

糖尿病性網膜症における網膜循環動態の研究(図1, 表6)

田 川 博 (旭川医科大学眼科)

Gilbert T. Feke (Eye Research Institute)
J. Wallace McMeel (of Retina Foundation)

Retinal Circulatory Changes in Diabetic Retinopathy

Hiroshi Tagawa¹⁾ Gilbert T. Feke²⁾ J Wallace McMeel²⁾Asahikawa Medical College¹⁾ Eye Research Institute of Retina Foundation²⁾

要 約

Bidirectional laser Doppler 法を用いて糖尿病性網膜症の進行に伴う網膜循環動態の変化と、網膜循環動態の立場から網膜症に対するアスピリンと汎網膜光凝固治療の効果について検討した。初期単純型網膜症患者24人では血流量が正常群に比べ26% ($p < 0.02$), 理論値に比べ36% ($p < 0.0001$) 減少していた。対照的に増殖型網膜症患者6人では血流量が正常群に比べ11%, 理論値に比べ31% ($p < 0.05$) 増加していた。アスピリンを投与された5人の初期単純型網膜症群では投与後に血流量が58%の増加を ($p < 0.05$), 対照的に汎網膜光凝固を施行された5人の増殖型網膜症群では施行後に血流量が60%の減少を示した ($p < 0.002$)。以上の結果は糖尿病性網膜症眼では正常眼にみられる網膜循環の自己調節機能が作用しておらず、さらに、網膜症に対する治療効果の判定に網膜循環量の測定が有用であることが強く示唆された。(日眼 92: 699—704, 1988)

キーワード: Bidirectional laser Doppler 法, 網膜血流量, 糖尿病性網膜症, アスピリン, 汎網膜光凝固

Abstract

Using a bidirectional laser Doppler technique, the retinal circulatory changes related to the progression of diabetic retinopathy, and effects of aspirin and panretinal photocoagulation (PRP) therapy on retinal blood flow in diabetic retinopathy were studied. In 24 patients with minimal background diabetic retinopathy, the absolute retinal blood flow rate, F, was 26% lower than that of normal controls ($p < 0.02$), and 36% lower than the predicted F based on the vessel diameter ($p < 0.001$). In contrast, in 6 patients with proliferative diabetic retinopathy, F was 11% higher than normal controls, and 31% higher than predicted F ($p < 0.05$). The effect of 2 weeks of aspirin administration on F was measured in 5 of the patients with the minimal diabetic retinopathy. F increased in each Patient, on average, 58% ($p < 0.05$). The effect of PRP on F was measured in 5 patients with proliferative diabetic retinopathy. F decreased in each patient, on average, 60% ($p < 0.002$). Our results indicate that the blood flow autoregulation system in normal retina is not be maintained in diabetic retinopathy, and that retinal blood flow measurement would be useful in monitoring the effects of therapy for diabetic retinopathy. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 699—704, 1988)

Key words: Bidirectional laser Doppler technique, Retinal blood flow, Diabetic retinopathy, Aspirin, Panretinal photocoagulation

別刷請求先: 078-11 旭川市西神楽 4—5—3—11 旭川医科大学眼科学教室 田川 博 (昭和62年11月7日受付)

Reprint requests to: Hiroshi Tagawa, M. D. Dept. of Ophthalmol., Asahikawa Medical College
4-5-3-11 Nishikagura, Asahikawa 078-11, Japan

(Accepted November 7, 1987)

I 緒 言

糖尿病性網膜症が血管病変を主体とする疾患であることは良く知られており、最も早期に観察可能な血管病変は網膜静脈と拡張である¹⁾。続いて、手細血管瘤、網膜出血、毛細血管の閉塞、新生血管の形成などを生じるが、これらの網膜での病変と網膜循環動態とが密接な関連性を示しているとの多くの報告がある^{2)~8)}。しかしながら、これまでの報告の結論はそれぞれ著しく異なっており、その原因の一つとしてこれまでの網膜循環量の測定方法の精度が考えられる。

我々はヒトでの非侵襲的な網膜循環量の絶対値の測定が可能である bidirectional laser Doppler 流速計を開発し、先にその方法論、再現性、及び正常眼における測定値について報告した⁹⁾¹⁰⁾。今回我々はこの bidirectional laser Doppler 法を用いて、糖尿病性網膜症の進行に伴う網膜循環量の変化について検討した。さらに、初期網膜症への有効性が示唆されているアスピリン療法¹¹⁾¹²⁾と増殖型網膜症に有効とされている汎網膜光凝固療法¹³⁾の前後での網膜循環動態について検討した。

II 方 法

1. 糖尿病性網膜症の進行と網膜循環量の変化

Retina Associates, Boston を受診したインスリン依存型糖尿病患者30人を対象とした。全症例は他の眼疾患を伴っておらず、これまでに眼手術及び光凝固が施行されていない。さらに網膜循環量測定のために、瞳孔は7mm以上散瞳し、視力は20/70以上、中間透光体に混濁がない、との条件が満たされている症例を選択した。

循環量測定の前に、双眼倒像眼底検査及び Diabetic Retinopathy Study Research Group の方法に基づくカラー眼底撮影、蛍光眼底撮影を施行した¹⁴⁾。30例中、24例は極めて初期の単純型網膜症を呈しており、そのほとんどは毛細血管瘤が10個以下の症例で（福田分類にて AI 相当）、この群を初期単純型網膜症群とした。残りの6例は新生血管を有しているが、中間透光体に変化を認めない群で（福田分類にて BII, III 相当）、これを増殖型網膜症群とした。網膜循環量は患者1人につき1眼の上耳側動脈または下耳側動脈で測定した。測定部位は乳頭より1~2乳頭径のところで、それ以前に分岐のない血管を選択した。対照群として、網膜症を有する両群と年齢に有意差の認められない、先に

表1 対象。*正常眼と網膜症群との間には有意差は認められなかった。

	年 齢* (歳)	平均血圧* (mmHg)	眼 圧* (mmHg)	罹病期間 (年)
正 常 群	28.8±4.4	86.6±2.8	17.0±2.8	—
初期単純型 網膜症群	24.6±5.8	83.8±7.3	17.3±3.4	12.9±3.8
増 殖 型 網膜症群	35.0±6.4	91.4±11.4	16.2±1.7	21.0±10.5

報告した正常者6人15耳側動脈の値¹⁰⁾を用いた。各群の年齢、眼圧、血圧表1に示したが、正常群と糖尿病群との間には有意差が認められなかった。

2. アスピリン投与による網膜循環量の変化

初期単純型網膜症群24人のうちの5人、5耳側動脈を対象とした。アスピリン684mg (Bufferin® 2錠)を14日間投与し、その前後での耳側動脈の同一部位での循環量の測定を行なった。なお、全例でアスピリンにより胃腸障害などの副作用は認められなかった。

3. 汎網膜光凝固による網膜循環量の変化

増殖型網膜症群6人のうち3人と他の増殖型網膜症患者2人の合計5人、5耳側動脈を対象とした。汎膜光凝固は直径200~500 μ 、総数1,200~1,500個の条件で、3~6週間隔で下半分と上半分の2回に分けて施行した。網膜循環量の測定は上耳側動脈及び下耳側動脈に対して行った。測定は、下半分の汎網膜光凝固の直前、上半分の汎網膜光凝固の直前、さらに上半分の汎網膜光凝固3~6週後の合計3回施行した。

4. 網膜循環量の測定法

網膜循環量の測定は先に報告した bidirectional laser Doppler 法⁹⁾¹⁰⁾を用いて行なった。Laser Doppler 流速計の原理は Doppler の法則に基づいている。我々の開発した bidirectional laser Doppler 流速計は細隙灯に He-Ne レーザーを装着したもので、レーザー光は網膜血管に照射され、Doppler 偏位を生じた散乱光を2方向で同時に測定することにより、血管を流れている赤血球の最大速度(V)を計測できる。なお、動脈ではVが拍動により変化するため、一心拍中の平均最大血流速度 ($\bar{V}$) を先に報告した近似式を用いて算出した¹⁰⁾。測定部位の血管直径(D)は575nmの干渉フィルターを介して撮影された眼底写真のネガを用いて、マイクロメーターを装着した Macbeth slide viewer で測定した。これらの平均最大血流速度($\bar{V}$)と血管直径(D)より血流量(F)を算出した。

III 結 果

1. 糖尿病性網膜症の進行と網膜循環動態の変化

初期単純型網膜症群24例と増殖型網膜症群6例の測定値と先に報告した正常者の値¹⁰⁾を表2に示した。初期単純型網膜症群では、正常値と比較して、 $\bar{V}$ は35%の減少 ($p<0.0001$) を、Dは5%の拡張を、Fは26%の減少 ($p<0.02$) を示した。さらに、血管径より算出される正常者での値(理論値)¹⁰⁾と比較して、 $\bar{V}$ は35%の減少 ($p<0.0001$) を、Fは36%の減少 ($p<0.0001$) を示した。次に、初期単純型網膜症群24例中10例について retrospective に D の変化を測定した。観察期間中は 38.6 ± 5.6 カ月であり、D は平均 8.9% の拡張を示し、有意差 ($p<0.01$) が認められた。

一方、増殖型網膜症群では、正常値と比較して、 $\bar{V}$ は15%の増加を、D は4%の狭細化を、F は7%の増加を示した。さらに理論値と比較して、 $\bar{V}$ は30%の増加 ($p<0.05$) を、F は27%の増加 ($p<0.05$) を示した。

2. アスピリン投与による網膜循環動態の変化

アスピリン投与前後の $\bar{V}$ 、D、F の値、及びアスピリン投与後の各々の % を変化を表3に示した。 $\bar{V}$ と F はアスピリン投与後著しい増加を示し、paired t-test により検討したところ、 $\bar{V}$ と F 共に有意差が認められた ($p<0.01$, $p<0.05$)。次に、正常値及び理論値と比較したアスピリン投与前後の値を表4に示した。正常値との比較では、 $\bar{V}$ と F はアスピリン投与前には著しく減少していたが、投与後には著しく改善していた。さらに理論値と比較して、アスピリン投与後に $\bar{V}$ と F はほぼ理論値のレベルに復帰していた。さらに、個々の症例について検討すると、アスピリン投与前に理論値と比較して F の減少率の高い症例ほど、アスピリン投与により F の増加が著しい傾向がみられた。なお、アスピリン投与前後の眼圧と血圧には有意差が認められず、網膜症の程度にも変化は認められなかった。

3. 汎網膜光凝固による網膜循環動態の変化

下半分及び上半分の汎網膜光凝固前後の両耳側動脈での血流量の変化を図1に示した。下半分の光凝固前後に下耳側動脈では血流量が平均で63%と著しい減少を示したが、上耳側動脈では変化が認められなかった。一方、上半分の光凝固後に上耳側動脈では血流量が58%と著しい減少を示したが、下耳側動脈では変化が認められなかった。すなわち、血流量に関しては、光凝固を受けた領域の循環に関与する血管のみが、光凝固の影響を受けていることを示している。そこで、上

表2 糖尿病性網膜症の進行と網膜循環動態。 $\bar{V}$ = 平均最大血流速度、D = 血管直径、F = 血流量。

	$\bar{V}$ (cm/sec)	D (μ m)	F (μ l/min)
正 常 値	6.8 ± 1.1	129 ± 10	26.9 ± 6.6
初期単純型 網 膜 症 群	4.4 ± 1.5	136 ± 18	19.8 ± 9.0
増 殖 型 網 膜 症 群	7.8 ± 1.9	124 ± 7	28.7 ± 10.6

表3 初期単純型網膜症群でのアスピリン治療前後の網膜循環動態の変化。 $\bar{V}$ = 平均最大血流速度、D = 血管直径、F = 血流量。

	$\bar{V}$ (cm/sec)	D (μ m)	F (μ l/min)
アスピリン投与前	3.7 ± 1.1	128 ± 17	14.1 ± 4.8
アスピリン投与後	5.7 ± 1.3	127 ± 15	22.4 ± 9.3
% 変 化	$+62 \pm 39\%$	$-1 \pm 4\%$	$+58 \pm 31\%$
Paired t-test	$p<0.01$	ns	$p<0.05$

表4 正常値と理論値に対するアスピリン治療群での網膜循環動態の変化率。 $\bar{V}$ = 平均最大血流速度、D = 血管直径、F = 血流量。

	正常値との比較			理論値との比較	
	$\bar{V}$	D	F	$\bar{V}$	F
アスピリン投与前	-46%	-1%	-48%	-38%	-38%
アスピリン投与後	-16%	-2%	-17%	-6%	-8%

表5 増殖型網膜症群での汎網膜光凝固治療前後の網膜循環動態の変化。 $\bar{V}$ = 平均最大血流速度、D = 血管直径、F = 血流量、PRP = 汎網膜光凝固。

	$\bar{V}$ (cm/sec)	D (μ m)	F (μ l/min)
PRP施行前	7.8 ± 1.7	121 ± 16	27.3 ± 10.2
PRP施行後	3.6 ± 1.3	114 ± 13	10.8 ± 4.0
% 変 化	$-55 \pm 7\%$	$-6 \pm 6\%$	$-60 \pm 5\%$
Paired t-test	$p<0.0001$	$p<0.05$	$p<0.002$

耳側動脈での上半分の汎網膜光凝固前後の測定値と下耳側動脈での下半分の汎網膜光凝固前後の測定値とを

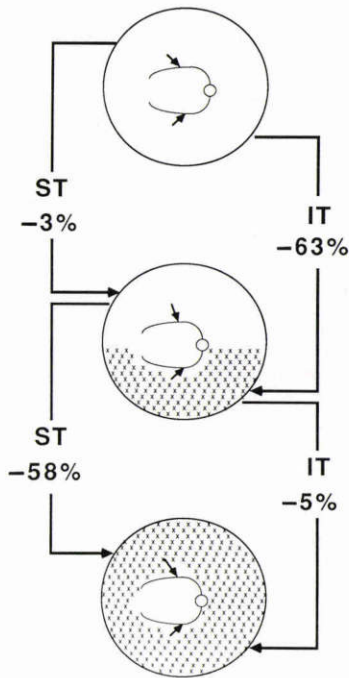


図1 汎網膜光凝固に伴う網膜血流量の変化。IT=下耳側網膜動脈、ST=上耳側網膜動脈、下半分の汎網膜光凝固施行後に下耳側網膜動脈での血流量は平均63%の減少を示したが、上耳側網膜動脈ではわずか平均3%の減少しか示さなかった。上半分の汎網膜光凝固施行後に上耳側網膜動脈での血流量は平均58%の減少を示したが、下耳側網膜動脈では平均5%の減少しか示さなかった。

表6 正常値と理論値に対する汎網膜光凝固治療群での網膜循環動態の変化率。V̄=平均最大血流速度、D=血管直径、F=血流量、PRP=汎網膜光凝固。

	正常値との比較			理論値との比較	
	V̄	D	F	V̄	F
PRP施行前	+15%	-6%	+1%	+42%	+40%
PRP施行後	-47%	-12%	-60%	-25%	-23%

表5にまとめた。光凝固後にV̄は55% ($p<0.0001$)、Dは6% ($p<0.05$)、Fは60% ($p<0.002$)とすべてが有意の減少を示した。さらに正常値との比較では、光凝固後にV̄とFは著しい減少を示していた(表6)。理論値との比較では、光凝固前に増加していたV̄とFが光凝固後に減少していた。なお、光凝固前後で、眼

圧、血圧に差は認められなかった。

IV 考 按

網膜循環動態は糖尿病に伴う種々の変化が網膜にどのように作用しているかを知る一つの指標であり、bidirectional laser Doppler 流速計⁹⁾¹⁰⁾を用いてヒトでの網膜循環量を非侵襲的に定量することは糖尿病性網膜症の病態を明らかにするうえで極めて有用と考えられる。糖尿病に伴う種々の変化には網膜循環量を増加させる方向に作用するものと、減少させる方向に作用するものとの両方がある。すなわち、糖尿病に伴う網膜での代謝亢進、さらに組織のpHの低下と hypoxia は血管の拡張を生じて、血管抵抗が低下することにより、その結果として循環量の増加へと作用する。一方、血液粘稠度の亢進、赤血球の易変形性の低下、毛細血管の閉塞は血管抵抗を増加させ、その結果として循環量の減少へと作用すると考えられる。

これまでに、糖尿病性網膜症の進行に伴い網膜循環が変化すると幾つかの報告がある^{2)~8)}。色素希釈法を用いて、Kohner ら²⁾は、糖尿病において血流量が増加し、特に初期の網膜症でその増加が著明であったと報告しており、他にも同様の報告がある³⁾⁴⁾。しかしながら色素希釈法はたとえば色素が上耳側動脈から上耳側静脈に戻ってくる循環時間を測定する方法であり、上耳側動脈と上耳側静脈との血流循環が完全には一致していないこと、静脈では色素が層流として静脈相後期まで残ること、さらに疾患によっては著しい色素の漏出があるなどの問題点があり、網膜循環測定法としては今日では疑問視されている。また、Grunwald ら⁵⁾は彼らの開発した bidirectional laser Doppler 流速計を用いて、正常眼と比較して糖尿病性網膜症での血流量は全く変化していなかったと報告している。しかしながら、前報で述べたように¹⁰⁾彼らの方法には問題があり、特にこのような cross sectional な研究では疑問がある。

先に我々は、相対的な血流速度を測定できる unidirectional laser Doppler 流速計を用いて、糖尿病での収縮期と拡張期の血流速度の比(flow pulsatility)について報告した⁶⁾。正常眼に比べ、初期単純型糖尿病性網膜症ではこの flow pulsatility が低下していることから、末梢での血管抵抗が増加していることが示唆され、一方増殖型網膜症ではこの flow pulsatility が増加していた。

今回の研究で、初期単純型網膜症では正常眼と比較

して著しく血流速度と血流量が低下していた。このことは初期単純型網膜症では、糖尿病による血管または血液組成、あるいはその両方の病的変化が最も優位に作用することにより末梢での血管抵抗を増加させていると考えられる。また、これまで静脈が初期の網膜症で拡張することが知られていたが、動脈ではその程度は小さいものの、同様に拡張していることが明らかとなり、この拡張は末梢での血管抵抗の増加による2次的な変化と考えられた。Smallら⁸⁾は糖尿病発症5カ月後の犬での網膜血流量をマイクロスフェアを用いて測定し、その血流量が正常な犬と比較して有意に減少していたと報告しており、今回の我々の結果はこの報告を支持している。

一方、増殖型網膜症群では血流速度と血流量が共に増加していた。この群では毛細血管の閉塞などが著しく進行しており、初期単純型網膜症群に比べ末梢での血管抵抗が改善しているとは考えられないため、この血流量の増加は動-静脈吻合による血流量の増加が生じていることが示唆された。

以上のように、網膜症の初期には血流量が減少し、網膜症の増悪した群では血流量が増加していた。このことは正常者の網膜に存在しているといわれている autoregulation system¹⁵⁾が、糖尿病患者では機能していないことが強く示唆された。

さてアスピリン療法が糖尿病性網膜症に有効であることを示唆する幾つかの報告がある¹¹⁾¹²⁾。PowellとField¹¹⁾は関節リウマチを合併してアスピリンを投与されていた糖尿病患者での網膜症の発症頻度が他疾患を合併していなかった糖尿病患者に比べ少なかったと報告している。同様に、CarrollとGeeraets¹²⁾はアスピリンを間歇的投与された群に比べ連続投与されていた群で網膜症が軽度であったと報告している。しかしながらこれらの報告では適切な対照群が用いられておらず、統計学的な検討が行なわれていない。そこで現在、Early Treatment Diabetic Retinopathy Groupが対照群を用いて網膜症に対するアスピリンの効果を統計的に検討しているが、未だに結論が示されていない¹⁶⁾。そこで、網膜循環量が低下している初期単純型網膜症に対するアスピリンの効果を網膜循環動態の立場から検討したところ、アスピリン投与前に低下していた血流量はアスピリン投与により著しい増加が認められ、ほぼ理論値のレベルまで改善していた。

アスピリンはthromboxaneの合成を阻害することにより血小板の凝集能を低下させる作用を有してお

り、初期単純型網膜症で血流量が低下している原因として血小板の凝集能の亢進が強く示唆された。以上のように、アスピリンが初期単純型網膜症の治療に有効である可能性があり、糖尿病性網膜症の治療としてのアスピリンの長期投与の有効性を判定するうえで網膜循環量の測定は極めて重要と考えられる。なお、今回の研究ではアスピリンの短期間投与の効果を判定するために多量のアスピリンを投与したが、患者に対する長期間投与の効果を判定するためには、副作用及び他のプロスタグランジンに対する作用を考慮してアスピリンの投与量を十分に検討する必要がある¹⁷⁾¹⁸⁾。

汎網膜光凝固により網膜循環量が減少することが報告されているが⁵⁾⁷⁾、今回の研究により汎網膜光凝固による網膜循環量の減少が約60%と比較的安定していることが明らかとなった。しかし、汎網膜光凝固による網膜組織の破壊は約20~30%と推測されており、汎網膜光凝固により網膜循環量が著しく減少した原因として、Weiterら¹⁹⁾の述べている機序も同時に作用していると考えられる。すなわち、光凝固によりphotoreceptorと網膜色素上皮の破壊が生じることにより脈絡膜から網膜への酸素の供給が著しく増加し、その結果として網膜血管での血流量が減少すると考えられる。また今回の研究により、光凝固による網膜循環量の減少が光凝固3~6週後にほぼ安定していることが示唆された。さらに、光凝固が局所の網膜循環に作用することが明らかになり、上耳側動脈と下耳側動脈は各々独自に循環量の調節機能を持っていることが示唆された。

以上に述べたように、我々の開発したbidirectional laser Doppler法を用いることにより、網膜での主病変が網膜症の進行に伴いどのように変化するかを網膜循環動態の立場から明らかにした。さらに、網膜症に対する種々の治療の効果を判定する一指標として、bidirectional laser Doppler法を用いた網膜循環量の測定が有用であることが強く示唆された。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲賜りました保坂明郎教授、村上喜三雄助教授に深謝いたします。

本論文要旨は、第25回北日本眼科学会(盛岡, 1987)及び第41回臨床眼科学会(福岡, 1987)で発表した。旭川医科大学審査学位論文。

文 献

- 1) Bunzney SM, Weiter JJ: Pathogenesis of diabetic retinal angiopathy: Proposed mechanisms and current research. Int Ophthalmol Clin

- 24: 1—12, 1984.
- 2) **Kohner EM, Hamilton AM, Saunders SJ, et al:** The retinal blood flow in diabetes. *Diabetologia* 11: 27—33, 1975.
- 3) **Cunha-Vaz JG, Fonseca JR, de Abreu JRF, Lima JJP:** Studies on retinal blood flow. II. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 96: 809—811, 1978.
- 4) **Yoshida A, Feke GT, Morales-Stoppello J, et al:** Retinal blood flow alterations during progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 101: 225—227, 1983.
- 5) **Grunwald JE, Riva CE, Sinclair SH, et al:** Laser Doppler velocimetry study of retinal circulation in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 104: 991—996, 1986.
- 6) **Feke FT, Tagawa H, Yoshida A, et al:** Retinal circulatory changes related to retinopathy progression in insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 92: 1517—1522, 1985.
- 7) **Feke GT, Green GJ, Goger DG, McMeel JW:** Laser Doppler measurements of the effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow. *Ophthalmology* 89: 757—762, 1982.
- 8) **Small KW, Stefansson E, Hatchell D:** Retinal blood flow in normal and diabetic dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 672—675, 1987.
- 9) **Feke GT, Goger DG, Tagawa H, et al:** Laser Doppler technique for absolute measurement of blood speed in retinal vessels. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 34: 673—680, 1987.
- 10) 田川 博, **Feke GT, McMeel JW:** Bidirectional laser Doppler 法を用いた網膜循環量の測定. *日眼* 92: 318—325, 1988.
- 11) **Powell EDU, Field RA:** Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis. *Lancet* 2: 17—18, 1964.
- 12) **Carroll WW, Geeraets WJ:** Diabetic retinopathy and salicylates. *Ann Ophthalmol* 4: 1019—1046, 1972.
- 13) The Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings, DRS report number 8. *Ophthalmology* 88: 583—600, 1981.
- 14) Diabetic Retinopathy Study Research Group: Report 6. Design, methods, and baseline results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21: 149—209, 1981.
- 15) **Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, et al:** Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. *Invest Ophthalmol* 27: 722—726, 1986.
- 16) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol* 103: 1796—1806, 1985.
- 17) **Preston FE, Whipps S, Jackson CA, et al:** Inhibition of prostacyclin and platelet thromboxane A_2 after low-dose aspirin. *N Engl J Med* 304: 76—79, 1981.
- 18) **Masotti G, Galanti G, Poggesi L, et al:** Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *Lancet* 2: 1213—1217, 1979.
- 19) **Weiter JJ, Zuckerman R:** The influence of the photoreceptor-RPE complex on the inner retina: An explanation for beneficial effects of photocoagulation. *Ophthalmology* 87: 1133—1139, 1980.