

Centro per lo Studio ed il Trattamento
della Retinopatia Diabetica e delle Vasculopatie Oculari
Istituto di Clinica Oculistica dell'Università di Padova
Direttore: Prof. F. D'Ermo

T. SEGATO, S. PIERMAROCCHI, E. MIDENA

CONTROINDICAZIONI E COMPLICANZE
DEL TRATTAMENTO FOTOCOAGULATIVO
DELLA RETINOPATIA DIABETICA (*)

Estratto da:

BOLLETTINO DI OCULISTICA

Anno 63 - numero 7-8 - 1984

Cappelli editore - Bologna

CONTROINDICAZIONI E COMPLICANZE DEL TRATTAMENTO FOTOCOAGULATIVO DELLA RETINOPATIA DIABETICA (*)

T. SEGATO, S. PIERMAROCCHI, E. MIDENA

Centro per lo Studio ed il Trattamento
della Retinopatia Diabetica e delle Vasculopatie Oculari
Istituto di Clinica Oculistica dell'Università di Padova
Direttore: Prof. F. D'Ermo

Sono trascorsi quasi 20 anni dai primi pioneristici tentativi di fotocoagulazione retinica di Meyer-Schwickerath con lo Xenon e di L'Esperance, Zweng e Little con il Laser, volti a prevenire le gravi complicanze oculari cui va incontro il diabetico affetto da retinopatia. Dopo queste prime esperienze, si sono susseguiti numerosi ed importanti studi che hanno definitivamente sancito l'efficacia del trattamento fotocoagulativo nel prevenire la cecità in molti pazienti affetti da retinopatia diabetica (1).

Il largo impiego di questa tecnica ha permesso di delineare con sufficiente

chiarezza i suoi limiti, cioè quali siano le condizioni in cui essa non trova indicazione e quali le complicanze. I numerosi lavori pubblicati su un argomento di così grande importanza per l'Oftalmologo il cui interesse è rivolto a questa patologia, ci hanno indotti a riunire in questa rassegna le controindicazioni e le complicanze del trattamento fotocoagulativo della retinopatia diabetica, analizzando più attentamente quelle situazioni che rivestono maggiore interesse per frequenza e gravità. Considerato che la più diffusa tecnica di fotocoagulazione utilizza la luce emessa dal laser ad Argon, ci siamo soffermati a descrivere quelle condizioni correlate all'uso di questo tipo di laser, accennando solo brevemente all'impiego di altri fotocoagulatori quali lo Xenon o i Laser a Rubino, Krypton.

(*) Parte di questo lavoro è stata presentata al Congresso della Società Oftalmologica Lombarda tenutosi a Milano nei giorni 10-11-12 Dicembre 1982.

LE CONTROINDICAZIONI (tab. I)

Queste possono essere distinte in controindicazioni generali, cioè legate a problemi che da un punto di vista tecnico impediscono il trattamento fotocoagulativo, e controindicazioni retiniche, ove la retinopatia mostra particolari caratteristiche che possono rendere il trattamento fotocoagula-

tivo non solo inefficace ma addirittura dannoso.

Tab. I *Controindicazioni al trattamento fotocoagulativo della retinopatia diabetica.*

CONTROINDICAZIONI GENERALI

- mancanza di trasparenza dei mezzi diottrici:
 - leucoma corneale
 - edema corneale
 - depositi endoteliali di pigmento
 - cataratta
 - emorragia vitreale
 - tralci e membrane vitreali
 - emorragia massiva preretinica
 - presenza di fluoresceina nel vitreo
- insufficiente dilatazione pupillare:
 - blocco pupillare
 - miosi
- terapia anticoagulante:
 - eparina
 - dicumarolici, ...

CONTROINDICAZIONI RETINICHE

- alla fotocoagulazione panretinica:
 - retinopatia diabetica florida
 - distacco retinico trazionale con marcata proliferazione gliale
 - distacco totale di retina
 - marcato edema retinico
 - retinopatia mista (nefropatia, ipertensione)
- alla fotocoagulazione maculare:
 - edema maculare cistoide
 - maculopatia ischemica
 - membrana preretinica
 - essudati duri foveali
 - foro maculare
 - neovascolarizzazione sottoretinica
 - alterazioni atrofiche maculari

CONTROINDICAZIONI GENERALI

La mancanza di trasparenza dei mezzi diottrici costituisce un'ovvia controindicazione al trattamento. A questo proposito vale la pena di ricordare che, per le caratteristiche fisiche del laser ad Argon, l'energia luminosa viene assorbita prevalentemente dalla emoglobina e dalla melanina dell'epitelio pigmentato, ma in minor misura anche dai mezzi diottrici oculari; qualora la trasparenza di queste ultime strutture sia compromessa per la presenza di opacità (della cornea, del cristallino, del vitreo, ecc.) una considerevole quantità dell'energia del raggio laser verrà assorbita da questi tessuti, potendo provocare a tale livello indesiderati effetti termici, diminuendo inoltre l'energia dell'impatto a livello retinico (2).

Anche la terapia anticoagulante (eparina, dicumarolici), esponendo il paziente al rischio di gravi emorragie, viene comunemente considerata una controindicazione al trattamento fotocoagulativo. È ovvio infine che il blocco pupillare o la miosi precludono il trattamento laser retinico.

CONTROINDICAZIONI RETINICHE

È opportuno considerare da un lato le controindicazioni al trattamento

fotocoagulativo panretinico e dall'altro quelle correlate al trattamento focale in regione maculare.

Trattamento fotocoagulativo panretinico: la retinopatia diabetica florida, caratterizzata dalla rapida proliferazione vascolare che dalla papilla si estende a tutto il polo posteriore, può rappresentare secondo alcuni Autori un'importante controindicazione al trattamento laser effettuato secondo i criteri classici (1). Infatti, anche se la causa di questo fenomeno non è chiara, a seguito di trattamenti fotocoagulativi retinici eseguiti impiegando i parametri standard, è stata in alcuni casi descritta la progressione dei vasi neoformati; si ritiene che solo aumentando la potenza degli impatti e ravvicinando nel tempo le sedute, queste peculiari forme di retinopatia diabetica proliferante possano trarre qualche beneficio dalla terapia laser.

In presenza di un distacco retinico trazionale viene sconsigliato il trattamento laser poiché, accentuando i fenomeni trazionali vitreoretinici può determinare un aggravamento del quadro.

Tale controindicazione diviene meno assoluta in presenza di una più modesta proliferazione gliale: in questi casi il trattamento deve comunque essere effettuato con la dovuta cautela, dilazionando le sedute, evitando per quanto possibile di « riscaldare » tral-

ci gliali e tenendo sotto controllo il vitreo periferico ove possono comparire pericolosi fenomeni trazionali. Se il paziente affetto da retinopatia diabetica è anche iperteso o portatore di una grave nefropatia, oltre alle lesioni retiniche della microangiopatia diabetica si possono osservare quelle della patologia associata, come l'edema retinico esteso, la notevole componente essudativa o la presenza di noduli cotonosi. In queste condizioni l'efficacia del trattamento fotocoagulativo appare molto meno evidente.

Trattamento fotocoagulativo maculare: su questo interessante capitolo i pareri non sono sempre stati concordi. Riteniamo che il criterio fondamentale che deve guidare la scelta della terapia laser è quello della valutazione preventiva della funzionalità maculare. Negli occhi in cui la fovea si rivela irreversibilmente danneggiata per la presenza ad esempio di una grave componente essudativa o ischemica, la fotocoagulazione è inefficace. Tuttavia, in caso sia presente un edema maculare cistoide di modesta entità, con almeno parte della rete capillare perifoveolare integra ed una funzionalità maculare sufficientemente conservata, il trattamento fotocoagulativo può sortire benefici effetti.

La concomitante esistenza di una maculopatia diabetica e di una membrana neovascolare sottoretinica centrale deve richiamare l'attenzione del-

l'Oftalmologo nel modificare adeguatamente i parametri del trattamento onde evitare il rischio di una pericolosa proliferazione dei neovasi di origine coroideale (3).

LE COMPLICANZE (tab. II)

A seconda delle strutture interessate possiamo distinguere le complicanze che interessano: annessi oculari, segmento anteriore, segmento posteriore.

Tab. II *Complicanze del trattamento laser della retinopatia diabetica.*

ANNESI OCULARI

- ecchimosi palpebrale
- paresi muscoli extraoculari
- emorragia retrobulbare
- emorragia sottoconiuntivale

SEGMENTO ANTERIORE

cornea:

- erosioni epiteliali
- edema epiteliale
- opacizzazione stromale
- danno endoteliale
- ustioni corneali

iride:

- danno dello sfintere
- miosi
- midriasi (oftalmoplegia interna)
- atrofia
- emorragia
- irite

crystallino:

- opacizzazioni
- cataratta

corpo ciliare:

- miopia transitoria
- paralisi accomodativa (oftalmoplegia interna)

camera anteriore:

- ipoema
- transitorio aumento della tensione endoculare

Tab. II (continua).

SEGMENTO POSTERIORE

vitreo:

- opacizzazione
- distacco di vitreo

retina:

- lesione delle fibre ganglionari
- contrattura della limitante interna
- pieghe retiniche
- edema maculare
- fotocoagulazione foveale
- emorragia sottoretinica, epi- e pre-retinica
- foro retinico
- distacco retinico trazionale
- proliferazione gliale
- adesione vitreo-retinica
- distacco retinico essudativo
- danno dell'epitelio pigmentato retinico
- accentuazione della neovascolarizzazione
- occlusione arteriole retiniche
- alterazioni funzionali (campo visivo, ERG)

nervo ottico:

- lesione delle fibre nervose
- neuropatia ottica ischemica
- emorragie

coroide:

- emorragia coroideale
- neovascolarizzazione coroido-vitreal
- distacco coroideale
- glaucoma da chiusura d'angolo
- ischemia coroideale acuta

Annessi oculari. Per effettuare la terapia laser in regione maculare, alcuni Oftalmologi preferiscono far precedere al trattamento una iniezione di anestetico retrobulbare. Questa metodica trova particolare indicazione nei pazienti irrequieti o che comunque offrono scarsa collaborazione e nei casi in cui si utilizzano altri tipi

di fotocoagulatori quali lo Xenon od il laser al Krypton che possono provocare una non trascurabile sintomatologia dolorosa.

Le complicanze che possiamo osservare in seguito alla iniezione retrobulbare di anestetico, come le emorragie retrobulbari e sottocongiuntivali, paresi dei muscoli extraoculari, ecc., non vanno perciò considerate in diretto rapporto con il trattamento fotocoagulativo.

Segmento anteriore

Cornea: l'assorbimento dell'energia, del raggio laser sulla cornea può provocare la comparsa di ustioni. Utilizzando elevate potenze con diametro ristretto aumentiamo la possibilità di danneggiare l'endotelio sia direttamente sia indirettamente surriscaldando l'umor acqueo. Questo fenomeno si verifica più frequentemente con lo Xenon il cui raggio è costituito per il 30% da radiazioni infrarosse che, assorbite in buona parte dai mezzi diottrici, vengono trasformate in calore (4,5).

Iride: effettuando la fotocoagulazione della estrema periferia retinica, può essere incidentalmente colpito lo stroma irideo con la possibile comparsa di aree di atrofia o di lesioni dello sfintere.

La midriasi complica piuttosto frequentemente il trattamento panreti-

nico. La causa di questa è da ricercare nella possibile compromissione delle fibre parasimpatiche destinate all'innervazione dello sfintere irideo e del muscolo ciliare che nella periferia sono più esposte alla lesione del raggio laser, considerata la relativa sottigliezza della coroide. Una modesta alterazione del diametro pupillare viene generalmente ben tollerata, viceversa compaiono disturbi più seri nel caso di una marcata midriasi o di un blocco dell'accomodazione (6).

Cristallino: le piccole opacità del cristallino non rappresentano quasi mai un ostacolo alla corretta esecuzione di un trattamento panretinico. Va però ricordato che le modificazioni di trasparenza che la lente subisce con l'età possono causare assorbimento localizzato di parte dell'energia del raggio laser; a questa evenienza può conseguire la comparsa di piccole opacità al limite tra nucleo e corteccia che, restando immutate nel tempo, non sono mai in grado di compromettere il visus. Esistono in letteratura solo rarissime segnalazioni di comparsa di una cataratta a breve distanza dal trattamento fotocoagulativo (7,8).

Corpo ciliare: è già stata descritta la possibile e fortunatamente poco frequente compromissione della funzione accomodativa conseguente al danno subito dalle fibre parasimpatiche peri-

feriche. È meno rara la comparsa di una transitoria miopia causata, secondo alcuni Autori, dalla congestione del corpo ciliare che avrebbe come conseguenza lo spostamento in avanti del cristallino ed il rilassamento delle fibre della zonula (9).

Umore acqueo: a seguito di accidentali lesioni dello stroma irideo possono comparire versamenti ematici in camera anteriore che rimangono il più delle volte di proporzioni modeste. Abbastanza frequentemente si osserva un transitorio aumento della tensione endoculare che parrebbe correlata alla congestione del corpo ciliare.

Segmento posteriore

Vitreo: parlando delle controindicazioni abbiamo già accennato alla necessità di operare un accurato esame dei mezzi diottrici onde valutare la presenza di opacità capaci di intercettare la luce del laser.

La presenza di sangue o di pigmento melanico nel vitreo fa sì che parte dell'energia luminosa del raggio laser sia trasformata in calore prima di raggiungere la retina.

Per evitare i danni che questo fenomeno può provocare sulle fibre vitreali e per ridurre al minimo il rischio della comparsa di pericolose trazioni, è necessario dilazionare il trattamento, attendendo lo schiarimento del vitreo (1).

Retina: la comparsa o l'accentuazione dei fenomeni di contrazione della limitante interna è in genere la conseguenza di pesanti trattamenti eseguiti con lo Xenon o l'esito della fotocoagulazione in regione maculare in prossimità di emorragie o di membrane neovascolari che facilitano la dispersione di calore negli strati retinici più superficiali, favorendo l'insorgenza di fenomeni degenerativi della limitante interna (10).

Talvolta il trattamento panretinico può essere complicato dalla comparsa di un edema maculare, fortunatamente caratterizzato dalla spontanea regressione. L'origine dell'edema non è chiara; secondo alcuni AA. esso è in rapporto alla flogosi indotta dalla fotocoagulazione che, agendo sui capillari perifoveali già alterati dalla microangiopatia, provocherebbe un ulteriore danno funzionale dell'endotelio promuovendo la fuoriuscita di materiale plasmatico nell'interstizio retinico. Secondo un'altra teoria, al trattamento panretinico farebbe seguito un'acuta iperemia retinica con la comparsa di leakage dai capillari perifoveali. Si ritiene che l'entità dell'edema sia proporzionale al numero degli spots effettuati per seduta. Pertanto in occhi che si sono dimostrati sensibili a tale complicanza è opportuno diluire nel tempo il trattamento fotocoagulativo (11).

La fotocoagulazione foveale, che rappresenta più che una complicanza un

indeciso incidente tecnico, è fortunatamente un'evenienza assai rara; si verifica soprattutto nei trattamenti del polo posteriore (alcuni AA. preferiscono infatti effettuare l'anestesia retrobulbare) o dei settori inferiori. Quest'ultima evenienza può verificarsi per i movimenti sincinetici di contemporanea chiusura palpebrale e rotazione verso l'alto del bulbo, in tal caso la macula è esposta al rischio di essere colpita dal raggio laser.

Quella emorragica è senza dubbio la complicanza più frequente del trattamento fotocoagulativo, essa può essere limitata alla retina o interessare il vitreo. Little ha riportato in una sua casistica che incidenti emorragici complicano il 24% dei trattamenti laser per retinopatia diabetica (12). È perciò sempre opportuno consigliare al paziente di evitare movimenti che comportino manovre di Valsalva e di osservare un discreto periodo di riposo.

Abbiamo già accennato alla necessità di evitare di surriscaldare il vitreo per scongiurare la comparsa o l'accentuazione di trazioni vitreo-retiniche che possono dare origine a distacchi retinici più o meno estesi.

Diversa origine ha il distacco retinico essudativo che è caratteristico, assieme al sollevamento coroidale, della «uvea] effusion»; sembra che questo fenomeno sia secondario alla reazione infiammatoria coroidale che consegue ad un pesante trattamento fotocoagu-

lativo; secondo un'altra ipotesi, il trattamento panretinico provoca una congestione coroidale per ostacolo al deflusso venoso che ripercuotendosi a livello coriocapillare, favorisce la fuoriuscita di liquido dal letto vascolare (13).

Abbiamo già accennato al fatto che alcuni AA. hanno segnalato che il trattamento fotocoagulativo in alcune forme di retinopatia diabetica può essere complicato dall'accentuarsi della proliferazione vasale. Il fenomeno che sembra piuttosto raro, non ha avuto ancora soddisfacenti spiegazioni.

Dopo un trattamento panretinico si riscontrano facilmente alterazioni funzionali della retina che rappresentano più che una complicanza, una prevedibile conseguenza del trattamento. Le modificazioni del campo visivo consistono in un restringimento concentrico delle isoptere, proporzionale alla densità degli impatti. Con le tecniche comunemente utilizzate, lo spot laser arriva a interessare lo strato delle fibre ganglionari. Tuttavia, la fotocoagulazione su un'emorragia retinica, su una chiazza di pigmento o su una preesistente cicatrice laser, ove la retina è più sottile, può provocare un'ustione dello strato delle fibre nervose con la conseguente comparsa di scotomi arciformi. Con l'elettroretinografia si mette in evidenza un abbassamento dell'onda *b* proporzionale alla quantità di retina distrutta (14).

Nervo ottico: il trattamento fotocoagulativo mirato delle proliferazioni neovascolari epi- o para-papillari espone molto spesso il paziente al rischio di una grave lesione delle fibre nervose, cui conseguono deficit campimetrici più o meno importanti (15). La fotocoagulazione diretta sulla papilla può essere anche la causa di un'otticopatia ischemica. Zinn afferma che questa evenienza si verifica utilizzando per esempio potenze di 400 mW, diametro 100-200 μ ed esposizioni da 1 a 2 secondi; egli raccomanda, quando sia necessario fotocoagulare direttamente vasi papillari, di mantenersi sotto i 200 mW, con diametro fino a 100 μ e tempi di esposizione non superiori a 0,2 secondi (10).

Coroide: abbiamo già accennato al fenomeno della « uveal effusion » che non di rado complica i trattamenti panretinici intensi, come vengono in genere eseguiti nei Paesi anglosassoni. La congestione coroideale e ciliare avrebbe come conseguenza da un lato la formazione di sollevamenti coroideali e di distacchi retinici essudativi, dall'altro lo spostamento in avanti del corpo ciliare che in occhi predisposti può scatenare un attacco di glaucoma da chiusura d'angolo (16). Si verificherebbe inoltre lo spostamento in avanti della lente ed il rilassamento delle fibre della zonula che determinano una transitoria miopizzazione frequentemente osservabile a seguito di un intenso trattamento panretinico.

Un'altra complicanza dell'applicazione di spots troppo intensi, è la formazione di neovasi a partenza coroideale. In particolare quando si fotocoagulano con elevate potenze e piccoli diametri zone di retina già trattate, si può verificare un effetto esplosivo che danneggia gravemente la membrana di Bruch; è questa una lesione che apre la strada alla neovascolarizzazione coroideo-vitreale il cui trattamento presenta non pochi problemi tecnici (17, 18, 19).

Evenienza rara è l'occlusione di una arteriola coroideale che può dar luogo alla formazione di una zona di ischemia acuta della coriocapillare (20).

In conclusione, ricordando che il trattamento laser è pur sempre una terapia demolitiva, solo la conoscenza delle complicanze della fotocoagulazione della retinopatia diabetica, potrà guidare l'Oftalmologo nella scelta della terapia più efficace, allo scopo di ottenere il massimo vantaggio, riducendo al minimo i possibili danni.

Il presente studio è stato in parte condotto con l'utilizzo di fondi concessi dal Ministero della Pubblica Istruzione.

RIASSUNTO

Negli ultimi anni numerosi studi clinici hanno riconosciuto l'efficacia del trattamento fotocoagulativo della retinopatia diabetica. Considerando la larga utilizzazione di tale trattamento, gli Autori hanno riesaminato le controindicazioni generali e retiniche della terapia con Argon laser.

Ne sono state descritte inoltre le più frequenti complicanze interessanti annessi oculari, segmento anteriore e segmento posteriore.

Parole chiave: *Argon laser, fotocoagulazione retinica, retinopatia diabetica.*

SUMMARY

Segato T., Piermarocchi S., Midena E.: *Complications and contraindications of photocoagulation treatment of diabetic retinopathy.*

Over the past one and one-half decades many clinical trials have recognized that photocoagulation treatment of the diabetic retinopathy is effective. Considering that this therapy has been widely used, the Authors, have reviewed general and retinal contraindications of ophthalmic Argon laser. The most frequent complications for the ocular adnexae, the anterior segment as well as the posterior segment structure of the eye have been considered.

Key words: *Argon laser, retinal photocoagulation, diabetic retinopathy.*

BIBLIOGRAFIA

- 1) L'Esperance F.A., James W.A.: *Diabetic retinopathy. Clinical evaluation and management*, The C.V. Mosby Co., St. Louis 1981.
- 2) Pfister R.R., Schepens C.L., Lemp M.A., Webster R.G.: *Photocoagulation keratopathy. Report of a case*, « Arch. Ophthalmol. », 86, 94, 1971.
- 3) Yannuzzi L.A., Gitter K.A., Schatz H.: *The Macula. A comprehensive text and atlas*, The Williams and Wilkins Co., Baltimore 1979.
- 4) Thomas N.E., Morse P.H.: *Anterior segment complications of Argon Laser therapy*, « Ann. Ophthalmol. », 8, 299, 1976.
- 5) Kansky J.J.: *Anterior segment complications of retinal photocoagulation*, « Am. J. Ophthalmol. », 79, 424, 1975.
- 6) Rogell G.D.: *Internal Ophthalmoplegia after Argon Laser panretinal photocoagulation*, « Arch. Ophthalmol. », 97, 904, 1979.
- 7) Mc Canna R., Chandra S.R., Stevens T.S., Myers F., de Venecia C., Bresnick G.H.: *Argon-laser induced cataract as a complication of retinal photocoagulation*, « Arch. Ophthalmol. », 100, 1071, 1982.
- 8) Lakhanpal V., Schocket S.S., Richards R.D., Nirankari V.S.: *Photocoagulation-induced lens opacity*, « Arch. Ophthalmol. », 100, 1068, 1982.
- 9) Boulton P., Brown N., Hamilton A. et al.: *A study of the mechanisms of transient myopia following extensive Xenon arc photocoagulation*, « Trans. Ophthalmol. Soc. U.K. », 93, 287, 1974.
- 10) Zinn K.M.: *Clinical aspects of ophthalmic Argon laser*, « Lasers in Surgery and Medicine », 1, 289, 1981.
- 11) Meyers S.M.: *Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy*, « Am. J. Ophthalmol. », 90, 210, 1980.

- 12) Little H.L.: *Complications of Argon laser retinal photocoagulation: a five years study*, « Int. Ophthalmol. Clin. », 16, 145, 1976.
- 13) Weiter J.J., Brockhurst R.J., Tolentino F.I.: *Uveal effusion following pan-retinal photocoagulation*, « Ann. Ophthalmol. », 11, 1723, 1979.
- 14) Frank R.N.: *Visual fields and electroretinography following extensive photocoagulation*, « Arch. Ophthalmol. », 93, 591, 1975.
- 15) Goldberg M.F., Herbst R.W.: *Acute complications of Argon laser photocoagulation*, « Arch. Ophthalmol. », 89, 311, 1973.
- 16) Mensher J.H.: *Anterior chamber depth alteration after retinal photocoagulation*, « Arch. Ophthalmol. », 95, 113, 1977.
- 17) Galinos S.O., Asdourian G.K., Woolf M.B., Goldberg M.F., Busse B.J.: *Choroido-vitreous neovascularization after Argon laser photocoagulation*, « Arch. Ophthalmol. », 93, 524, 1975.
- 18) Chandra S.R., Bresnick G.H., Davis M.D., Miller S.A., Myers F.: *Choroido-vitreous neovascular ingrowth after photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy*, « Arch. Ophthalmol. », 98, 1593, 1980.
- 19) Galinos S.O., Mc Meel J.W., Trempe C.L., Schepens C.L.: *Chorioretinal anastomoses after Argon laser photocoagulation*, « Am. J. Ophthalmol. », 82, 241, 1976.
- 20) Goldbaum M.H., Galinos S.O., Apple D., Asdourian G.K., Nagpal K., Jampol L., Woolf M.B., Busse B.J.: *Acute choroidal ischemia as a complication of photocoagulation*, « Arch. Ophthalmol. », 94, 1025, 1976.