

Anno decimo numero uno marzo 2005

ISSN 1125-1719



# Ottica Fisiopatologica®

Rivista trimestrale di oftalmologia clinica  
e chirurgica e di ottica oftalmica

- Strategie neuroprotettive nel glaucoma
- Neuroprotezione e patologie neurologiche
- Il trattamento dei fattori di rischio nel glaucoma
- Trattamento neurofarmacologico in oftalmologia: Betaxololo
- Trattamento neurofarmacologico in oftalmologia: Brimonidina
- Trattamento neurofarmacologico in oftalmologia: Memantina
- Trattamento neurofarmacologico in oftalmologia: Citicolina
- Conclusioni

## TRATTAMENTO NEUROFARMACOLOGICO IN OFTALMOLOGIA: CITICOLINA

Vincenzo **PARISI**<sup>1</sup>, Fabio **DE GREGORIO**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fondazione per l'Oftalmologia G.B. Bietti, Roma

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Oftalmologiche – Università "La Sapienza", Roma

La malattia glaucomatosa induce deficit della percezione visiva rilevabili attraverso metodiche psicofisiche come l'analisi del campo visivo<sup>1</sup>, l'esame del senso cromatico<sup>2</sup> o della sensibilità al contrasto<sup>3</sup>. L'alterazione di queste funzioni visive, oltre ad essere utilizzate per monitorare la progressione della malattia, possono essere impiegate come indicatori della qualità della visione. Preservare la funzione visiva, migliorandone la qualità, deve rappresentare un importante obiettivo nel trattamento della malattia glaucomatosa.

Perseguendo questo scopo, è stato suggerito un potenziale effetto terapeutico della citidin-5'-difosfocolina in pazienti affetti da glaucoma<sup>4</sup>. La citidin-5'-difosfocolina (CDP-colina), nota comunemente con il nome di *citicolina* è un precursore della fosfatidilcolina, il principale fosfolipide delle membrane cellulari. La produzione di citicolina è la tappa limitante nei processi di sintesi dei fosfolipidi, soprattutto durante i processi di riparazione delle membrane danneggiate. Si ritiene che implementare i precursori dei fosfolipidi sia fondamentale per consentire la sopravvivenza ed il recupero funzionale delle cellule nervose sottoposte a condizioni di stress ischemico, degenerativo o meccanico. Poiché i dati ottenuti dalla perimetria (metodica basata su risposte psicofisiche di natura corticale)<sup>4</sup> non rivelano quali strutture del sistema visivo possano contribuire in modo selettivo al miglioramento della condizione perimetrica osservata, è stata ipotizzata l'utilizzazione degli esami elettrofisicali come metodica semeiologica più appropriata per la

valutazione gli effetti della Citicolina nella funzionalità delle differenti strutture che contribuiscono alla funzione visiva. Infatti, la funzione dei differenti strati retinici può essere obiettivamente valutata attraverso la registrazione del segnale elettroretinografico evocato da stimoli flash (Flash ERG) o pattern (Pattern ERG, PERG)<sup>5</sup>, mentre la funzione delle intere vie ottiche può essere valutata attraverso la registrazione delle risposte corticali evocate attraverso stimoli pattern (Potenziali Evocati Visivi, PEV)<sup>6</sup>. La registrazione simultanea di PEV e PERG permette di valutare un indice della conduzione nervosa postretinica definito come "Tempo Retinocorticale" (RCT; 6). Esami elettrofisiologici eseguiti su gatti, scimmie o uomini con ipertensione oculare o glaucoma hanno evidenziato PERG e PEV alterati<sup>7-18</sup>; alterazione del Flash ERG sono stati osservati in pazienti con glaucoma avanzato<sup>19</sup> ed un RCT ritardato è stato rilevato solamente nei pazienti glaucomatosi<sup>15-18</sup>.

### EFFETTI DELLA CITICOLINA SU PERG E PEV

Gli effetti di somministrazioni ripetute di citicolina sono stati valutati su 40 pazienti con glaucoma ad angolo aperto. Le caratteristiche della popolazione sperimentale erano le seguenti

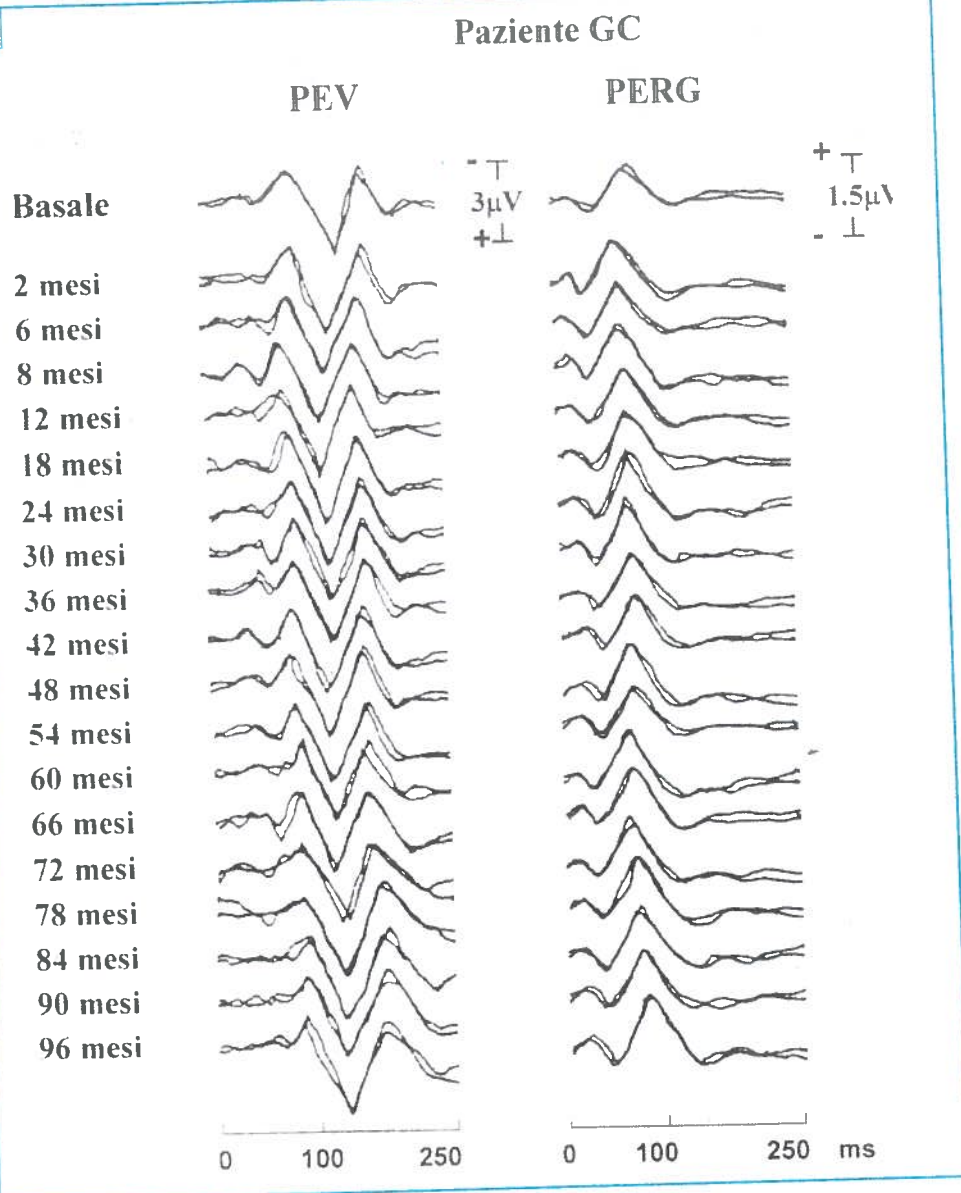
- pressione intraoculare in buon compenso tonometrico (< 18 mmHg);
- escavazione glaucomatosa del nervo ottico con cup/disc > 0.5;
- difetto perimetrico (Mean Deviation) tra -3 e -6 dB ;
- acuità visiva corretta di 10/10;

#### AUTORE CORRISPONDENTE

Vincenzo Parisi,  
Fondazione per  
l'Oftalmologia  
G.B. Bietti  
Via Livenza 3  
00198 Roma

**Fig. 1**  
Esempi di tracciati di registrazione simultanea di PEV e PERG in un soggetto glaucomatoso trattato con Citicolina. Le valutazioni elettrofunzionali sono state effettuate in condizione basale ed a 2, 6, 8 e 12 mesi dopo trattamento con Citicolina. I trattamenti sono stati effettuati in due differenti periodi di 2 mesi (0-2 e 7-8 mesi) seguiti da due periodi di 4 mesi di wash-out (3-6 e 9-12 mesi). Durante i successivi 7 anni, il paziente ha ricevuto ulteriori periodi di 2 mesi di trattamento con Citicolina, ciascuno seguito da un periodo di 4 mesi di wash-out. Abbiamo posto la nostra attenzione sugli effetti a lungo termine del trattamento con Citicolina e pertanto vengono riportate le risposte elettrofunzionali registrate alla fine di ciascun periodo di wash-out: mesi 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90 e 96. Tutte le registrazioni di PEV e PERG presentano, rispetto alla condizione basale, una riduzione dei tempi di latenza ed un incremento delle ampiezze.

Fig. 1



- refrazione compresa tra -2.00 e +2.00 diottrie di equivalente sferico;
  - assenza di concomitanti patologie oculari neurologiche o sistemiche;
  - età media: 45.6±4.3 anni.
- I quaranta pazienti glaucomatosi sono stati divisi in maniera casuale in due gruppi comparabili per età: 25 pazienti sono stati trattati con Citicolina (Gruppo GC, 25 occhi), e 15 sono stati trattati con placebo (Gruppo GP, 15 occhi). Per una più dettagliata descrizione delle procedure seguite e delle tecniche elettrofisiologiche utilizzate si rimanda ai lavori originali<sup>15-18</sup>.
- La citicolina è stata somministrata per via intramuscolare (da grammo in 1 fiale da 5 mL) in cicli di 60 gg. seguiti

da un periodo di sospensione di 4 mesi per un totale di 14 cicli di trattamento in 7 anni (96 mesi).

Esempi di registrazione simultanea di PEV e PERG effettuate in un paziente glaucomatoso in condizione basale e dopo trattamento con Citicolina sono presentati nella figura 1.

Esempi di esami perimetrici in pazienti glaucomatosi con e senza trattamento con Citicolina sono riportati nella figura 2.

Nell'analisi dei tracciati PEV e PERG abbiamo preso in esame i seguenti parametri: tempo di latenza P100 ed ampiezza N75-P100 (PEV); tempo di latenza P50 ed ampiezza P50-N95 (PERG); differenza tra i tempi di latenza

Fig. 2

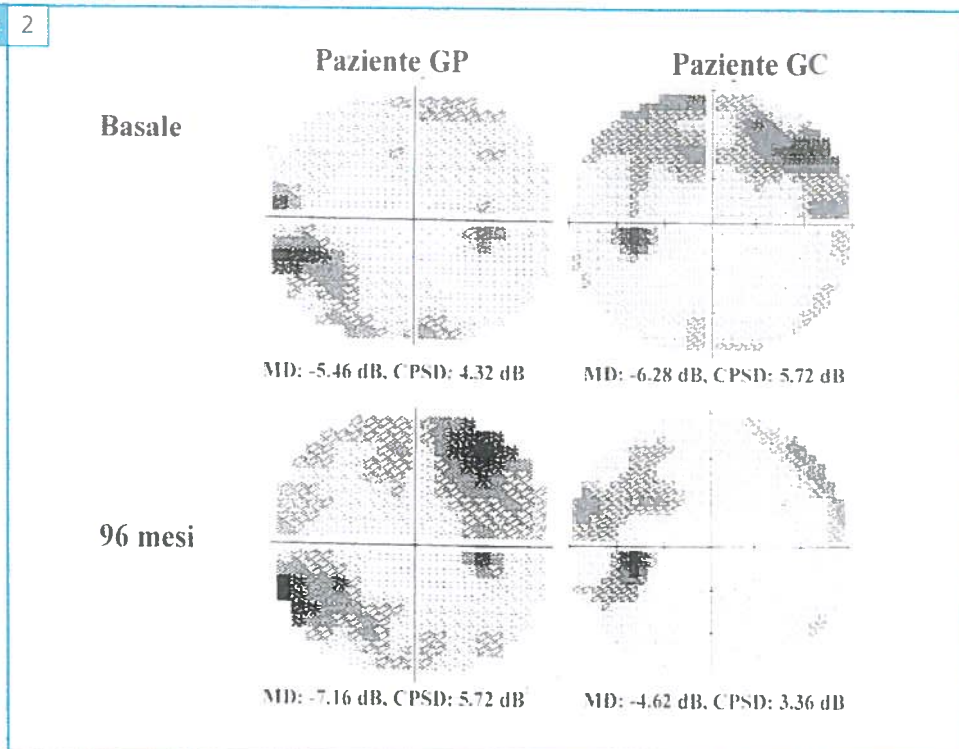


Fig. 2  
Esempi di perimetria Humphrey 30-2 in condizioni basali e dopo 96 mesi in un paziente glaucomatoso trattato con soli beta-bloccanti (Paziente GP) ed in un paziente glaucomatoso trattato con beta-bloccanti e sottoposto a diversi cicli di terapia con Citicolina (Paziente GC). Rispetto alla condizione basale, è possibile osservare nel paziente GP un peggioramento del deficit perimetrico, mentre nel paziente GC si può osservare una condizione stabile/migliorata del danno del campo visivo.

P100 e P50 (RCT). I valori medi delle risposte elettrofunzionali sono presentati nella figura 3.

Dopo ogni periodo di trattamento è stato osservato:

1. un decremento del tempo di latenza P100 ed un incremento dell'ampiezza N75-P100 e dopo ogni periodo di sospensione abbiamo rilevato un peggioramento delle risposte elettrofunzionali. Al termine del follow-up (96 mesi) i valori del PEV erano significativamente differenti ( $P < 0.01$ ) sia rispetto a quelli basali che rispetto a quelli del gruppo di controllo (GP).
2. PERG: un decremento del tempo di latenza P50 ed un incremento dell'ampiezza P50-N95 e dopo ogni periodo di sospensione abbiamo rilevato un peggioramento di tali risposte elettrofunzionali. Al termine del follow-up (96 mesi) i valori del PERG erano significativamente differenti ( $P < 0.01$ ) sia rispetto al basale che rispetto al gruppo di controllo (GP).
3. un decremento del RCT e dopo ogni periodo di sospensione abbiamo rilevato un peggioramento di tale indice elettrofunzionale.

Al termine del follow-up (96 mesi) i valori del RCT erano significativamente differenti ( $P < 0.01$ ) sia rispetto al basale che rispetto al gruppo di controllo (GP).

Questi dati confermano i risultati precedentemente ottenuti con le metodiche perimetriche (Fig. 4).

### MECCANISMO D'AZIONE DELLA CITICOLINA

Dai dati reperibili in letteratura, è noto che la somministrazione esogena di citicolina determina un aumento della sintesi di fosfatidilcolina endogena (Fig. 5) e quindi accelera la riparazione delle membrane cellulari precedentemente danneggiate.<sup>20</sup>

La disfunzione o la degenerazione della membrana cellulare induce la liberazione di sostanze citotossiche (enzimi litici, aminoacidi eccitotossici, ecc.) che inducono un'estensione dell'area di danno oppure attivano i meccanismi che portano all'apoptosi (per esempio un aumento della concentrazione intracellulare di ceramide, un composto prodotto dal catabolismo degli sfingolipidi, è un potente agente pro-apoptotico) In particolare, nelle patologie a

Fig. 3

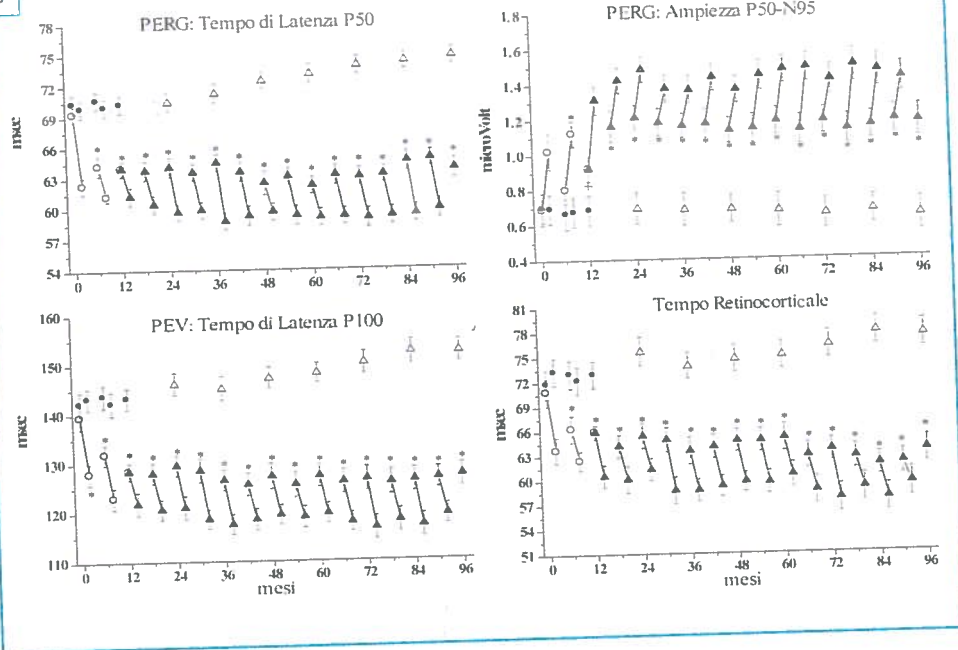


Fig. 3

Rappresentazione grafica dei valori medi delle risposte elettrofuntionali osservate in pazienti glaucomatosi in condizione basale e dopo trattamento con placebo (GP, ●) o citicolina (GC, ○).

Il trattamento con placebo o citicolina è stato effettuato nei primi due mesi di trattamento (mesi 0-2) seguiti da un periodo di 4 mesi di wash-out (mesi 3-6).

Al mese 6, nei pazienti GC è stato effettuato un secondo periodo di 2 mesi di trattamento (○, mesi 7-8) seguito da un secondo periodo di 4 mesi di wash-out (mesi 9-12).

Nei pazienti GP, il periodo di wash-out è stato prolungato per altri 6 mesi e le valutazioni elettrofuntionali sono state effettuate anche ai mesi 8 e 12.

I pazienti GC hanno ricevuto ulteriori periodi di 2 mesi di trattamento con citicolina (▲) ciascuno seguito da un periodo di 4 mesi di wash out per un totale di 14 periodi di trattamento nei successivi 7 anni.

I pazienti GP sono stati valutati ai mesi: 24, 26, 48, 60, 72, 84 and 96 (▲). La linea tra i simboli ○ e ▲ indica il periodo di trattamento.

L'assenza di linea tra i simboli ○ e ▲ indica il periodo di wash-out.

La linea verticale rappresenta un errore standard della media.

Abbiamo posto la nostra attenzione sugli effetti a lungo termine del trattamento con citicolina e pertanto vengono riportate le

significatività statistiche (ANOVA, \*):  $P < 0.01$  rispetto al basale ed ai pazienti GP) osservate solo alla fine di ciascun periodo di wash-out.

In accordo con i dati riportati in letteratura,<sup>20-34</sup> il meccanismo d'azione con cui la citicolina esplica i suoi effetti neuroprotettivi e neuromodulatori può essere sintetizzato nello schema riportato nella Tabella 1.

eziologia vascolare (ad esempio nello stroke) si rileva una perdita di componenti fosfolipidici conseguente ad una alterazione nel loro metabolismo, che conduce a lesioni irreversibili delle membrane cellulari dei neuroni. Biochimicamente si osserva una perdita di fosfatidilcolina, che durante i processi ischemici viene degradata in acidi grassi con produzione di specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species, ROS). Gli studi sperimentali suggeriscono che la somministrazione di citicolina induce una riattivazione dell'anabolismo dei fosfolipidi con minore degradazione di fosfatidilcolina e quindi ridotta formazione di ROS. Su alcuni modelli animali è stata anche osservata una della riduzione del volume dell'area infartuata dopo trattamento con citicolina<sup>20</sup>.

Pertanto l'approccio terapeutico con citicolina permette di mantenere e/o di ripristinare l'integrità delle membrane cellulari dei neuroni sottoposti ad insulti ischemici, come può avvenire in alcune delle numerose forme della sindrome glaucomatosa.

In accordo con i dati riportati in letteratura,<sup>20-34</sup> il meccanismo d'azione con cui la citicolina esplica i suoi effetti neuroprotettivi e neuromodulatori può essere sintetizzato nello schema riportato nella Tabella 1.

## CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

L'elemento fondamentale per la funzione e la sopravvivenza della cellula è la possibilità di mantenere un ambiente interno differente da quello esterno. Questa funzione è garantita dalla membrana cellulare, una barriera discriminante che seleziona e regola il passaggio delle sostanze all'interno della cellula e che controlla la differenza di potenziale elettrico. Inoltre, a ridosso delle membrane cellulari avvengono la maggior parte delle reazioni biochimiche e nel suo contesto sono localizzati i recettori di superficie che permettono il dialogo della cellula con le cellule circostanti ed il resto dell'organismo.

Infatti, la membrana cellulare:

- è sede di recettori e di sinapsi che regolano le comunicazioni con le cellule contigue e con il resto dell'organismo,
- mantiene e controlla la differenza di potenziale elettrico, necessario per consentire la propagazione dell'impulso nervoso,
- gestisce la maggior parte delle reazioni enzimatiche,
- a livello mitocondriale, la membrana interna è la sede dei principali processi di produzione energetica.

Una lesione della membrana cellulare

fig. 4

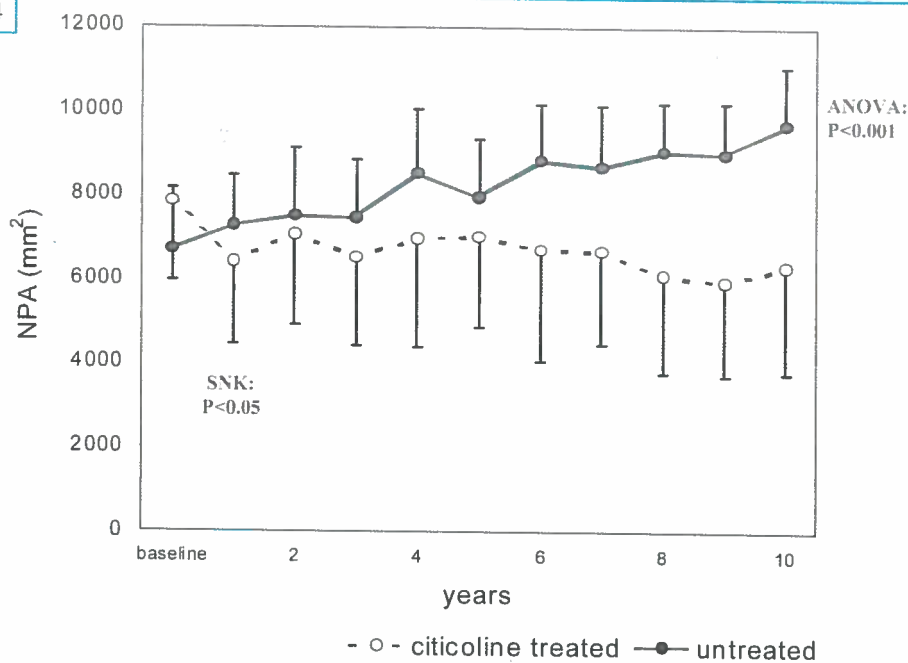


Fig. 1 Andamento del difetto perimetrico (espresso come area di non percezione NPA, un indice perimetrico correlato all'MD) durante un periodo di 10 anni di 21 pazienti glaucomatosi (10 trattati e 11 controlli non trattati). Cicli ripetuti di citicolina (1 grammo intramuscolo per 15 giorni consecutivi ogni 6 mesi) sembrano proteggere il campo visivo dalla progressione del danno glaucomatoso. (da Virno e coll., Acta Ophthalmol Scand Suppl. 2000; 232:56-57)

fig. 5

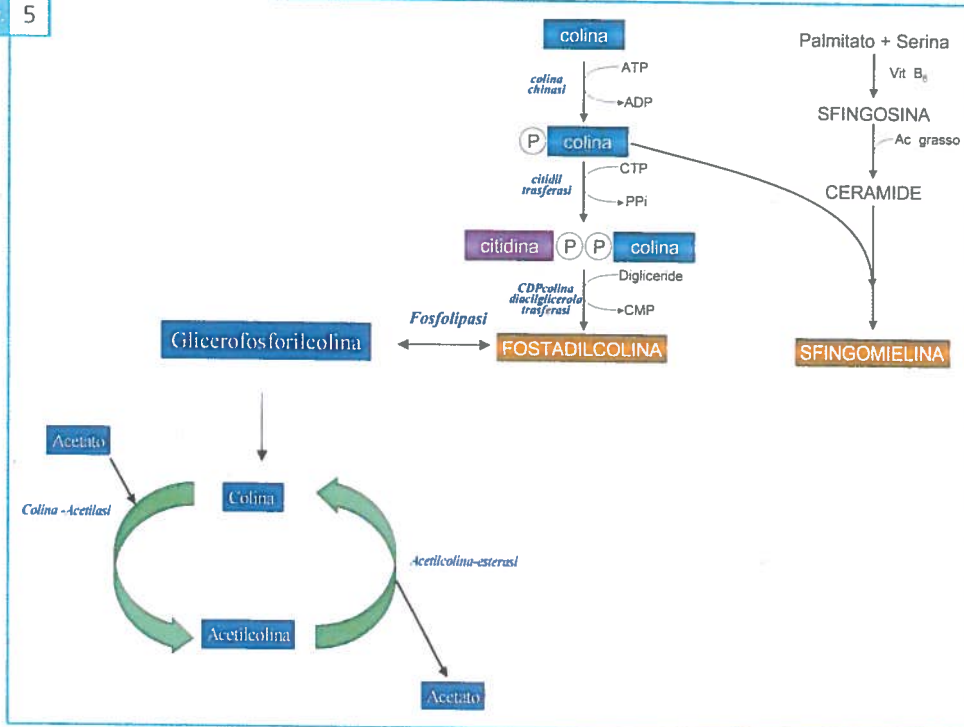


Fig. 5 Sintesi dei fosfolipidi di membrana. La citicolina (citidin-difosfo-colina) rappresenta la tappa limitante del processo sintetico che porta alla formazione di fosfatidilcolina, il principale fosfolipide delle membrane neuronali. Una carenza relativa di colina o una sintesi insufficiente di citicolina endogena determina un rallentamento della formazione di sfingomielina con un conseguente accumulo intracellulare di ceramide, un potente agente pro-apoptotico. Inoltre, possono instaurarsi fenomeni di "cannibalismo" a carico dei fosfolipidi di membrana per mantenere costante il fabbisogno di glicerofosforilecolina, molecola indispensabile al funzionamento dei neuroni colinergici (sintesi dell'acetilcolina)

porta a tre importanti eventi:

1. alcuni ioni normalmente concentrati nell'ambiente extracellulare, in particolare il Ca<sup>++</sup>, e altre molecole potenzialmente nocive, possono entrare in modo incontrollato nel citoplasma alterando i processi vitali della cellula;
2. la capacità di comunicare tramite i recettori di superficie viene perduta;

3. il contenuto intracitoplasmatico, ricco di enzimi litici e mediatori tossici, può riversarsi all'esterno della cellula determinando un'estensione del danno alle cellule contigue. Pertanto, un'alterazione del turnover dei fosfolipidi compromette la validità dei sistemi di protezione della membrana. Inoltre, per effetto dell'attivazione di

**Tabella 1** Meccanismo di azione ed effetti della Citicolina

| AZIONE BIOCHIMICA   | EFFETTI METABOLICI   | EFFETTI SULL'APPARATO VISIVO   |
|---|--|--|
| stimola la sintesi della fosfatidilcolina                                 | permette la riparazione delle membrane cellulari danneggiate   | aumenta la sopravvivenza delle cellule retiniche in condizioni di sofferenza   |
| promuove l'utilizzo della ceramide nella sintesi delle sfingomieline      | inibisce l'effetto pro-apoptotico della ceramide e dei suoi derivati   | protegge le fibre del nervo ottico dalla morte per apoptosi.<br>facilita la conduzione del segnale elettrico lungo le fibre mieliniche   |
| inibisce il rilascio di acido arachidonico e l'attivazione della PLA2     | mentiene l'integrità delle membrane e previene il rilascio di mediatori eccitotossici (ad esempio il glutammato)                 | protegge dall'apoptosi e aumenta la sopravvivenza delle cellule retiniche in condizioni di sofferenza.<br>potenzia l'effetto neuroprotettivo degli antagonisti dei recettori NMDA (es. MK801, amantadina, memantina) |
| protegge la cardiopina (componente della membrana interna dei mitocondri) | facilita i processi energetici e la produzione di ATP  | migliora la funzionalità di tutte le cellule retiniche   |
| entra nella sintesi di acetilcolina                                       | previene il fenomeno di cannibalismo delle membrane cellulari che si verifica quando la disponibilità di colina è insufficiente. | migliora la funzionalità e la conduzione dell'impulso nervoso nelle cellule a trasmissione colinergica   |
| azione biochimica non ancora identificata                                 | incremento del contenuto intracellulare di dopamina nei neuroni dopaminergici  | migliora la funzionalità e la conduzione dell'impulso nervoso nelle cellule a trasmissione dopaminergica, potenzia gli effetti della terapia occlusiva antiambliopica  |
| azione biochimica non ancora identificata                                 | lieve incremento della pressione arteriosa sistemica (5% dei valori basali)  | migliora la perfusione oculare   |

particolari enzimi litici, le fosfolipasi, viene accelerato il catabolismo dei fosfolipidi di membrana e, se il meccanismo di risintesi è insufficiente, si accumulano molecole tossiche, quali la ceramide, che possono attivare le vie metaboliche che portano alla morte programmata della cellula (apoptosi). Per mantenere la perfetta funzionalità delle cellule, pertanto, è necessario che la membrana cellulare sia strutturalmente integra. Questo si rende assolutamente necessario nel caso di cellule non dotate di capacità replicative, come le cellule ganglionari retiniche (RGC), la cui perdita si traduce in un danno funzionale irreversibile. La membrana cellulare è costituita da un doppio strato di fosfolipidi. I fosfolipidi sono esposti continuamente ad insulti chimico-fisici che ne danneggiano la struttura molecolare: per proteggersi da questo, la cellula

possiede un sistema enzimatico che catabolizza i fosfolipidi danneggiati e ne riutilizza gli elementi costituenti (fosfocolina, glicerolo e acidi grassi) per sintetizzarne di nuovi.

Un'alterazione del turnover dei fosfolipidi compromette la validità dei sistemi di protezione della membrana e mette a rischio la funzionalità specifica della cellula. Nel caso dei neuroni periferici, come le RGC, la peculiare lunghezza delle loro terminazioni assionali rende queste cellule particolarmente sensibili a qualsiasi alterazione nei sistemi di protezione della membrana cellulare. Infatti, in virtù proprio dell'enorme sviluppo di superficie della membrana, determinata dalla lunghezza dei loro assoni, queste cellule sono più soggette di altre agli effetti dannosi causati da un rallentamento della sintesi dei fosfolipidi.

Le condizioni cliniche in cui avviene un rallentamento del metabolismo dei fosfolipidici sono quelle che si presentano quando il tessuto nervoso va incontro a processi di tipo traumatico, ischemico o degenerativo. Nel glaucoma si configura una situazione patologica in uno o più di questi 3 elementi che possono concorrere a sviluppare il danno a carico del nervo ottico. Tuttavia, il glaucoma è una neurotticopatia in cui si osservano alterazioni a carico delle strutture retiniche<sup>35</sup> e postretiniche<sup>36</sup>: la sua patogenesi non può essere considerata identica a quella delle patologie neurologiche (ad esempio: stroke, malattia di Parkinson, demenza vascolare senile) in cui sono stati osservati gli effetti terapeutici della Citicolina.<sup>37-42</sup>

Un miglioramento dell'acuità visiva, dei PEV e della sensibilità al contrasto, dopo trattamento con Citicolina, è stato osservato anche in pazienti ambliopi.<sup>43-45</sup> In questi studi è stata avanzata l'ipotesi che gli effetti osservati fossero attribuibili all'attività dopaminergico-simile della Citicolina.<sup>46-47</sup>

Questa proprietà farmacologica potrebbe spiegare, almeno in parte, anche gli effetti positivi su PERG e PEV osservati nei pazienti glaucomatosi. Infatti è noto che la levodopa induce un accorciamento dei tempi di latenza dei PEV nell'uomo con un possibile contributo retinico in quanto anche il PERG viene migliorato da questa sostanza.<sup>47</sup> Le variazioni dei PEV riscontrati nei pazienti glaucomatosi sono attribuibili ad una disfunzione degli strati retinici più interni (cellule ganglionari e loro fibre), correlata ad un ritardo della conduzione nervosa postretinica,<sup>15-17</sup> mentre le alterazioni dei PERG possono essere attribuite a

una disfunzione degli strati retinici più interni<sup>10-12, 15-18</sup> nonostante sia stata suggerita anche la possibilità di un'alterazione funzionale degli elementi preganglionari.<sup>19</sup>

Anche i miglioramenti del PERG possono essere attribuiti ad un'azione dopaminergico-simile della Citicolina; infatti è stato osservato che la levodopa induce un incremento della funzione retinica<sup>47</sup> e pertanto una simile attività neuromodulatrice può essere presupposta per spiegare gli effetti della citicolina.

Oltre alla valutazione della funzione retinica, è stata esaminata la conduzione nervosa postretinica attraverso la misurazione del Tempo Retinocorticale (RCT, 6). La riduzione del RCT, osservata dopo il trattamento con citicolina, può essere attribuita ad un miglioramento della funzionalità retinica con conseguente miglioramento della conduzione nervosa lungo le vie ottiche e relativo incremento dell'attività bioelettrica in quelle cellule in cui il potenziale corticale ha la sua origine. E ciò può anche spiegare i ridotti tempi di latenza P100 e le aumentate ampiezze del PEV dopo trattamento con Citicolina. Può essere ipotizzata anche un'azione indipendente della Citicolina sulla conduzione nervosa postretinica o sulla corteccia visiva, ma per questa ipotesi non abbiamo chiari, conclusivi ed appropriati riferimenti sperimentali in letteratura.

La Citicolina induce un miglioramento dell'attività bioelettrica retinica: non siamo in grado di dimostrare se esistano ulteriori effetti sulle fibre nervose retiniche (ad esempio un incremento dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche), dal momento che è stata studiata solo la funzione retinica e non sono state



effettuate valutazioni morfologiche. Pertanto, gli effetti della Citicolina sulle risposte bioelettriche della corteccia visiva possono derivare da due fonti di miglioramento: una a livello retinico (come indicato dai PERG con latenze ridotte ed ampiezze aumentate) ed una a livello postretinico (come indicato dall'accorciamento del Tempo Retinocorticale). Poiché è stato recentemente osservato che gli indici perimetrici (Mean Deviation della perimetria Humphrey) sono significativamente correlati con i parametri dei PERG e dei PEV e con il RCT,<sup>15</sup> è probabile che le fonti precedentemente menzionate del miglioramento corticale possono anche essere suggerite per spiegare il miglioramento della condizione perimetrica rilevata dopo trattamento con Citicolina.<sup>4</sup>

Al contrario di quanto osservato nel gruppo di pazienti trattati con la sola terapia ipotonizzante, ulteriori cicli di trattamento permettono una stabilizzazione dei miglioramenti ottenuti con notevole vantaggio della condizione perimetrica a lungo termine. Ciò è in accordo con quanto riportato anche da studi che hanno valutato i cambiamenti perimetrici dopo ripetuti cicli di citicolina.<sup>48</sup> Questi risultati permettono di ipotizzare che la Citicolina eserciti un'importante azione di neuroprotezione diretta, sia sulle cellule ganglionari che sulle strutture nervose postretiniche, in accordo con le sue proprietà farmacodinamiche. In conclusione, i nostri dati suggeriscono come la Citicolina ha un'azione significativa nel migliorare le risposte bioelettriche retiniche e corticali nei pazienti glaucomatosi sia a breve termine<sup>18</sup> che a lungo termine. Questo risultato, unito a quello precedentemente osservato tramite

l'analisi del campo visivo,<sup>4,48</sup> depone per l'utilità di questa sostanza nel trattamento medico del glaucoma come complemento alla terapia ipotensiva.

Ad ulteriore vantaggio di tale terapia occorre sottolineare che in nessun studio clinico effettuato nell'uomo<sup>18, 43-45, 48, 49</sup> sono riportate significative reazioni avverse sia oculari che sistemiche.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Werner EB, Piltz-Seymour J. *What constitutes a glaucomatous visual field defects*. Seminars in Ophthalmology **7**: 110-119, 1992
- 2) Gunduz K, Arden GB, Perry S, Weinstein GW and Hitchings RA. *Colour vision defects in ocular hypertension and glaucoma. Quantification with a computer driven colour television system*. Arch Ophthal **106**: 929-935, 1988
- 3) Hitchings RA, Powell DJ, Arden GB, Carter RM. *Contrast sensitivity gratings in glaucoma family screening*. Br J Ophthalmol **61**: 107-113, 1981
- 4) Pecori Giraldi J, Virno M, Covelli GP, Grechi G, De Gregorio F. *Therapeutic value of citicolina in the treatment of glaucoma (Computerized and automatic perimetric investigation)*. Int Ophthalmol **13**: 109-115, 1989
- 5) Maffei L and Fiorentini A. *Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve*. Science **211**: 953-955, 1981
- 6) Celesia GG and Kaufmann D. *Pattern ERG and visual evoked potentials in maculopathies and optic nerve disease*. Invest Ophthalmol Vis Sci **26**: 726-735, 1985
- 7) Graham SL, Wong VAT, Drance SM, Mikelberg FS. *Pattern electroretinograms from hemifields in normal subjects and patients with glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci **35**: 3347-3356, 1994
- 8) Johnson MA, Drum BA, Quigley HA, Sanchez RM and Dunkelberger GR. *Pattern-evoked potentials and optic nerve fiber loss in monocular laser-induced glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci **30**: 897-907, 1989
- 9) Marx MS, Bodis-Wollner I, Lustgarten JS and Podos SM. *Electrophysiological evidence that early glaucoma affects foveal vision*. Doc

- Ophthalmol **67**: 281-301, 1988
- 10) O'Donoghue E, Arden GB, O'Sullivan F, Falcao-Reis F, Mariarty B, Hitchings RA, Spileers W, Hoggs C, Weinstein G. *The pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension*. Br J Ophthalmol **76**: 387-394, 1992
  - 11) Pfeiffer N, Tillmon B, Bach M. *Predictive value of the pattern electroretinogram in high-risk ocular hypertension*. Invest Ophthalmol Vis Sci **34**: 1710-1715, 1993
  - 12) Watanabe I, Iijinn H and Tsukahara S. *The pattern electroretinogram (PERG) in glaucoma: an evaluation by relative amplitude from the Bjerrum area*. Br J Ophthalmol **73**: 131-5, 1990
  - 13) Bray LC, Mitchell KW and Howe JW. *Prognostic significance of pattern visual evoked potentials in ocular hypertension*. Br J Ophthalmol **75**: 79-83, 1991
  - 14) Parisi V and Bucci MG. *Visual evoked potentials after photostress in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension*. Invest Ophthalmol Vis Sci **33**: 436-442, 1992
  - 15) Parisi V. *Impaired visual function in glaucoma*. Clin Neurophysiol **112**: 351-358, 2001
  - 16) Parisi V, Manni G, Centofanti M, Gandolfi SA, Olzi D, Bucci MG. *Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients*. Ophthalmology **108**: 905-912, 2001
  - 17) Parisi V. *Neural conduction in the visual pathways in ocular hypertension and glaucoma*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **235**: 136-146, 1997
  - 18) Parisi V, Manni GL, Colacino G, Bucci MG. *Cytidine-5'-diphosphocholine (Citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma*. Ophthalmology **106**: 1126-1134, 1999
  - 19) Veagan, Graham SL, Goldberg I, Buckland L, Hollows FC. *Flash and pattern electroretinogram changes with optic atrophy and glaucoma*. Exp Eye Res **60**: 697-706, 1995
  - 20) Secades JJ. *CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use*. Methods Find Exp Clin Pharmacol **23**(suppl. B) 1-53, 2001
  - 21) Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. *Glycerophospholipids in brain: their metabolism incorporation to membranes, function, and involvement in neurological disorders* Chem Phys Lipids **106**: 1-29, 2000
  - 22) Cohadon F, Rigoulet M, Guerin B, Vendendriessche M. *Edeme cerebral vasogenique. Alterations des ATPases membranaires. Restauration par un precurseur des phospholipides*. Nouv Presse Med **8**: 1589-1591, 1979
  - 23) Goto Y, Okamoto S, Yonekawa Y, et al. *Degradation of phospholipid molecular species during experimental cerebral ischemia in rats*. Stroke **19**: 728-735, 1988
  - 24) Hirashima Y, Moto A, Endo S, Takaku A. *Activities of enzymes metabolizing phospholipids in rat cerebral ischemia*. Mol Chem Neuropathol **10**: 87-100, 1989
  - 25) Cohen MM. *Biochemistry of cerebral anoxia, hypoxia and ischemia*. Monograph in Neural Sciences 1973, vol 1, S. Karger Basilea, 1-49
  - 26) Mykita S, Golly F, Dreyfus H, Freysz L, Massarelli R. *Effect of CDP-choline on hypocapnic neurons in culture*. J Neurochem **47**: 223-231, 1986
  - 27) Bladergroen BA, Bussiere M, Klein W, et al. *Inhibition of phosphatidylcholine and phosphatidyletanolamine biosynthesis in rat-2 fibroblasts by cell-permeable ceramides*. Eur J Biochem **264**: 152-160, 1999
  - 28) Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. *Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia?* Brain Res **893**: 268-272, 2001
  - 29) Onal MZ, Tatlisumak T, Locke KW, Sandage BW, Fisher M. *Synergistic effect of citicoline and MK-801 in temporary experimental focal ischemia in rats*. Stroke **28**: 1060-1065, 1997
  - 30) Agnoli A, Ruggirei, Denaro A, Bruno G. *New strategies in the management of Parkinson's disease. A biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline)*. Neuropsychobiology **8**: 289-296, 1982
  - 31) Eberhardt R, Birbamer G, Gerstenbrand R, Rainer E, Traegner H. *Citicoline in the treatment of Parkinson's disease*. Clin Ther **12**: 489-495, 1990
  - 32) De Gregorio F, Cori MA, Ilari B, Virno M. *Azione sull'emodinamica oculare della citicolina nell'occhio glaucomatoso*. Atti III Congresso di Farmacologia Oculare 1992, vol 3, 555-561
  - 33) Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin JA et al. *Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trias*. Stroke **33**: 2850-2857, 2002
  - 34) Martinez-Villa E, Sieria PI. *Current status and perspectives of neuroprotection in schemic stroke treatment*. Cerebrovasc Dis **11**(suppl. 1): 60-70, 2001
  - 35) Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ and Zack DJ. *Retinal Ganglion cell death in experimental*

- glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **36**: 774-786, 1995;
- 36) Yucel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. *Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layer of the lateral geniculate nucleus in glaucoma*. *Arch Ophthalmol* **118**: 378-384 2000
- 37) Agnoli A, Fioravanti M and Lechner H. *Efficacy of CDP-choline in chronic cerebral vascular diseases (CCVD)*. In *Novel Biochemical, pharmacological and Clinical Aspects of Cytidinediphosphocholine*, Zappia V, Kennedy E P, Nilsson B I and Galletti P editors New York., Elsevier 305-308, 1985
- 38) Boismare F, Le Poncin M, Lefrancois J and Lecordier JC. *Action of cytidinediphosphocholine on functional and hemodynamic effects of cerebral ischemia in cats*. *Pharmacology* **17**: 15-24, 1978
- 39) Cacabelos R, Caamano J, Gomez MJ, Fernandez-Novoa L, Franco-Maside A, Alvarez XA. *Therapeutic effects of CDP-choline in Alzheimer disease. Cognition, brain mapping, cerebrovascular hemodynamics, and immune factors*. *Ann N Y Acad Sci* **777**: 399-403, 1996
- 40) Kakihana M, Fukuda N, Suno M and Nagaoka A. *Effects of CDP-choline on neurologic deficits and cerebral glucose metabolism in a rat model of cerebral ischemia*. *Stroke* **19**: 217-222, 1988
- 41) Serra I, Alberghina M, Viola M, Mistretta A and Giuffrida A M. *Effect of CDP-choline on the biosynthesis of nucleic acids and proteins in brain regions during hypoxia*. *Neurochem Res* **6**: 607-618, 1981
- 42) Zappia V, Kennedy P, Nilsson BI and Galletti P (Eds.) *Novel Biochemical, Pharmacological and Clinical Aspects of Cytidinediphosphocholine*. Elsevier, New York 1985
- 43) Porciatti V, Schiavi C, Benedetti P, Baldi A and Campos EC. *Cytidine-5'-diphosphocholine improves visual activity, contrast sensitivity and visually evoked potentials of amblyopic subjects*. *Curr Eye Res* **17**: 141-148, 1998
- 44) Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, Bolzani R, Porciatti V. *Effect of citicolina on visual acuity in amblyopia: preliminary results*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **233**: 307-312, 1995
- 45) Campos EC. *Future directions in the treatment of amblyopia*. *The Lancet* **149**: 1190, 1997
- 46) Gottlob I and Stangler-Zuschrott E. *Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **31**: 766-780, 1990
- 47) Gottlob I, Weghaupt H, Vass C and Auff E. *Effect of levodopa on the human electroretinogram and pattern visual evoked potentials*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **227**: 421-427, 1989
- 48) Virno M, Pecori-Giraldi J, Liguori A, De Gregorio F. *The protective effect of citicolina on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up)*. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* **232**: 56-57, 2000
- 49) Rejdak R, Toczolowski J, Kurkowski J, Kaminski ML, Rejdak K, Stelmasiak Z, Grieb P. *Oral citicolina treatment improves visual pathway function in glaucoma*. *Med Sci Monit* **9**: P124-28, 2003