schwellenwerte gruppiert nach Besuch

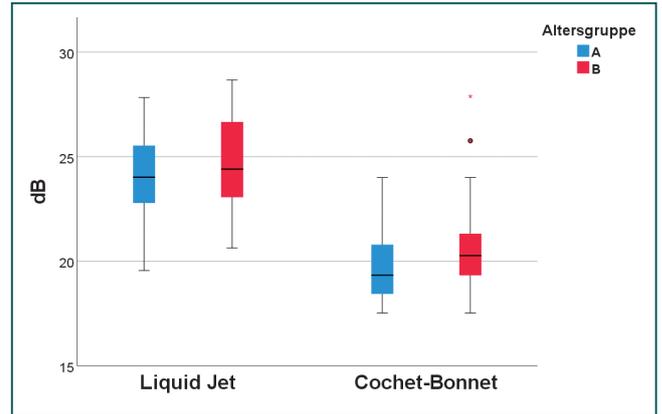


Bild 2: Boxplots der Schwellenwerte gruppiert nach Altersgruppe

Altersgruppen nicht signifikant ($p = 0,324$). Für CB war dieser Unterschied ein leichter Trend zu höheren Messwerten bei der älteren Gruppe ($p = 0,151$) (**Bild 2**).

CB: allg. $p = 0,003$). Der Unterschied zwischen den beiden Messungen betrug durchschnittlich $-0,063 \pm 3,396$ dB für LJ und $-0,641 \pm 3,091$ dB für CB (**Bild 4** und **Bild 5**).

Korrelationen

Die Korrelationen wurden als Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen berechnet und auf Signifikanz geprüft. Die Messungen von LJ korrelieren moderat positiv mit den Messungen vom CB und Painscore (**Bild 3**).

Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob der Liquid Jet Ästhesiometer Prototyp reproduzierbare Messwerte liefert und mit den Messwerten des Ästhesiometers vom Cochet-Bonnet korreliert. Des Weiteren konnte eine klinische Anwendung des Prototypen überprüft werden.

Reproduzierbarkeit

LJ und CB zeigten beide in Bezug auf ihre Reproduzierbarkeit leichte Schwankungen in der Signalqualität sowie ein im Vergleich zueinander ähnliches Rauschen, wobei das Rauschen bei CB etwas schwächer war.

LJ und CB zeigten in Bezug auf ihre Reproduzierbarkeit leichte Schwankungen in ihrer Signalqualität und ähnliches, bis leicht schwächeres Rauschen. Dies führt zu einem geringen Verhältnis von Signal zu Rauschen sowohl ohne als auch mit Unterteilung in die Altersgruppen (vgl. **Tabelle 3**). Die Differenzen zwischen den beiden Untersuchungen waren für LJ nicht signifikant unterschiedlich, wohingegen bei CB ein signifikanter Unterschied vorlag (LJ: allg. $p = 0,779$;

Allgemeiner Vergleich

Sowohl mit wie auch ohne Unterteilung in Altersgruppen sind die Schwankungen der Messungen bei Liquid Jet und dem Ästhesiometer von Cochet-Bonnet ähnlich ausgefallen.

Vergleicht man die beiden Altersgruppen miteinander, so konnte eine Tendenz für einen höheren Schwellenwert bei der älteren Gruppe beobachtet werden, welcher jedoch nicht statistisch signifikant war. Lediglich bei der Messung mit dem Ästhesiometer von Cochet-Bonnet war dieser Trend statistisch signifikant. Roszkowska et al. haben bei ihren Untersuchungen mit dem Ästhesiometer von Cochet-Bonnet ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Altersgrup-

Tabelle 3: Signal und Rauschen der Messmethoden

		Allgemein		Gruppe A		Gruppe B	
		Standardabweichung [dB]	Verhältnis	Standardabweichung [dB]	Verhältnis	Standardabweichung [dB]	Verhältnis
Liquid Jet	Signal	1,87	1,08	1,75	1	2,03	1,2
	Rauschen	1,73		1,75		1,7	
Cochet-Bonnet	Signal	1,85	1,17	1,67	1,1	2,03	1,21
	Rauschen	1,58		1,52		1,69	

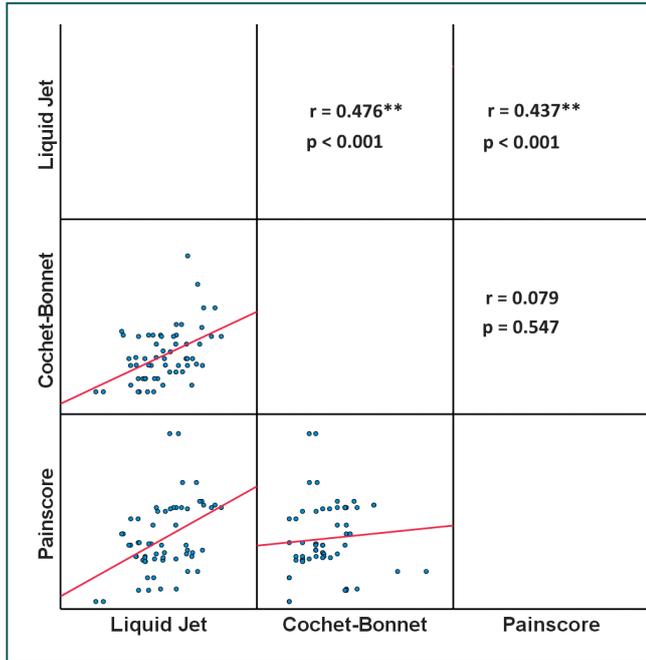


Bild 3: Streudiagrammmatrix der gemessenen Parameter

pen festgestellt.³³ Dass dies mit dem Liquid Jet Ästhesiometer in dieser Studie nicht repliziert werden konnte, ist möglicherweise im großen Unterschied des Stichprobenumfangs begründet (Roszkowska et al. 500 Augen versus 30 Augen). Die Altersgruppen sind in dieser Subanalyse nicht homogen, was einen Vergleich schwierig gestaltet. Aufgrund der Veränderungen der cornealen Sensibilität im Alter wurde es jedoch als wichtig erachtet, diese Unterteilung beizubehalten. In der Gesamtstudie mit Fallzahlplanung, welche noch nicht publiziert wurde, war dieser Unterschied auch für LJ signifikant.

Zwischen den Stimuli wird der Druck beim Liquid Jet durch eine peristaltische Pumpe geregelt, was verhältnismäßig viel Zeit in Anspruch nimmt. Auch wenn bei entsprechender Compliance der Testpersonen eine erfolgreiche Messung innerhalb von drei bis fünf Minuten erfolgen kann, ist dies ein nicht unerheblicher zeitlicher Unterschied zur Messung mit dem Ästhesiometer von Cochet-Bonnet. Um den Aufbau des geforderten Druckes zu beschleunigen, wäre das Verbauen einer Spritzpumpe eine mögliche Optimierung.

Korrelationen

Die Schwellenwerte von Liquid Jet korrelieren moderat signifikant positiv mit denjenigen vom Ästhesiometer von Cochet-Bonnet ($r = 0,476$, $p < 0,001$). Dies lässt darauf schließen, dass mit diesen beiden Verfahren ähnliche Werte gemessen werden können.

OSDI und Pain Score korrelieren kaum mit den anderen Variablen. Dies liegt möglicherweise darin begründet, dass nur Testpersonen mit niedrigem OSDI, resp. ohne Symptome des trockenen Auges und gesunden Augen, zur Studie zugelassen waren. Einzig Liquid Jet korrelierte moderat signifikant positiv mit der allgemeinen Schmerzempfindlichkeit aus

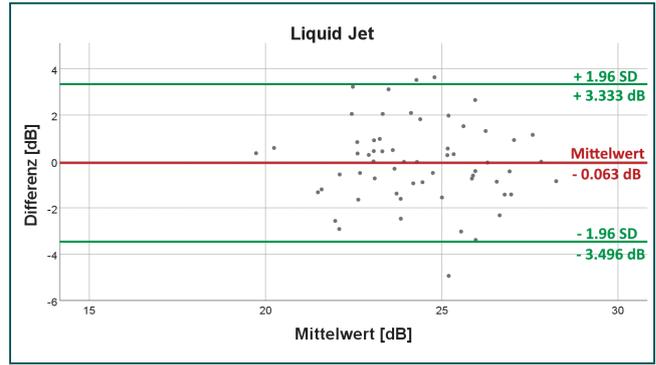


Bild 4: Bland-Altman-Plot des Liquid Jet Ästhesiometers

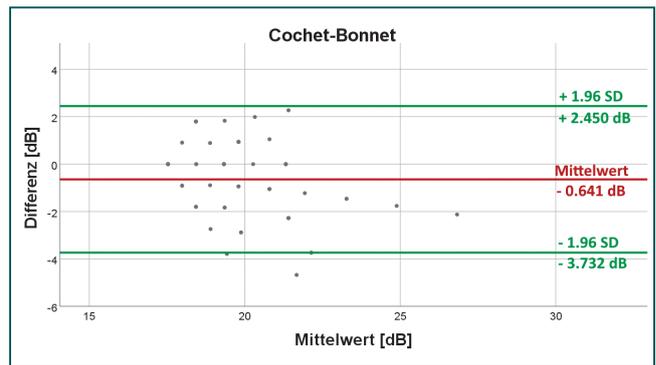


Bild 5: Bland-Altman-Plot des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers

dem PSQ ($r = 0,437$, $p < 0,001$). Da das Ästhesiometer von Cochet-Bonnet mit Liquid Jet korreliert, jedoch nicht mit Painscore, müssten diese Korrelationen mit einer größeren Stichprobe genauer untersucht werden. PSQ Scores waren gemäß Ruscheweyh et al. signifikant korrelierend mit der Beurteilung von wahrgenommenen Schmerzen, nicht jedoch mit den individuellen Schwellenwerten. In deren Validierung des PSQ wurden keine signifikanten Unterschiede bei Geschlecht oder Alter festgestellt.⁹

Reproduzierbarkeit

Bei Gegenüberstellung der Messungen vom ersten und zweiten Besuch fielen signifikante Unterschiede bei den Messungen mit dem Ästhesiometer von Cochet-Bonnet auf ($p = 0,003$). Dies war bei den Messungen mit Liquid Jet nicht der Fall ($p = 0,779$). Diese Beobachtungen gelten sowohl mit, als auch ohne Unterteilung in die beiden Altersgruppen. Dass es zwischen den beiden Besuchsterminen zu Unterscheiden kam, kann zum einen daran liegen, dass es sich um psychophysische Messungen an der Wahrnehmungsgrenze handelt, was Variabilität kreiert und zum anderen daran, dass physiologische Tagesunterschiede möglich sind. Bei beiden Geräten liegt ein deutliches Rauschen in den Messungen vor. Stellt man das Signal und das Rauschen ins Verhältnis, so fällt dies aufgrund des starken Rauschens bei beiden Messmethoden sehr gering aus. Allerdings kann nicht abschließend gesagt werden, ob das Rauschen physiologisch bedingt durch die

gesunden Augen von allen Testpersonen oder auf die Messungenauigkeit der Geräte zurückzuführen ist.

Die Reproduzierbarkeit des Ästhesiometers von Cochet-Bonnet wird nach Ansicht der Autor*innen dieser Arbeit sehr wahrscheinlich überschätzt. Durch die eingeschränkte Stimulus-Bandbreite und die ungleiche Intensitätsverteilung der Stimuli ist diese Messmethode um einiges toleranter gegenüber Schwankungen als die unendlich vielen Intensitätsstufen des Prototypen.

Fazit

Durch die Temperierung des Stimulus, ähnlich der Oberflächentemperatur der Cornea, wird mit dem Liquid Jet Ästhesiometer ein taktiler Stimulus angestrebt. Die Messungen sind reproduzierbar und korrelieren mit dem bis heute als Goldstandard verwendeten Cochet-Bonnet Ästhesiometer. Mit seiner bedeutend größeren Stimulus Bandbreite ist das Liquid Jet Ästhesiometer in der Lage, kleinere Empfindlichkeitsschwankungen zu erkennen und die Hornhautsensibilität reproduzierbarer zu bestimmen.

Liquid Jet korrelierte moderat signifikant positiv mit dem allgemeinen Schmerzempfinden ($r = 0,437$, $p < 0,001$). Dieser potenzielle Zusammenhang müsste mit einer größeren Stichprobe genauer untersucht werden.

Weitere Studien mit optimiertem Prototypen und einer größeren Testgruppe mit ausbalancierten Altersgruppen und gegebenenfalls Testpersonen mit Symptomen des trockenen Auges sind angebracht.

Korrespondierender Autor



Tobias Bracher
M.Sc., EurOptom

E-Mail:
t.bracher@gmx.ch

Literatur

- Belmonte C., Nichols J. J., Cox S. M., Brock J. A., Begley C. G., Bereiter D. A., Dartt, D. A., Galor, A., Hamrah, P., Ivanusic, J., Jacobs, D. S., McNamara, N. A., Rosenblatt, M. I., Stapleton, F., Wolffsohn, J. S. (2017). TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul. Surf.*, 15, 404-37.
- Shaheen B. S., Bakir M., Jain S. (2014). Corneal nerves in health and disease. *Surv. Ophthalmol.*, 59, 263-85.
- Rosenthal P., Borsook D., Moulton, E. A. (2016). Oculofacial pain: Corneal nerve damage leading to pain beyond the eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 57, 5285.
- Müller, L. J., Marfurt, C. F., Kruse, F., Tervo, T. M. T. (2003). Corneal nerves: Structure, contents and function. *Exp. Eye Res.*, 76, 521-42.
- Eguchi, H., Hiura, A., Nakagawa, H., Kusaka, S., Shimomura, Y. (2017). Corneal nerve fiber structure, its role in corneal function, and its changes in corneal diseases. *Biomed. Res. Int.*, 1-15.
- Bonini, S., Rama, P., Olzi, D., Lambiase, A. (2003). Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond.)*, 17, 989-95.
- Al-Aqaba, M. A., Dhillon, V. K., Mohammed, I., Said, D. G., Dua, H. S. (2019). Corneal nerves in health and disease. *Prog. Retin. Eye Res.*, 73, 100762.
- Li, W., Graham, A. D., Lin, M. C. (2016). Understanding ocular discomfort and dryness using the pain sensitivity questionnaire. *PLoS One*, 11, e0154753.
- Ruscheweyh, R., Marziniak, M., Stumpfenhorst, F., Reinholz, J., Knecht S. (2009). Pain sensitivity can be assessed by self-rating: Development and validation of the pain sensitivity questionnaire. *Pain*, 146, 65-74.
- Vehof, J., Kozareva, D., Hysi, P. G., Harris, J., Nessa, A., Williams, F. K., Bennett, D. L. H., McMahon, S. B., Fahy, S. J., Direk, K., Spector, T. D., Hammond, C. J. (2013). Relationship between dry eye symptoms and pain sensitivity. *JAMA Ophthalmol.*, 131, 1304.
- Li, W., Lin, M. C. (2018). Pain sensitivity associated with the length of the maximum interblink period. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 59, 238.
- Nosch, D. S., Joos, R. E., Müller, D., Matt, S. M. (2019). General pain perception sensitivity, lid margin sensitivity and gas permeable contact lens comfort. *Clin. Exp. Optom.*, 103, 766-771.
- Rosenthal, P., Borsook, D. (2016). Ocular neuropathic pain. *Br. J. Ophthalmol.*, 100, 128-34.
- Saini, J. S., Mittal, S. (1996). Graded corneal sensitivity for screening of diabetic retinopathy. *Indian J. Ophthalmol.*, 44, 219.
- Malik, R. A., Kallinikos, P., Abbott, C. A., van Schie, C. H. M., Morgan, P., Efron, N., Boulton, A. J. M. (2003). Corneal confocal microscopy: A non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia.*, 46, 683-8.
- Tavakoli, M., Kallinikos, P. A., Efron, N., Boulton, A. J. M., Malik, R. A. (2007). Corneal sensitivity is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 30, 1895-7.
- Grupcheva, C. N., Wong, T., Riley, A. F., McGhee, C. N. (2002). Assessing the sub-basal nerve plexus of the living healthy human cornea by in vivo confocal microscopy. *Clin. Exp. Ophthalmol.*, 30, 187-90.
- Acosta, M. C., Alfaro, M. L., Borrás, F., Belmonte, C., Gallar, J. (2006). Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva. *Exp. Eye Res.*, 83, 932-8.
- Stapleton, F., Marfurt, C., Golebiowski, B., Rosenblatt, M., Bereiter, D., Begley, C., Dartt, D., Gallar, J., Belmonte, C., Hamrah, P., Willcox, TFOS Contact Lens International Workshop on Contact Lens Discomfort. (2013). The TFOS international workshop on contact lens discomfort: report of the subcommittee on neurobiology. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 54, TFOS71-TFOS97.
- Ntola, A. M., Murphy, P. J. (2002). The effect of contact lens wear on corneal sensation. *Minerva Oftalmol.*, 44, 31-38.
- Cho, K. J., Mok, J. W., Choi, M. Y., Kim, J., Joo, C.-K. (2013). Changes in corneal sensation and ocular surface in patients with asymmetrical keratoconus: *Cornea*, 32, 205-10.
- Spadea, L., Salvatore, S., Vingolo, E. M. (2013). Corneal sensitivity in keratoconus: A review of the literature. *ScientificWorldJournal*, 2013, 683090.
- Craig, J. P., Nichols, K. K., Akpek, E. K., Caffery, B., Dua, H. S., Joo, C.-K., Liu, Z., Nelson, J. D., Nichols, J. J., Tsubota, K., Stapleton, F. (2017). TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul. Surf.*, 15, 276-83.
- Martin, X. Y., Safran, A. B. (1988). Corneal hypoesthesia. *Surv. Ophthalmol.*, 33, 28-40.
- Lum, E., Murphy, P. J. (2018). Effects of ambient humidity on the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Eye (Lond.)*, 32, 1644-51.
- Nosch, D. S., Kaeser, E., Oscity, M., Bracher, T., Steigmeier, P., Loepfe, M., et al. (2020). Technical and clinical validation of a new Liquid Jet Esthesiometer. ARVO Annual Meeting Abstract, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 61, 3281.
- Bistoletti, G., Mauchle, T. (2019). Bestimmung der optimalen Stimulus-temperatur der Liquid Jet Aesthesiometrie, Bachelor Thesis Optometrie. Institut für Optometrie, FHNW.
- Belmonte, C., Aracil, A., Acosta, M. C., Luna, C., Gallar, J. (2004). Nerves and sensations from the eye surface. *Ocul. Surf.*, 2, 248-53.
- Belmonte, C., Carmen Acosta, M., Gallar, J. (2004). Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp. Eye Res.*, 78, 513-25.
- Schiffman, R. M. (2000). Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch. Ophthalmol.*, 118, 615.
- Bland, J. M., Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (Lond.)*, 1, 307-10.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* (2nd ed.), New York, p. 567.
- Roszkowska, A. M., Colosi, P., Ferreri, F. M. B., Galasso, S. (2004). Age-related modifications of corneal sensitivity. *Bibl. Ophthalmol.*, 218, 350-5.

COE Multiple-Choice-Fragebogen



Letzter Termin, um die Fragen online auf der Website www.ocl-online.de zu beantworten, ist der 1. Oktober 2022

Frage 1: Die oberflächlichen schmerzempfindlichen Hornhautnerven haben folgende Funktionen, außer:

- a) Regelung der Basissekretion des Tränenfilms
- b) Detektion von Fremdkörpern
- c) Initiierung von Botenstoffen für die Regeneration der Cornea nach Verletzung
- d) Regulierung des Augeninnendrucks

Frage 2: Hornhautsensibilität kann durch folgende Einflüsse beeinflusst werden, außer durch:

- a) das Trockene Auge
- b) periphere Neuropathie bei Diabetes
- c) die Hornhautdicke
- d) chirurgische Eingriffe am Auge

Frage 3: Das Cochet-Bonnet Ästhesiometer weist folgende Nachteile auf, außer:

- a) es ist kommerziell nicht mehr erhältlich
- b) eingeschränkte Stimulusbandbreite
- c) mögliche Verletzung des Hornhautepithels bei der Messung
- d) Anfälligkeit für Schwankungen der Luftfeuchtigkeit

Frage 4: Welche Aussage in Bezug auf das Liquid Jet Ästhesiometer ist nicht korrekt?

- a) Der Stimulus kann erwärmt werden.
- b) Die Stimulus-Intensität wird über den Druck geregelt.
- c) Der Schwellenwert für die Hornhautsensibilität wird durch einen Algorithmus bestimmt.
- d) Der Schwellenwert für die Hornhautsensibilität stellt die für eine Testperson maximal erträgliche Intensität eines Stimulus dar.

Frage 5: Die Schwellenwertmessungen mit dem Liquid Jet Ästhesiometer korrelieren mit denen des Cochet-Bonnet Ästhesiometers mit einem r-Wert von ...

- a) 0,47 ($p < 0,001$)
- b) 0,89 ($p < 0,001$)
- c) 0,12 ($p = 0,489$)
- d) 0,66 ($p < 0,001$)

Frage 6: Welches Ergebnis wurde erwartet, konnte in dieser Probandengruppe aber nicht gezeigt werden?

- a) Statistisch signifikant höhere Schwellenwerte für die Hornhautsensibilität mit der Liquid Jet Methode in Gruppe B
- b) Statistisch signifikant höhere Schwellenwerte für die Hornhautsensibilität mit der Liquid Jet Methode in Gruppe A
- c) Statistisch signifikant tiefere Schwellenwerte für die Hornhautsensibilität mit der Cochet-Bonnet Methode in Gruppe B
- d) Keine Korrelation zwischen allgemeinem Schmerzempfinden und Schwellenwertmessungen