
CITICOLINE ET NEUROPROTECTION

UNE MOLÉCULE PROMETTEUSE

Aude Couturier, Olivier Calvetti

Service du Pr J.A. Sahel, Centre Hospitalier National des Quinze-Vingts, Paris.

Résumé :

Depuis quelques années, un effet bénéfique de la citicoline a été suggéré dans différentes pathologies cérébrales. Des études cliniques publiées depuis 1989 sont menées pour rechercher un effet neuroprotecteur de la citicoline dans des pathologies ophtalmologiques telles que le glaucome et l'amblyopie. Ces études montrent des résultats prometteurs. En effet, dans le glaucome chronique, on observe **un effet possible de la citicoline sur les modifications du champ visuel**, avec une aggravation moins importante des déficits périmétriques en cas de traitements répétés tous les 6 mois. Des études ont également montré un bénéfice sur les paramètres **électrophysiologiques dans le glaucome** mais aussi, plus récemment, dans les neuropathies optiques ischémiques antérieures aiguës : il existe une amélioration significative des latences et amplitudes des PEV et ERG en

cas de cycles répétés de citicoline. Cependant une amélioration stable n'est observée au long cours qu'en cas de traitements répétés. **Dans l'amblyopie**, plusieurs études cliniques ont également été réalisées et suggèrent que le traitement par **citicoline contribue à la stabilisation à moyen terme de l'acuité visuelle**, en complément du traitement conventionnel par occlusion. L'intérêt de cette molécule est d'actualité depuis le dépôt du dossier de déclaration de première **mise sur le marché français de la citicoline par voie orale**, avec le statut de complément alimentaire (article 16) qui pourrait s'apparenter à de la micronutrition des cellules nerveuses optiques. Les études de validation formelle de ce concept sont longues et difficiles. Cet article fait la revue des principales études cliniques sur l'intérêt de la citicoline pour la neuroprotection en ophtalmologie.

CITICOLINE ET NEUROPROTECTION

INTRODUCTION

Les lésions de la membrane cellulaire sont responsables de la mort neuronale dans un grand nombre de pathologies, les phospholipides sont des constituants essentiels des membranes cellulaires, protéger et régénérer les phospholipides apparaît donc comme une stratégie thérapeutique prometteuse. Les précurseurs de la choline sont des molécules exogènes, ils sont convertis en choline dans notre corps et favorisent la formation et la réparation des membranes cellulaires phospholipidiques, ils augmentent aussi les taux de neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine et la dopamine. Les précurseurs de la choline regroupent : la lécithine, l'alphoscerate choline, et la citicoline. Parmi ceux-ci, la citicoline s'est montrée la molécule la plus encourageante et fait l'objet de nombreux travaux de laboratoires en neuroprotection. Cette molécule a été étudiée depuis plusieurs années en neurologie et a montré des effets bénéfiques dans la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux¹, dans la maladie d'Alzheimer^{2, 3}, dans les traumatismes cérébraux⁴, des essais cliniques multicentriques sont toujours en cours dans ces pathologies. Cette revue présente les résultats des études de la citicoline dans le glaucome, l'amblyopie, et les neuropathies optiques ischémiques.

ONZE ÉTUDES CLINIQUES EN OPHTALMOLOGIE

La citicoline semble pouvoir influencer le métabolisme cellulaire du tissu nerveux : un effet neuroprotecteur a été suggéré dans les situations d'ischémie et hypoxie au niveau cérébral⁵. Ainsi, depuis 1989, des études cliniques sont menées pour rechercher un effet neuroprotecteur de la citicoline dans des pathologies ophtalmologiques telles que

...la citicoline s'est montrée la molécule la plus encourageante et fait l'objet de nombreux travaux de laboratoires en neuroprotection.

le glaucome et l'amblyopie, et plus récemment dans les neuropathies optiques ischémiques. Au cours de l'amblyopie, il est en effet maintenant établi que des modifications morphologiques et fonctionnelles surviennent au niveau du noyau géniculé latéral et du cortex strié occipital⁶.

Un total de 11 études cliniques sur l'effet de la citicoline en ophtalmologie sont rapportées dans la littérature : 6 études dans le glaucome, 4 dans l'amblyopie et 1 dans les neuropathies optiques antérieures aiguës. Les caractéristiques de ces études sont résumées dans le tableau 1.

Ces études retrouvent toutes un effet positif de la citicoline et l'absence d'effet secondaire notable du traitement.

CITICOLINE ET NEUROPROTECTION

ÉTUDES DANS LE GLAUCOME

Champ visuel

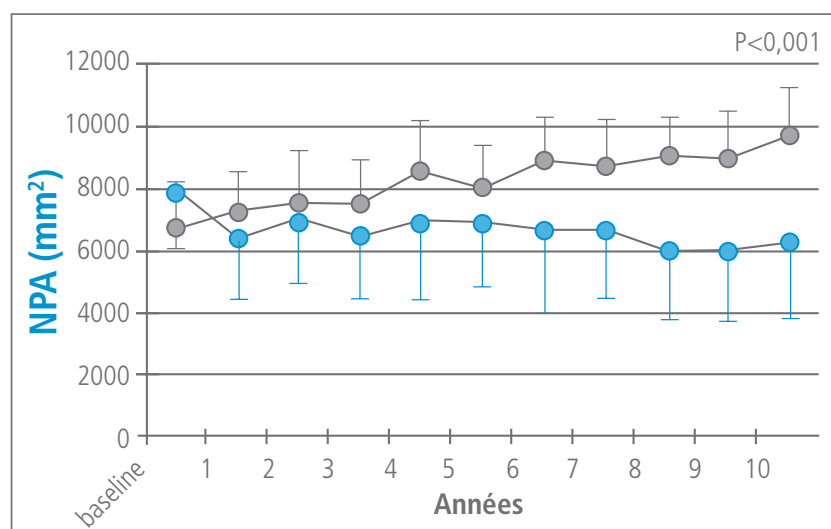
Dès 1989, les effets de la citicoline ont suscité un intérêt dans la prise en charge du glaucome et un effet neuroprotecteur pouvant influencer l'histoire naturelle de la maladie a été recherché. Six essais cliniques européens ont été menés, dont 5 de phases III. Deux études ont été menées par l'équipe de Pecori concernant l'effet de la citicoline sur les modifications du champ visuel (CV) dans le glaucome. La première étude de 1989 est une étude de phase II menée sur 30 patients glaucomateux⁷. Elle recherche l'effet d'un traitement de 10 jours sur l'aire du scotome calculée en périmétrie automatisée. A 15 jours, on retrouve une amélioration de la périmétrie chez 75% des patients traités, cette amélioration persiste à 3 mois.

La seconde étude est une étude de phase III, menée

chez des patients présentant un déficit du CV débutant ou modéré⁸. Elle compare la valeur de l'aire scotomateuse du CV chez 11 patients traités pendant 15 jours tous les 6 mois par rapport à un groupe de 12 patients non traités. Elle retrouve une aggravation du CV plus importante dans le groupe non traité. L'augmentation de l'aire non perçue est moindre dans le groupe traité à 1 an et cette différence reste significative sur un suivi à 10 ans, avec des traitements répétés tous les 6 mois. Ainsi, un traitement répété par citicoline semblerait pouvoir prévenir l'aggravation des déficits périmétriques dans le glaucome. Cette étude présente un suivi au long cours des 2 groupes mais concerne un faible nombre de patients et s'applique à des cas de glaucome peu sévère (pression intraoculaire (PIO) normalisée par monothérapie, déficits périmétriques modérés). Aucun effet secondaire n'a été rapporté dans le groupe traité tout au long de cette étude.

Un traitement répété par citicoline semblerait pouvoir prévenir l'aggravation des déficits périmétriques dans le glaucome.

Étude du déficit périmétrique (Virno M, 2000)⁸



● Traitement par citicoline ● Pas de citicoline

Video Screen Perimetry tous les 6 mois
Non Perception Area # Mean Defect Octopus

CITICOLINE ET NEUROPROTECTION

Pattern ERG et PEV

Trois études de phase III ont également été menées de 1999 à 2008 par l'équipe de Paris concernant l'effet de la citicoline sur les paramètres électrophysiologiques. Les PEV et ERG ont été utilisés préférentiellement dans ces études car considérés comme des paramètres plus objectifs, avec une variabilité intra-individuelle moindre que le CV⁹⁻¹¹. Ils permettent également d'explorer plus sélectivement les différentes structures qui contribuent à la fonction visuelle : cellules ganglionnaires rétiniennes (ERG) et voies visuelles post-rétiniennes (PEV)^{12, 13}.

De plus, les améliorations du CV pourraient être associées à l'augmentation de l'attention et du niveau de conscience⁷. Ces trois études prospectives randomisées en double aveugle concernent des patients glaucomateux dont la PIO est stabilisée par un traitement local seul (monothérapie par bêta-bloquant) et comparent les résultats électrophysiologiques dans un groupe traité par citicoline par rapport à un groupe non traité¹⁴⁻¹⁶.

Le traitement est administré initialement 60 jours, suivi d'un arrêt de 120 jours. Ce cycle est répété tous les 6 mois pendant toute la durée de l'étude (1 à 8 ans). Ces trois études retrouvent des résultats similaires : il existe une amélioration significative à la fin de chaque cycle de 60 jours de traitement dans le groupe traité par rapport aux valeurs initiales et au groupe non traité : diminution des latences et augmentation des amplitudes des ERG et PEV.

Cependant on observe après chaque période d'arrêt

thérapeutique, une dégradation des paramètres : tendance à l'augmentation des latences et diminution des amplitudes. Les valeurs restent significativement meilleures que celles du groupe non traité et meilleures que les valeurs initiales en cas de traitements répétés. Dans l'étude de 1999, aucune différence significative n'est retrouvée à 1 an entre le groupe non traité et un groupe traité par un seul cycle de citicoline de 60 jours.

Ainsi le traitement par citicoline permettrait une amélioration des PEV et ERG dans le glaucome, mais cet effet positif cesse à l'arrêt du traitement. L'effet bénéfique semble donc traitement-dépendant et une amélioration stable n'est observée au long cours qu'en cas de traitements répétés.

Ces trois études concernent également des glaucomes peu sévères (critères d'exclusion : c/d > 0,5, MD entre -3 et -6dB sur périmétrie automatisée).

Là encore, au cours de ces trois études, on retrouve une tolérance excellente du traitement : aucun effet secondaire n'a été rapporté au long cours.

Le traitement par citicoline permettrait une amélioration des PEV et ERG dans le glaucome.

CITICOLINE ET NEUROPROTECTION

Mécanisme d'action

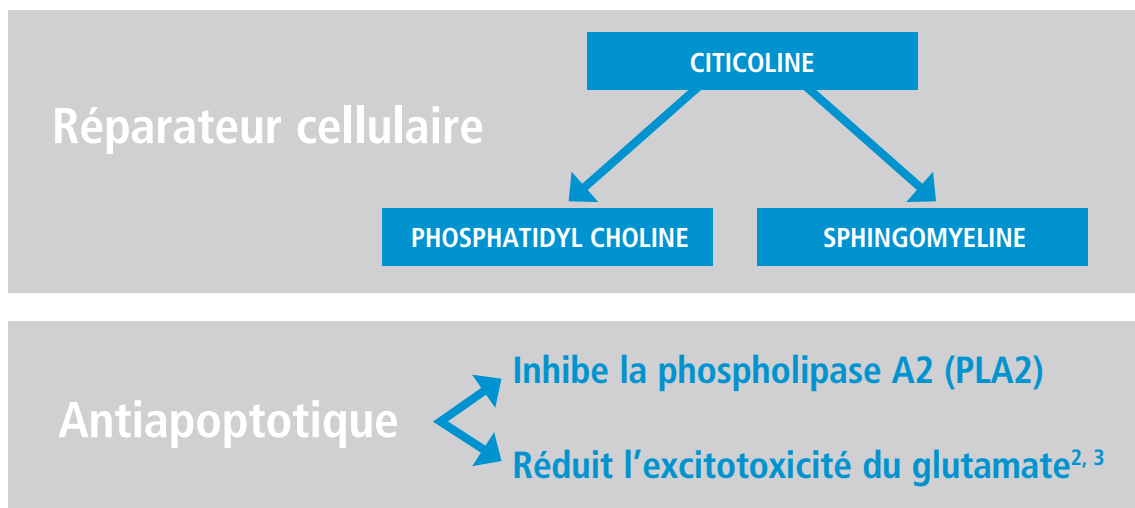
Plusieurs hypothèses sont avancées par les auteurs concernant les mécanismes d'action de la citicoline dans le glaucome. Tout d'abord, la citicoline est une substance endogène qui participe à la synthèse de phosphatidylcholine, un des phospholipides principaux de la membrane neuronale^{5, 17}. La citicoline permettrait donc d'inhiber la dégradation de ces phospholipides membranaires en favorisant leur synthèse en tant que précurseur de la phosphatidylcholine et de la sphingomyéline^{18, 19}. Elle améliorerait le métabolisme cellulaire neuronal²⁰. De plus, l'inhibition de la phospholipase A2 et la diminution de l'excitotoxicité du glutamate par modulation de son transport seraient les principaux mécanismes neuroprotecteurs de la citicoline^{21, 22}. Par ailleurs, la citicoline

est un neuromodulateur augmentant la sécrétion de différents neurotransmetteurs dans le système nerveux central, tels que la noradrénaline et la dopamine⁵.

La citicoline agirait également par un effet de stimulation du système dopaminergique, comme le suggère plusieurs études retrouvant des résultats similaires après administration de levodopa ou de citicoline chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et dans l'amblyopie¹⁹⁻²².

Enfin la citicoline augmente l'attention et le niveau de conscience au niveau cérébral dans diverses pathologies (vasculaires, dégénératives...).

Ainsi, de nombreux mécanismes semblent pouvoir expliquer l'amélioration des réponses rétiniennes et de la conduction nerveuse après administration de citicoline, même si son mécanisme d'action exact sur la fonction visuelle reste partiellement compris.



Mécanisme d'action de la citicoline

CITICOLINE ET NEUROPROTECTION

Citicoline par voie orale

La citicoline est administrée par voie intra-musculaire (IM) dans la plupart de ces études car la voie orale (Cebrolux*) n'a été disponible qu'ultérieurement. L'étude de 2003 de l'équipe de Rejdak a donc pour objectif de rechercher si la citicoline donnée par voie orale a une efficacité similaire à la voie IM²³.

La citicoline est administrée per os pendant 2 périodes de 15 jours, séparée d'un arrêt de 15 jours chez 21 patients glaucomateux. Les PEV réalisés 15 jours après l'arrêt du traitement retrouvent une diminution significative des latences et une augmentation significative des amplitudes chez 62% des patients, suggérant donc une efficacité similaire, à court terme, de la citicoline orale.

L'équipe de Parisi a également comparé l'efficacité de ces deux voies d'administration lors de sa troisième étude publiée en 2008¹⁴. Les 60 patients étaient en effet randomisés en trois groupes : un groupe non

traité, un groupe traité par citicoline en injection IM de 1000 mg/j et un groupe traité par citicoline par voie orale à la dose de 1600 mg/j, par période de 60 jours. A un an, dans les deux groupes traités par citicoline, quelle que soit la voie d'administration, on retrouve une amélioration significative des résultats électrophysiologiques par rapport au groupe non traité. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes traités tout au long de l'étude concernant les différents paramètres étudiés, PEV, pERG, temps rétine-cortex (retino-cortical time RCT). Aucun effet secondaire n'a été décrit au cours du traitement administré par ces deux voies. Ces deux études ont donc permis de montrer que l'effet bénéfique de la citicoline sur la conduction nerveuse dans le glaucome existe même lorsque le traitement est donné par voie orale. Ceci est une donnée importante lors d'un traitement au long cours, afin de favoriser la compliance du patient. L'utilisation de la voie orale est également beaucoup plus simple chez des enfants, notamment lors du traitement de l'amblyopie.

CITICOLINE ET NEUROPROTECTION

ÉTUDES DANS L'AMBLYOPIE

L'amblyopie est une pathologie fréquente, avec une prévalence estimée entre 1 et 4%²⁴. En raison de la physiopathologie de l'amblyopie, faisant intervenir des modifications au niveau cérébral (noyau géniculé latéral et cortex strié occipital), de nombreux traitements chimiques ont été étudiés dans cette pathologie (strychnine...) agissant sur le système visuel lors de la période de plasticité cérébrale⁶. Actuellement le traitement par occlusion reste le traitement de référence de l'amblyopie, le plus souvent utilisé et le plus efficace. Cependant, le traitement par occlusion rencontre fréquemment des problèmes de compliance et l'on observe une tendance au cours du temps à la perte des bénéfices obtenus²⁵. D'où l'intérêt porté à l'effet neuroprotecteur de la citicoline dans l'amblyopie.

[...] dans les deux groupes traités par citicoline, [...], on retrouve une amélioration significative des résultats électro-physiologiques par rapport au groupe non traité.

Citicoline et acuité visuelle

La première étude clinique dans l'amblyopie est une étude de phase II réalisée par l'équipe de Campos en 1995²⁶. Elle concerne 50 patients (âge moyen 16,6 ans) atteints d'amblyopie d'origine anisométrique, strabique ou de privation, traités par citicoline en IM pendant 15 jours. L'acuité visuelle est mesurée tous les mois pendant 18 mois. Initialement, on observe une amélioration significative de l'acuité visuelle chez 46 des 50 patients (92%). Cette amélioration concerne l'œil amblyope mais également l'œil adelphe, et reste stable pendant 4 mois. Elle n'est pas corrélée avec l'âge du patient. A 8 mois, on observe une détérioration de l'acuité visuelle et à 18 mois l'amélioration reste significative uniquement chez 20 patients. L'effet de la citicoline, après un seul traitement de 15 jours tend donc à diminuer avec le temps, toutefois aucun patient n'est revenu à son acuité visuelle initiale. Cette première étude suggère donc que la citicoline peut influencer l'acuité visuelle chez les patients amblyopes. L'effet s'exerce à la fois sur l'œil amblyope et l'œil adelphe, suggérant que la substance agit sur l'ensemble du cortex visuel. Aucun effet secondaire n'a été rencontré au cours de l'étude. La même équipe publie en 1998 une seconde étude, ayant pour objectif de rechercher si la citicoline permet d'améliorer d'autres paramètres, tels que la sensibilité aux contrastes et les PEV dans l'amblyopie²⁷. Chez 10 patients atteints d'amblyopie et traités par citicoline pendant 15 jours, on retrouve à la fin du traitement une amélioration de tous les paramètres : augmentation de l'acuité visuelle de 1,4 à 1,5 lignes, amélioration de la sensibilité aux contrastes de 3 dB, augmentation de l'amplitude des PEV d'environ 30% de l'œil amblyope.

CITICOLINE ET NEUROPROTECTION

Citicoline en complément du traitement par occlusion

Deux études cliniques de phase III ont ensuite été réalisées par l'équipe de Campos publiées entre 1996 et 2008 concernant l'effet de la citicoline dans l'amblyopie^{28, 29}. Elles recherchent l'effet sur l'acuité visuelle chez des patients amblyopes, à un âge où il existe encore une plasticité du système visuel (5 à 10 ans), quelle que soit l'origine de l'amblyopie, strabique, anisométrique ou de privation. Dans l'étude la plus récente de 2008, 60 patients ont été randomisés en deux groupes : un groupe traité par occlusion seule 2 heures par jour et un groupe traité par citicoline per os pendant 1 mois en plus de l'occlusion²⁹. L'acuité visuelle est mesurée à 1 et 3 mois. A 1 mois, il existe une amélioration significative de l'acuité visuelle de l'œil amblyope dans les deux

groupes. Cette amélioration est supérieure dans le groupe traité par citicoline par rapport au groupe non traité, de façon significative. A 3 mois, on retrouve une amélioration significative par rapport à l'acuité initiale, uniquement dans le groupe traité par citicoline. Dans le groupe traité par occlusion seule pendant 1 mois, l'acuité à 3 mois a tendance à diminuer et revenir aux valeurs initiales. Cette étude montre donc que la citicoline associée à l'occlusion est plus efficace à 1 mois que le traitement par occlusion seule, mais surtout, que le traitement par citicoline permet une stabilisation à moyen terme de l'acuité visuelle obtenue. La citicoline semble donc être un complément utile au traitement conventionnel par occlusion. Il manque toutefois un suivi à long terme pour confirmer l'efficacité de la citicoline et estimer la durée de l'effet induit. De plus, l'arrêt du traitement par occlusion après 30 jours seulement n'est pas la procédure habituelle.

[...] le traitement par citicoline permet une stabilisation à moyen terme de l'acuité visuelle obtenue.

Mécanisme d'action

Tout comme dans le glaucome, le mécanisme d'action exact de la citicoline dans l'amblyopie reste partiellement compris.

Les hypothèses avancées sont proches : prévention des dommages cellulaires par stabilisation des membranes neuronales, augmentation de la synthèse de neurotransmetteurs importants (acétylcholine, noradrénaline...)^{5, 17, 18}.

Une stimulation du système dopaminergique est également évoquée car les effets sont proches de ceux retrouvés dans les études concernant le traitement par levo-dopa dans l'amblyopie^{19, 20}.

La citicoline n'agissant pas directement sur l'œil amblyope, les études rapportent une amélioration de l'acuité de l'œil adelphe également, l'absence de diplopie suite au traitement et la persistance de la fixation par l'œil adelphe.

CITICOLINE ET NEUROPROTECTION

ÉTUDE DANS LA NEUROPATHIE OPTIQUE ISCHÉMIQUE ANTÉRIEURE AIGÛE

La neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA) est une ischémie irréversible de la tête du nerf optique survenant de manière brutale et induisant une baisse sévère de l'acuité visuelle. De nombreux traitements pharmacologiques ont été étudiés dans le but d'améliorer la fonction visuelle chez ces patients, tels que les corticoïdes, les anticoagulants, la diphénylhydantoïne, l'oxygénothérapie hyperbare...³⁰. Mais aucun n'a prouvé son efficacité. Certaines études ont retrouvé une amélioration de l'acuité visuelle après traitement par levodopa et carbidopa³¹, mais ceci n'a pas été confirmé par d'autres auteurs³².

Devant les résultats encourageants des études sur l'effet neuroprotecteur de la citicoline dans le glaucome^{12, 15, 16} et des pathologies neurologiques telles que la maladie de Parkinson^{21, 22}, l'équipe de Parisi décide d'étudier l'effet de la citicoline sur la fonction rétinienne et la conduction nerveuse dans la NOIAA. Le glaucome chronique à angle ouvert et la NOIAA partagent en effet des mécanismes physiopathologiques similaires, notamment un facteur ischémique entraînant l'apoptose des cellules ganglionnaires³³.

Il s'agit d'une étude publiée en 2008 chez 26 patients atteints de NOIAA (plus de 6 mois après l'épisode aigu)³⁴, après exclusion des patients suspects de maladie de Horton (29 sujets).

Ces patients ont été randomisés en deux groupes : un groupe traité par citicoline par voie orale pendant deux périodes de 60 jours, chacune suivie d'un wash-out de 60 jours et un groupe non traité. L'acuité visuelle a été mesurée et les PEV et pERG

enregistrés à J0 puis tous les 2 mois pendant 1 an. L'étude des PEV et ERG a été préférée à celle du champ visuel pour les mêmes raisons que celles citées précédemment, lors des études sur le glaucome réalisées par cette même équipe^{7, 9-13}.

À la fin du premier cycle de traitement, J60, on observe une amélioration significative de l'acuité visuelle et des paramètres électrophysiologiques dans le groupe traité par rapport aux valeurs initiales et au groupe non traité. Cependant, après la première période de wash-out, à J120, on retrouve une diminution de l'acuité visuelle et dégradation des PEV et pERG, avec diminution des amplitudes et augmentation des latences, dans le groupe traité. Ces valeurs restent meilleures que celles mesurées à J0 mais de manière non significative. Un deuxième cycle de 60 jours de traitement est donc débuté entraînant une nouvelle amélioration de tous les paramètres. À 1 an, après la deuxième période de wash-out, même si l'on retrouve une légère dégradation de l'acuité visuelle et des paramètres électrophysiologiques, les résultats restent significativement supérieurs dans le groupe traité par rapport au groupe non traité et aux valeurs initiales. Aucun effet secondaire n'a été retrouvé au cours de cette étude.

Ainsi, comme dans le glaucome, la citicoline induit une amélioration des réponses rétinienne (pERG) et post-rétinienne (PEV) mais cette amélioration n'est stable qu'après un traitement répété. Des études supplémentaires sont donc nécessaires, notamment sur de plus grandes cohortes et contre placebo pour confirmer ces premiers résultats.

CITICOLINE ET NEUROPROTECTION

CONCLUSIONS

Toutes ces études suggèrent donc l'existence d'un **effet neuroprotecteur de la citicoline**, pouvant permettre une **amélioration des réponses nerveuses rétiniennes et des voies visuelles post-rétiniennes** dans différentes pathologies neuro-ophtalmologiques telles que le glaucome chronique, l'amblyopie ou la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë. Cependant, il s'agit d'études peu puissantes concernant un faible nombre de patients (maximum 60 patients).

Un seul cycle de traitement semble insuffisant pour modifier l'histoire naturelle de la maladie, mais des **traitements répétés pourraient stabiliser l'amélioration de la fonction visuelle** obtenue.

Ce traitement neuroprotecteur pourrait donc être un complément utile aux différentes thérapeutiques déjà utilisées dans ces pathologies, d'autant plus que sa **tolérance est excellente**. Aucun patient n'a interrompu le traitement au cours de ces études et aucun effet secondaire majeur n'a été rapporté au long cours dans les études en ophtalmologie.

CITICOLINE ET NEUROPROTECTION

ÉTUDES CLINIQUES : CITICOLINE EN OPHTALMOLOGIE

TABLEAU 1

Études	Année	Nombre de patients	Pathologie	Paramètres étudiés	Méthodes	Type	Durée
Pecori, Virno	1989	30	GCAO	CV	ouverte	phase II	3 mois
Parisi, Manni	1999	40	GCAO	ERG et PEV	vs placebo	phase III	1 an
Virno, Pecori	2000	23	GCAO	CV	vs placebo	phase III	10 ans
Rejdak, Toczolowski	2003	21	GCAO	PEV	ouverte	phase III	2 mois
Parisi	2005	30	GCAO	ERG et PEV	vs placebo	phase III	8 ans
Parisi, Coppola	2008	60	GCAO	ERG et PEV	vs Cebrolux®, IM, placebo	phase III	1 an
Campos, Schiavi	1995	50	Amblyopie	AV	ouverte	phase III	6 mois
Campos, Polzani	1997	45	Amblyopie	AV	vs occlusion 1h/j	phase III	1 an
Campos, Porciatti	1998	10	Amblyopie	AV, CS, PEV	ouverte	phase III	15 jours
Parisi, Coppola	2008	26	NOIAA	AV, PEV, ERG	Cebrolux® vs placebo	phase III	1 an

* D'après : Aude Couturier, Olivier Calvetti - Service du Pr J.A. Sahel, Centre Hospitalier National des Quinze-Vingts, Paris. Ophtalmologie mars 2009.

GCAO: glaucome chronique à angle ouvert; NOIAA: neuropathie optique ischémique antérieure aiguë; PEV: potentiel évoqué visuel; ERG: électrorétinogramme; AV: acuité visuelle; CS: sensibilité aux contrastes; PO: per os; IM: intra-musculaire; vs: versus.

CITICOLINE ET NEUROPROTECTION

BIBLIOGRAPHIE

1. Overgaard K, Meden P. Citicoline--the first effective neuro protectant to be combined with thrombolysis in acute ischemic stroke? *J Neurol Sci* 2006;247:119-20.
2. Conant R, Schauss AG. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature. *Altern Med Rev* 2004;9:17-31.
3. Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999;21: 633-44.
4. Poole NA, Agrawal N. Cholinomimetic agents and neurocognitive impairment following head injury: a systematic review. *Brain Inj* 2008;22:519-34.
5. Secades JJ, Lorenzo JL. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006;28 Suppl B:1-56.
6. Van Noorden GK. Amblyopia, a multidisciplinary approach (Proctor Lecture). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;33:2729-2732.
7. Pecori Giraldi J, Virno M, Covelli G, Grechi G, De Gregorio F. Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation). *Int Ophthalmol* 1989;13: 109-12.
8. Virno M, Pecori-Giraldi J, Liguori A, De Gregorio F. The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up). *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000:56-7.
9. Parisi V, Colacino G, Milazzo G, Scuderi AC, Manni G. Effects of nicergoline on the retinal and cortical electrophysiological responses in glaucoma patients: a preliminary open study. *Pharmacol Res* 1999;40:249-55.
10. Pfeiffer N, Tillmon B, Bach M. Predictive value of the pattern electro retinogram in high-risk ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:1710-5.
11. Horn FK, Jonas JB, Budde WM, Junemann AM, Mardin CY, Korth M. Monitoring glaucoma progression with visual evoked potentials of the blue sensitive pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43: 1828-34.
12. Parisi V, Manni G, Centofanti M, Gandolfi SA, Olzi D, Bucci MG. Correlation between optical coherence tomography, pattern electro retinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology* 2001;108: 905-12.
13. Fiorentini A, Maffei L, Pirchio M, Spinelli D, Porciatti V. The ERG in response to alternating gratings in patients with diseases of the peripheral visual pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:490-3.
14. Parisi V, Coppola G, Centofanti M, et al. Evidence of the neuro-protective role of citicoline in glaucoma patients. *Prog Brain Res* 2008;173:541-54.
15. Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc Ophthalmol* 2005;110:91-102.
16. Parisi V, Manni G, Colacino G, Bucci MG. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 1999;106:1126-34.
17. Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17 Suppl B:1-54.
18. Weiss GB. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci* 1995;56:637-60.
19. Gottlob I, Stangler-Zuschrott E. Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:776-80.
20. Gottlob I, Charlier J, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after one week levodopa administration in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2722-8.
21. Eberhardt R, Birbamer G, Gerstenbrand F, Rainer E, Traegner H. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Ther* 1990;12:489-95.
22. Manaka Fea. Mechanism of action of CDP-choline in Parkinsonism. *Brain and Nerve* 1971;24:1051-1066.
23. Rejdak R, Toczolowski J, Kurkowski J, et al. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med Sci Monit* 2003;9: PI24-8.
24. Newman DK, East MM. Prevalence of amblyopia among defaulters of preschool vision screening. *Ophthalmic Epidemiol* 2000;7:67-71.
25. Repka MX. Pediatric ophthalmology and strabismus: Elsevier Saunders, 2005.
26. Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, Bolzani R, Porciatti V. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:307-12.
27. Porciatti V, Schiavi C, Benedetti P, Baldi A, Campos EC. Cytidine-5'- diphosphocholine improves visual acuity, contrast sensitivity and visually evoked potentials of amblyopic subjects. *Curr Eye Res* 1998;17:141-8.
28. Campos EC, Bolzani R, Schiavi C, Baldi A, Porciatti V. Cytidin-5'- diphosphocholine enhances the effect of part-time occlusion in amblyopia. *Doc Ophthalmol* 1996;93:2 47-63.
29. Fresina M, Dickmann A, Salerni A, De Gregorio F, Campos EC. Effect of oral CDP-choline on visual function in young amblyopic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246: 143-50.
30. Mathews MK. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:341-5.
31. Johnson LN, Gould TJ, Krohel GB. Effect of levodopa and carbidopa on recovery of visual function in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy of longer than six months' duration. *Am J Ophthalmol* 1996;121: 77-83.
32. Simsek T, Eryilmaz T, Acaroglu G. Efficacy of levodopa and carbidopa on visual function in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Int J Clin Pract* 2005;59:287-90.
33. Osborne NN, Ugarte M, Chao M, et al. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999;43 Suppl 1:S102-28.
34. Parisi V, Coppola G et al. Cytidine 5'-diphosphocholine (Citicoline): a pilot study in patients with non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Eur J Neurol*. 2008;15(5): 465-74.