

Capitolo 4

*Curare il glaucoma senza agire
sulla pressione intraoculare:
Neuropotenziamiento e Neuroprotezione*



**Vincenzo
Parisi**

Curare il glaucoma senza agire sulla pressione intraoculare: Neuropotenziamet e Neuroprotezione

Vincenzo Parisi

1. Introduzione

Il Glaucoma oggi è considerato una patologia cronica neurodegenerativa caratterizzata da difetti del campo visivo (CV) associati a specifici danni del nervo ottico dovuti alla perdita delle cellule ganglionari retiniche.

L'aumento della pressione intraoculare (IOP) è considerato il principale fattore di rischio per l'insorgenza della malattia glaucomatosa. Ciò deriva dagli studi che hanno evidenziato come pazienti glaucomatosi non trattati con terapia atta a ridurre la IOP presentavano una progressione del danno glaucomatoso (54% dei pazienti in 10 anni nel St. Lucia Study, 60% dei pazienti in 5 anni nel Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study, e 62% in 6 anni nell'Early Manifest Glaucoma Trial), mentre la riduzione della IOP può essere efficace nel rallentare la progressione del danno del nervo ottico con la relativa perdita del CV.

Se la patologia glaucomatosa fosse dovuta esclusivamente ad un aumento della IOP, attraverso terapie mediche, con trattamento laser o attraverso varie tecniche chirurgiche che inducono la riduzione della IOP, si sarebbe potuto

ottenere un arresto della progressione del danno glaucomatoso. Al contrario, è stato dimostrato che una alta percentuale (45%) di pazienti glaucomatosi presenta una progressione del danno nonostante la riduzione della IOP.

Nel paziente glaucomatoso, per una serie di cause (il danno iperbarico sul corpo delle cellule ganglionari retiniche, lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale, la deprivazione di neurotrofine, ecc) si ha una accelerazione del processo apoptotico (meccanismo di morte programmata) delle cellule ganglionari retiniche (RGC) con conseguente perdita dei loro assoni che vanno a formare le fibre del nervo ottico. In questa fase della malattia, il paziente non avverte nessun sintomo visivo e questo rappresenta la maggiore pericolosità del glaucoma, in quanto è una patologia "subdola", che si instaura lentamente e progressivamente senza che il paziente si accorga di quanto stia accadendo nel suo sistema visivo.

È, infatti, necessario che si abbia una perdita di almeno il 20% di cellule e fibre ganglionari affinché si determinino i difetti iniziali del campo visivo.

2. Valutazione del danno funzionale e morfologico nel glaucoma e relative ipotesi neuro- fisiopatologiche

Attualmente il “gold standard” della valutazione della disfunzione visiva nella patologia glaucomatosa è costituito dalla perimetria bianco-su-bianco, (nella pratica clinica si usa prevalentemente il perimetro Humphrey con il programma 24-2) in cui la presenza di un difetto medio (Mean Defect, MD) superiore a -2 dB è indicativo di un deficit perimetrico.

L'esame del CV si basa su risposte psicofisiche in cui percezione, apprendimento e memoria sono elementi essenziali per la corretta esecuzione del test. Il campo visivo rappresenta pertanto un'elaborazione della corteccia cerebrale visiva alla presentazione dello stimolo e quindi il “prodotto finale” della percezione e della trasmissione dell'input nervoso lungo tutta la via ottica (dai fotorecettori retinici fino alla corteccia). Tale tipo di test non permette di identificare in maniera selettiva e differenziale quali strutture che formano le vie ottiche (es: fotorecettori, cellule ganglionari, nervo ottico, Nucleo Genicolato Laterale-NGL, radiazioni ottiche, corteccia visiva) siano funzionalmente compromesse nel corso della malattia glaucomatosa.

L'analisi funzionale selettiva dei vari elementi delle vie ottiche può essere valutata attraverso gli esami elettrofunkzionali ed in particolare l'Elettroretinogramma da Pattern (PERG) ed i Potenziali Evocati Visivi (PEV).

Nel caso del glaucoma, il PERG ed i PEV risultano essere molto utili in

quanto:

- 1) metodiche semeiologiche che se eseguite con opportune tecniche di stimolazione e di registrazione hanno sensibilità e specificità del 100%;
- 2) possono evidenziare una disfunzione delle cellule ganglionari ed un ritardo della conduzione nervosa lungo le vie ottiche che può precedere la presenza di deficit perimetrici;
- 3) possono evidenziare la possibilità di migliorare la funzione delle cellule ganglionari riducendo la IOP;
- 4) possono essere, in accordo con il test del Campo Visivo, un utile “proof of efficacy” di trattamenti farmacologici.

Nella valutazione elettrofunkzionale dei soggetti glaucomatosi rivesta particolare importanza la registrazione simultanea di PERG e PEV in cui la differenza tra il tempo implicito P100 del PEV (espressione della risposta occipitale) e quello dell'onda P50 del PERG (espressione della attività delle cellule ganglionari) è stata indicata come “*Tempo Retino-Corticale (RCT)*”.

Tramite la registrazione simultanea di PERG e PEV sono emersi tre dati importanti:

- 1) il RCT era aumentato e significativamente correlato alla riduzione del PERG, suggerendo che l'input nervoso tra retina e corteccia visiva si “disperdeva” in maniera proporzionale all'aumentare della disfunzione delle cellule ganglionari;
- 2) che la MD e quindi il deficit visivo glaucomatoso era la risultante di due fonti di disfunzione: una a livello re-

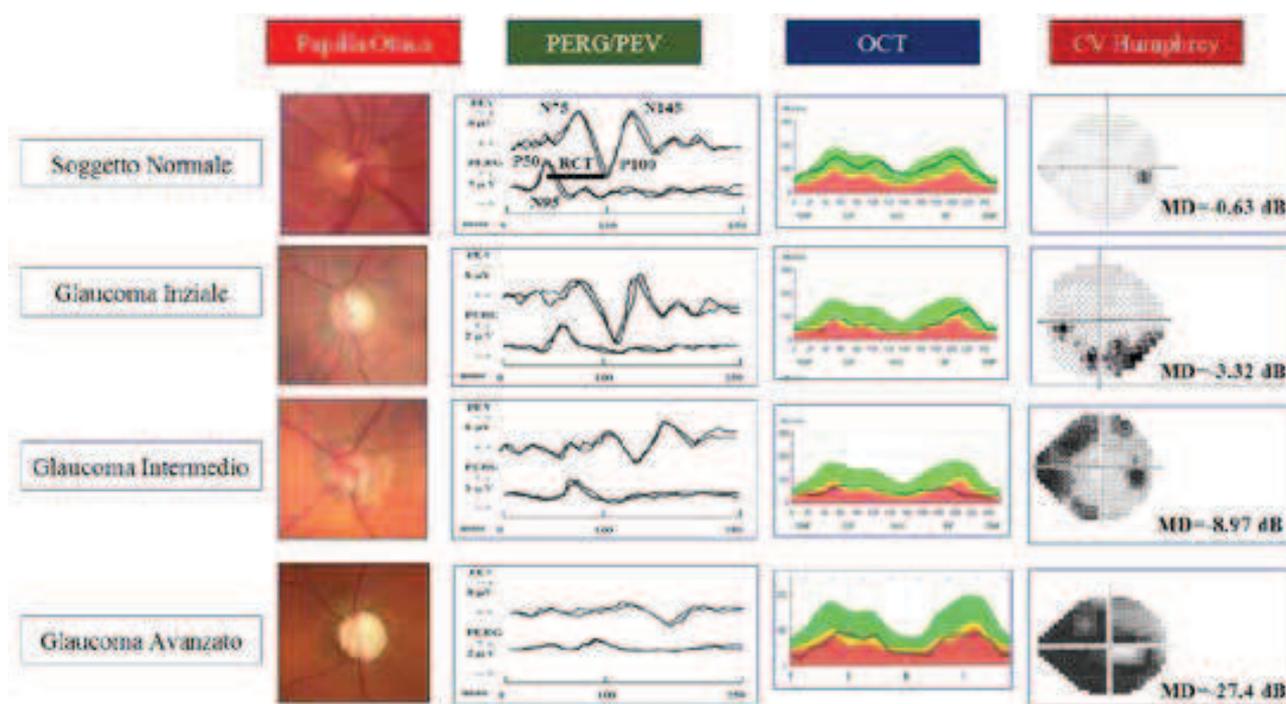


Fig. 5.1

Esempi di pazienti con glaucoma a diversi stadi in cui è stata effettuata un'analisi funzionale (PERG/PEV), morfologica (OCT) e psicofisica (CV Humphrey 24/2). Si noti la congruenza tra l'escavazione del nervo ottico, le modificazioni PERG/PEV (nei pazienti glaucomatosi si osserva un aumento dei tempi impliciti P50 e N95 del PERG e P100 del PEV, una riduzione di ampiezza picco-picco P50-N95 del PERG e picco-picco N75-P100 del PEV ed un aumento del Tempo Retinocorticale- RCT: differenza tra i tempi impliciti P100 del PEV e P50 del PERG), la riduzione dello spessore delle fibre nervose peripapillari e la riduzione della sensibilità media retinica (MD) del campo visivo.

tinico (PERG ridotto) ed una a livello post-retinico (aumento del RCT);
 3) veniva per la prima volta ipotizzata una disfunzione a livello del Nucleo Genicolato Laterale.

Per ciò che riguarda l'aspetto morfologico, molto si deve allo sviluppo dell'OCT ed in particolare all'aumento della risoluzione delle immagini che si ottengono con tale tecnica. Attraverso l'OCT è stato possibile identificare una riduzione delle spessore delle fibre nervose peripapillari (NFL) ed effettuare valutazioni morfologiche sempre più accurate.

Nella Figura 1 sono riportati esempi di

soggetti glaucomatosi in cui è stata effettuata un'analisi funzionale (PERG/PEV), morfologica (OCT) e psicofisica (CV Humphrey 24/2).

Valutando la correlazione tra lo spessore del NFL e le modificazioni del PERG e del VEP rilevate nei pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto (OAG), è stato osservato che la riduzione della spessore del NFL era significativamente correlata con la riduzione di ampiezza del PERG, mentre non c'erano correlazioni tra la riduzione dello spessore del NFL e l'aumento dei tempi impliciti del PEV.

La spiegazione di questo dato richiedeva una risposta “robusta” da fornire sulla base delle conoscenze della neurofisiologia della visione che può essere così sintetizzata:

- 1) l’attivazione della cellula ganglionare determina un rilascio di neurotrasmettitore che attiva la sinapsi tra cellula ganglionare e le cellule del NGL (cellula target) permettendo a quest’ultimo un normale trofismo;
- 2) la cellula target, se attivata da un assone afferente, rilascia il fattore di crescita nervosa (NGF) che nutre a sua volta l’assone afferente che l’aveva stimolata determinando così la stabilizzazione a lungo termine delle sinapsi.

Nel caso della malattia glaucomatosa, l’ipotesi neurofisiopatologica che poteva spiegare la mancanza di correlazioni tra era la seguente: in presenza di una disfunzione delle cellule ganglionari retiniche (PERG con ampiezze ridotte) si determinava una riduzione di rilascio di neurotrasmettitore a livello della sinapsi tra l’assone della cellula ganglionare (che forma il nervo ottico) e le cellule del NGL. Tale riduzione di neurotrasmettitore induce una disfunzione e poi morte nelle cellule del NGL con conseguente rallentamento dell’input nervoso tra retina e corteccia visiva (aumento del RCT) e conseguente riduzione dell’attività bioelettrica a livello della corteccia visiva che si manifesta con un deficit della percezione evidenziabile tramite tipiche modificazioni glaucomatose del campo visivo.

Pertanto, grazie alle innovazioni semeiologiche, è stato possibile formula-

re nuove ipotesi patogenetiche riguardo alla fisiopatologia del glaucoma che oggi può essere considerata come una “*patologia neurodegenerativa che coinvolge l’intero sistema nervoso visivo*”.

Nella Figura 2 sono riassunti i meccanismi fisiopatologici delle vie ottiche in condizioni normali e nel glaucoma.

3. Il Glaucoma come “un processo neurodegenerativo dell’intero sistema nervoso visivo”: la neuroprotezione ed il neuroenhancement

La considerazione che il danno glaucomatoso possa progredire nonostante un buon compenso tonometrico unitamente alle evidenze di carattere neurofisiopatologico, ha fatto sì che la malattia glaucomatosa sia oggi considerata nella sua globalità e non esclusivamente come una patologia da ipertensione oculare.

Ciò ha portato a nuove importanti sfide terapeutiche: salvare dai processi neurodegenerativi e quindi dalla morte cellulare gli elementi neuronali facenti parte del sistema nervoso visivo. Questo approccio può andare sotto il nome di “*neuroprotezione*”.

Poiché il principale fattore di rischio per lo sviluppo della malattia glaucomatosa è costituito dall’aumento della pressione intraoculare, il primo atto con finalità neuroprotettive è quello di ridurre la pressione oculare (*neuroprotezione indiretta*) con lo scopo di limitare i processi neurodegenerativi delle cellule ganglionari retiniche. A tal proposito, è stato interessante osservare che, riducendo la pressione oculare, era

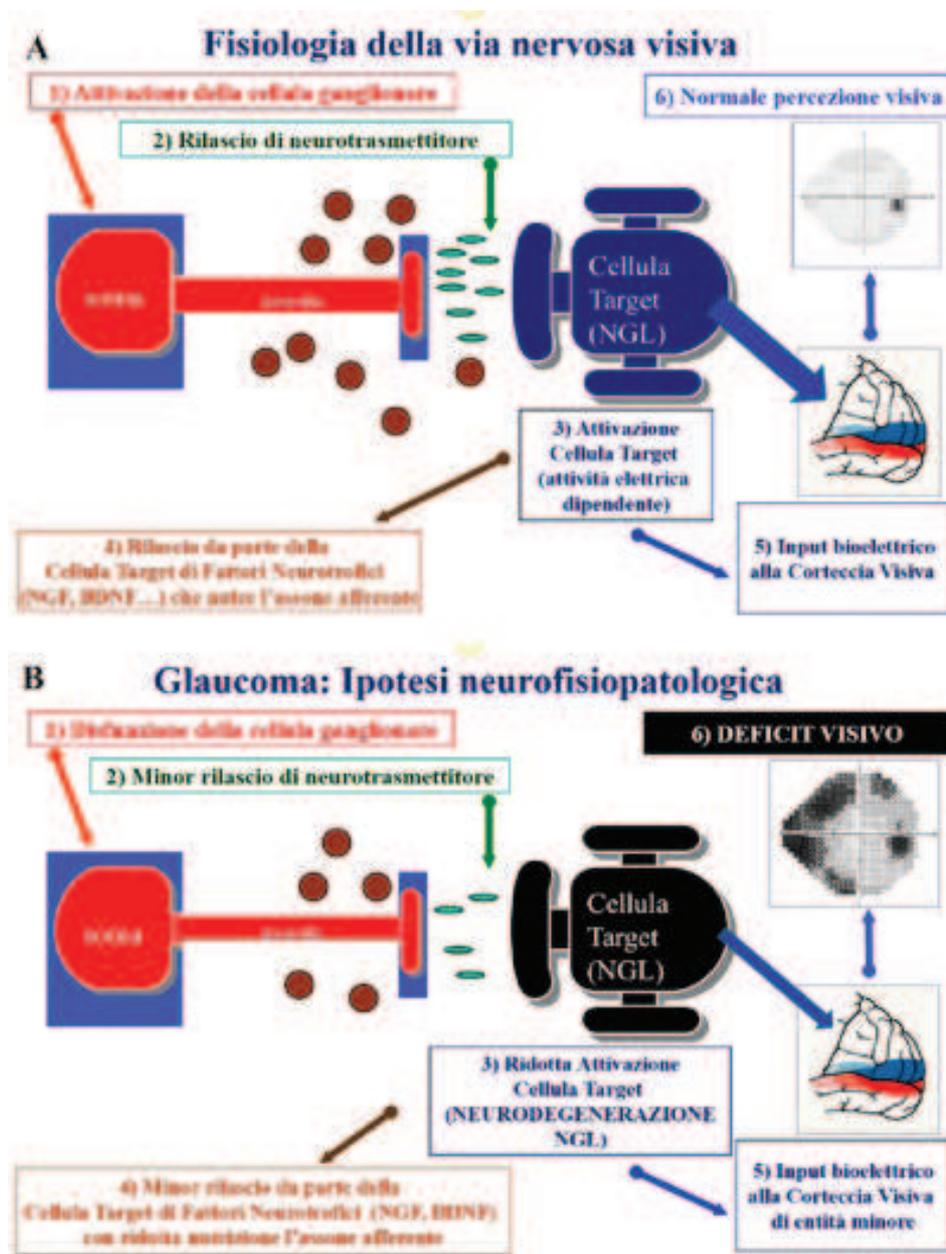


Fig. 5.2

Schema riassuntivo della fisiologia della conduzione nervosa delle vie ottiche (A) e la fisiopatologia delle vie ottiche in presenza di malattia glaucomatosa (B).

possibile, in parte, recuperare la funzione delle cellule ganglionari. Un altro e molto più importante approccio è quello, di identificare della molecole che abbiano una azione diretta sugli elementi neuronali retinici e delle

vie ottiche preservandone struttura e funzione (*neuroprotezione diretta*). Allo stato attuale, abbiamo molte evidenze di studi effettuati con molecole a “potenzialità neuroprotettiva”. Nel 2012 Chang e Goldberg, hanno

lanciato un nuovo concetto: il *neuroenhancement*. Gli autori hanno affermato che nella malattia glaucomatosa esiste la possibilità di proteggere il corpo cellulare, le fibre nervose e di incrementare la funzione delle cellule ganglionari retiniche (neuropotenziamento) tramite un adeguato approccio terapeutico. Per tale affermazioni, essi si sono basati esclusivamente su un lavoro pubblicato nel 1999 su *Ophthalmology* in cui è stato documentato che dopo trattamento con Citidina-5-difosfocolina (*Citicolina*) per via iniettiva (intramuscolare) si osservava un incremento della funzione delle cellule ganglionari misurabile oggettivamente attraverso le modificazioni del PERG. Tale aspetto sarà trattato in maniera più esaustiva nel paragrafo 4.6.

4. Molecole con “potenzialità neuro protettive”

Al fine di poter identificare una molecola come “potenzialmente neuroprotettiva”, è necessario che la molecola in oggetto abbia innanzitutto un chiaro e dimostrato meccanismo d'azione sulle cellule nervose, e che possieda evidenze cliniche campimetriche.

Ovviamente tale molecola in studio, deve quindi esser stata oggetto di studi sperimentali, per poi passare agli studi clinici sull'uomo. Tale sequenza è sintetizzata nella “piramide di Levin” di seguito riportata.

In particolare, per ciò che riguarda gli studi nell'uomo è fondamentale che vengano presi in esame diversi aspetti fondamentali:

1) la tipologia di pazienti da testare (es. in condizione di progressione o di

stabilità del deficit perimetrico)

2) le metodiche semiologiche di valutazione dell'efficacia del trattamento:

a) psicofisiche: acuità visiva, campo visivo, sensibilità al contrasto;

b) funzionali: PERG, PEV

c) morfologiche: OCT, HRT

3) il periodo di osservazione e di follow-up.

In base ai meccanismi che possono determinare la variazioni neurofisiopatologiche che determinano il danno glaucomatoso, negli ultimi anni sono stati valutati gli effetti di diverse molecole con potenzialità neuro protettiva. Di seguito saranno riportate le evidenze delle principali molecole oggetto di studio: **Memantina, NGF, Brimonidina, Ginkgo Biloba, Coenzima Q10 e Citicolina.**

4.1 Memantina

4.1.1. Razionale ed altre evidenze per l'utilizzo della Memantina nel glaucoma.

Le analogie fisiopatogenetiche tra il glaucoma e patologie neurodegenerative del sistema nervoso (esempio: Malattia di Alzheimer), ha creato i presupposti teorici per poter applicare farmaci utilizzati a scopo neuroprotettivo nelle patologie neurologiche anche nel glaucoma.

Su queste basi si fonda il rationale per un possibile utilizzo della Memantina (farmaco usato a scopo neuroprotettivo nella Malattia di Alzheimer) anche nei pazienti glaucomatosi.

La Memantina appartiene alla classe degli amantadani, le cui caratteristiche farmacologiche fondamentali sono due:

1) un'azione contro alcuni virus; 2) ini-



Fig. 5.3

Piramide della Evidenza Scientifica modificata da Levin LA (Surv Ophthalmol 2003)

bitori competitivi del recettore NMDA. L'impiego di tale molecole poneva qualche perplessità poiché l'attività del recettore NMDA è essenziale per la normale funzione dei neuroni ed il blocco completo dell'attività recettoriale avrebbe potuto portare gravi effetti indesiderati. Al contrario, come dimostrato da uno studio condotto presso l'University of California a San Diego negli Usa, l'uso della Memantina si è rilevata essere sicura (cioè non provoca effetti collaterali legati al blocco dell'attività recettoriale) in quanto tale molecola blocca solo l'eccessiva attività del recettore NMDA senza alterare la normale attività.

Pertanto, considerata la sicurezza della Memantina, il suo possibile impiego

come “potenziale neuroprotettore” nel glaucoma si base sulla sua azione di inibitore del recettore NMDA in quanto è noto che uno dei fattori che contribuisce all'accelerazione del processo apoptotico delle cellule gangliari retiniche è l'eccitotossicità che è dovuta, almeno in parte, ad un'eccessiva attivazione dei recettori del glutammato tipo NMDA.

4.1.2. Evidenze scientifiche del trattamento dei pazienti glaucomatosi con Memantina

In base ai presupposti teorici precedentemente citati, è stato disegnato quello che si può considerare ad oggi “il più grande trial clinico condotto in oftalmologia.”

Lo studio, randomizzato ed in doppio

cieco ha visto l'arruolamento di 1100 pazienti glaucomatosi con stabilità perimetrica in 89 sedi di ricerca di tutto il mondo. Non è stata effettuata alcuna selezione in base ai valori (compensati o meno) della pressione intraoculare. La randomizzazione prevedeva che 3/7 dei pazienti assumessero 20 mg/die di Memantina, 2/7 dei pazienti assumessero 10 mg/die di Memantina e che 2/7 dei pazienti prendessero placebo.

I principali indicatori di efficacia sono state le valutazioni delle variazioni degli indici perimetrici della perimetria bianco-su-bianco Humphrey 24-2, mentre come indicatori secondari sono state individuate le variazioni della perimetria FDT e le variazioni morfologiche della papilla ottica valutata tramite la stereofotografia.

I criteri di selezione dei pazienti e la scelta degli indicatori di efficacia ha fatto sì che ci fossero una serie di problematiche statistiche nell'analisi dei dati, per cui non si è arrivati ad avere risultati conclusivi che potessero essere pubblicati su riviste scientifiche. Allergan, che ha promosso tale trial, si è limitato ad una comunicazione stampa in cui veniva dichiarato "Allergan unmasked the second Phase 3 clinical trial examining the safety and efficacy of oral memantine as a treatment for glaucoma. Although the study showed that the progression of disease was significantly lower in patients receiving the higher dose of memantine compared to patients receiving the low dose of memantine, there was no significant benefit compared to patients receiving placebo".

4.1.3. Considerazioni sull'impiego della Memantina come neuroprotettore nei pazienti glaucomatosi.

Il trial clinico sull'impiego della Memantina nei pazienti glaucomatosi non avendo fornito dati esaustivi è stato considerato come "fallito", per cui non esistono evidenze scientifiche che possano suggerire l'utilizzo della Memantina come farmaco ad azione neuroprotettiva nel glaucoma.

4.2 Nerve Growth Factor (NGF)

4.2.1. Il NGF: rationale ed evidenze sperimentali per l'utilizzo nel glaucoma.

Il Nerve Growth Factor (NGF) è una neurotrofina individuata agli inizi degli anni '50 dal premio Nobel Prof. Rita Levi Montalcini. Essa è ben caratterizzata per i suoi effetti a livello del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico. Negli ultimi anni è stato dimostrato, sia a livello sperimentale che clinico, come il NGF svolga un ruolo determinante nella fisiopatologia non solo del SNC ma anche nell'apparato visivo.

Studi sperimentali hanno infatti dimostrato come il NGF svolga un ruolo protettivo sulle cellule retiniche in modelli animali di retinite pigmentosa, di occlusione dell'arteria centrale, di lesione del nervo ottico e di glaucoma. In particolare, è stato osservato che la somministrazione di NGF intraoculare o retrobulbare è in grado di inibire la degenerazione delle cellule ganglionari retiniche in un modello di glaucoma nel coniglio e che l'NGF somministrato in collirio raggiunge la retina ed il nervo ottico in concentrazioni biologicamente attive, suggerendo un possibile impiego terapeutico del NGF nel glaucoma.

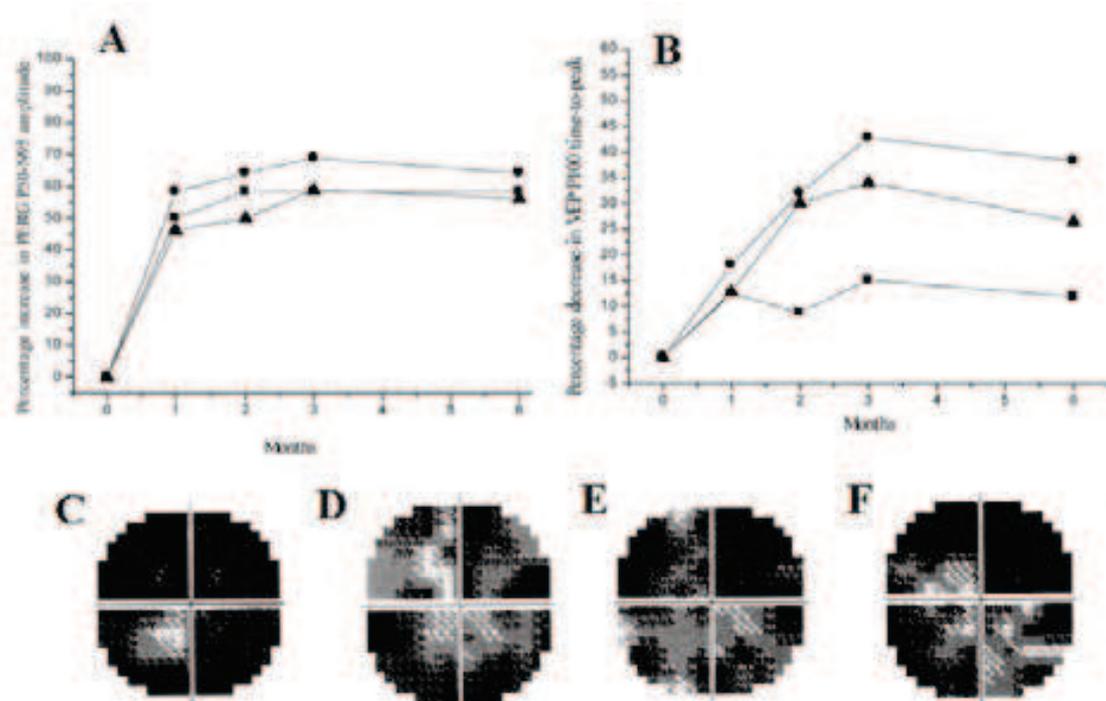


Fig. 5.4

A Incremento percentuale dell'ampiezza P50-N95 del PERG nei 3 pazienti trattati per 3 mesi con collirio contenente NGF (mesi 0, 1, 2 e 3) seguiti da tre mesi di sospensione del trattamento (mese 6). *B*. Incremento percentuale del tempo implicito P100 del PEV negli stessi tempi di osservazione. Perimetria Humphrey 10-2 valutata in uno dei tre pazienti in condizione basale (*C*), dopo 1 (*D*) e 3 (*E*) mesi di trattamento con collirio con NGF e dopo 3 mesi di sospensione del trattamento (*F*). (Modificata da Lambiase et al., PNAS 2009).

4.2.2. Evidenze dell'utilizzo del NGF nel glaucoma.

In letteratura è riportato un unico studio in cui 3 pazienti glaucomatosi sono stati trattati con collirio contenente NGF. I risultati di tale studio sono stati pubblicati da Lambiase et al. su PNAS nel 2009.

I pazienti testati presentavano una totale compromissione del campo visivo e sono stati trattati per 3 mesi con collirio con NGF e valutati (Perimetria Humphrey 10-2, registrazione di PERG e PEV, Sensibilità al contrasto e acuità visiva) in condizione basale, dopo 1 e 3 mesi di trattamento e dopo 3 mesi di so-

sospensione del trattamento con NGF.

Dopo 1 e 3 mesi di trattamento è stato osservato un incremento della funzione delle cellule ganglionari retiniche (aumento dell'ampiezza P50-N95 del PERG) ed una migliore conduzione nervosa lungo le vie ottiche (riduzione dei tempi di latenza P100 del PEV) in concomitanza di un miglioramento del campo visivo valutato nei 10 gradi centrali. Tali miglioramenti permanevano anche dopo 3 mesi di sospensione del trattamento.

Nella Figura 4 sono riportate le evidenze elettrofisiologiche e perimetriche di tale studio.

4.2.3. Considerazioni sull'impiego del NGF come neuroprotettore nei pazienti glaucomatosi.

Il lavoro di Lambiase et al. costituisce l'unica evidenza degli effetti del NGF sia sulle risposte elettrofunkionali che sulla perimetria condotta esclusivamente su 3 pazienti glaucomatosi con grave compromissione del campo visivo. Da questo lavoro, si evince la possibilità che il NGF possa svolgere un'azione nel migliorare la funzionalità delle cellule ganglionari retiniche, la conduzione nervosa lungo le vie ottiche con conseguente miglioramento della percezione visiva.

Tuttavia, nonostante questo studio preliminare e le ottime premesse provenienti dalla ricerca di base, ad oggi non sono stati pubblicati studi clinici randomizzati in cui è stata valutata la capacità del NGF nel migliorare e/o nello stabilizzare la perdita del campo visivo in pazienti glaucomatosi con stabilità e/o con progressione del danno valutata perimetricamente.

4.3 Brimonidina

4.3.1. Razionale ed altre evidenze per l'utilizzo della Brimonidina nel glaucoma.

La Brimonidina è un farmaco agonista alfa-2 adrenergico dotato di elevata selettività per i recettori alfa-2. Numerosi studi di laboratorio hanno evidenziato che, in modelli sperimentali di ischemia del nervo ottico, di glaucoma e di degenerazione fotorecettoriale, se vengono somministrati farmaci della famiglia degli "agonista alfa-2 adrenergico" si possono prevenire i fenome-

ni di neurodegenerazione delle cellule retiniche e ciò può costituire un presupposto teorico per considerare la Brimonidina come molecola ad azione "potenzialmente neuroprotettiva" nel glaucoma.

4.3.2. Evidenze scientifiche del trattamento dei pazienti glaucomatosi con Brimonidina

Nel 2011, Krupin et al., hanno pubblicato su *Am. J. Ophthalmol.* un interessante studio clinico in cui vengono valutate, oltre alle variazioni della pressione intraoculare, le variazioni del campo visivo su pazienti trattati con Brimonidina rispetto ai pazienti trattati con Timololo.

In questo trial clinico (multicentrico, randomizzato in doppio cieco) sono stati arruolati 178 pazienti affetti da glaucoma a bassa pressione (la pressione intraoculare non doveva superare i 21 mmHg), suddivisi successivamente in due gruppi: in un gruppo di 99 pazienti è stato effettuato il trattamento con Brimonidina, mentre i rimanenti 79 pazienti sono stati trattati con Timololo. Durante un periodo di follow-up di 48 mesi, sono state valutate le variazioni della perimetria 24-2 ed è stato considerato come criterio di progressione del deficit perimetrico una perdita maggiore di 1 dB/anno.

Nella Figura 5 è riportato l'andamento dell'aumento del deficit perimetrico in pazienti con glaucoma a bassa pressione trattati con Brimonidina o con Timololo.

Da tali risultati si evince come il campo visivo sia maggiormente preservato nei

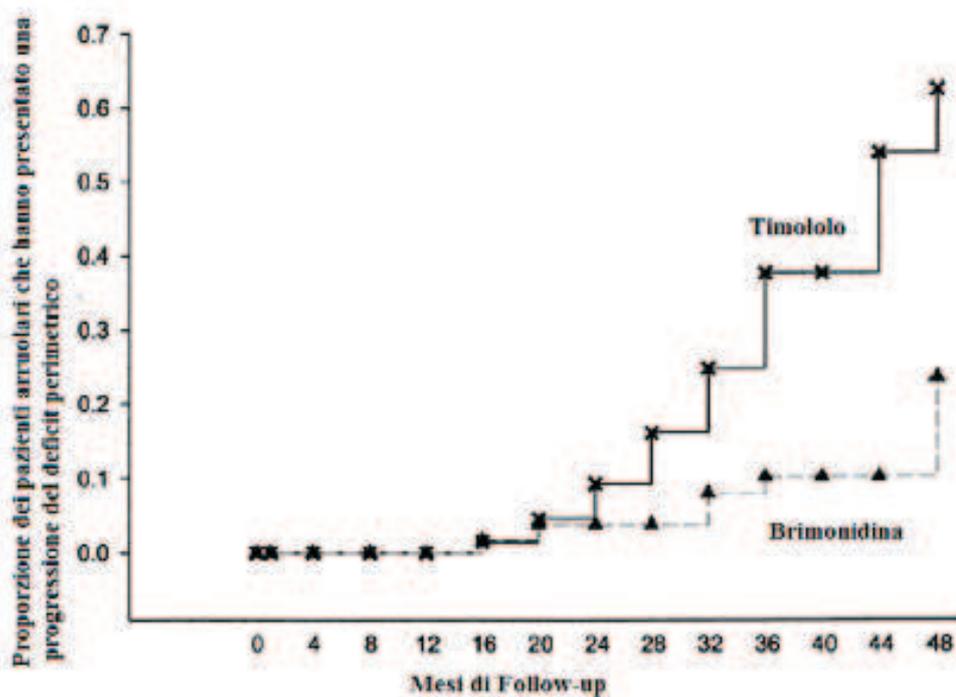


Fig. 5.5

Andamento dell'aumento del deficit perimetrico in pazienti con glaucoma a bassa pressione. Durante 48 mesi di follow-up, nei pazienti trattati con Brimonidina, si osserva una numerosità inferiore di pazienti che presentano una progressione del deficit perimetrico, rispetto ai pazienti trattati con Timololo. (Modificata da Krupin et al., Am. J. Ophthalmol. 2011)

pazienti trattati con Brimonidina, e ciò ha fatto presupporre che tale molecola, per determinare tale condizione psicofisica, possa avere un'azione nel prevenire i meccanismi di degenerazione neuronale nei pazienti glaucomatosi.

4.3.3. Considerazioni sull'impiego della Brimonidina come neuroprotettore nei pazienti glaucomatosi.

Lo studio di Krupin et al. rimane l'unica evidenza sugli aspetti (stabilità e/o peggioramento) del deficit visivo legato alla malattia glaucomatosa in relazione al trattamento con Brimonidina. Tuttavia, in questo studio, per quanto

promettente, sono stati arruolati esclusivamente pazienti con glaucoma a bassa pressione e non è stato replicato su pazienti con ipertono oculare (>21 mmHg). Pertanto, ad oggi, non è nota l'azione della Brimonidina nel migliorare e/o nello stabilizzare la perdita del campo visivo in pazienti con tipologie di glaucoma differenti da quelli a bassa pressione e, come suggerito dagli stessi autori, "Validation of a neuroprotective mechanism of action requires additional basic science and clinical research to confirm the present results prior to altering current clinical patient care paradigms".

4.4 Ginkgo Biloba

4.4.1. Razionale ed altre evidenze per l'utilizzo del Ginkgo Biloba nel glaucoma.

Nella patogenesi del glaucoma, i meccanismi di stress ossidativo sono tra i fattori più importanti tra quelli che inducono l'accelerazione dei processi apoptotici con conseguente morte delle RGC. Ridurre lo stress ossidativo può costituire un valido contrasto ai processi neurodegenerativi per cui sono stati effettuati numerosi lavori sperimentali che hanno proposto l'utilizzo di una sostanza antiossidante, il Ginkgo Biloba, i cui effetti benefici sono stati osservati nello stroke, nella Malattia di Alzheimer, nelle demenze iniziali e nei disordini vascolari cerebrali.

Tutte queste evidenze, unitamente al dato che tale sostanza possa incrementare il flusso ematico oculare, ha suggerito l'impiego del Ginkgo Biloba come molecola a "potenzialità neuroprotettive."

4.4.2. Evidenze scientifiche del trattamento dei pazienti glaucomatosi con Ginkgo Biloba

Quaranta e Coll. hanno pubblicato nel 2003 su *Ophthalmology*, un interessante lavoro relativo agli effetti della somministrazione dell'estratto di Ginkgo Biloba (GBE) sul deficit perimetrico di pazienti con glaucoma a pressione normale (NTG).

In questo studio prospettico, randomizzato in doppio cieco, cross-over, sono stati arruolati 26 pazienti con deficit perimetrici legati al NTG. Il trattamento prevedeva 40 mg di GBE per 3 volte

al giorno per 4 settimane, seguito da un periodo di wash-out di 8 settimane.

Dopo trattamento con GBE, è stato rilevato un significativo ($P < 0.01$, chi-square test) miglioramento degli indici perimetrici come la mean deviation (MD) che è diminuita da 11.40 ± 3.27 dB in condizione basale a 8.78 ± 2.56 dB rilevata al termine del trattamento. In aggiunta, non sono state osservate variazioni significative della pressione oculare, della pressione arteriosa, o della frequenza cardiaca. Quaranta e Coll. concludevano affermando che la somministrazione di GBE determina un miglioramento dei deficit perimetrici nei pazienti con NTG.

Nonostante i dati convincenti di Quaranta e Coll., nel 2014, Guo et al. pubblicavano su *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* un lavoro del tutto simile, in cui erano valutati gli effetti del GBE (somministrato con lo stesso dosaggio e tempi di quelli utilizzati da Quaranta e Coll.) nei pazienti con NTG i cui risultati sono nettamente contrastanti con quelli riportati da Quaranta e Coll. Infatti Guo et al. non evidenziavano alcuna variazione significativa del deficit perimetrico dopo trattamento con GBE.

4.4.3. Considerazioni sull'impiego del Ginkgo Biloba come neuroprotettore nei pazienti glaucomatosi.

I lavori di Quaranta et al. e di Guo et al., peraltro tra di loro contraddittori, sono le uniche evidenze relative allo studio delle variazioni del campo visivo in relazione al trattamento con GBE.

In questi studi sono stati arruolati

esclusivamente pazienti con NTG e non esistono studi in cui sia stata osservata l'azione del GBE nel migliorare e/o nello stabilizzare la perdita del campo visivo in pazienti con progressione del deficit perimetrico. Saranno, dunque, necessari studi clinici randomizzati arruolando differenti tipologie di pazienti glaucomatosi prima di promuovere il GBE come sostanza "potenzialmente neuroprotettiva".

4.5 Coenzima Q10

4.5.1. Razionale per l'utilizzo del Coenzima Q10 nel glaucoma.

Come precedentemente enunciato, tra i diversi meccanismi proposti che inducono l'accelerazione dei processi apoptotici con conseguente morte delle RGC riveste particolare importanza lo stress ossidativo. Pertanto, anche se probabilmente gli antiossidanti dovrebbero essere più propriamente definiti "Neurorescuer" piuttosto che Neuroprotettori, al fine di contrastare lo stress ossidativo, sono stati effettuati numerosi lavori sperimentali che hanno proposto l'utilizzo di una sostanza antiossidante e antiapoptotica: il Coenzima Q10.

Il Coenzima Q10 è una molecola di natura endogena, presente fisiologicamente in tutte le cellule dell'organismo, dove svolge un duplice ruolo: scavenger di radicali liberi e trasportatore di elettroni nella catena respiratoria mitocondriale. Di recente acquisizione è la dimostrazione della sua azione antiapoptotica, indipendente da quella antiossidante.

4.5.2. Evidenze scientifiche del trattamento dei pazienti glaucomatosi con Coenzima Q10

La prima domanda che ci si è posti è stata quella di verificare se il Coenzima Q10 somministrato in collirio potesse attraversare le strutture oculari esterne e raggiungere il vitreo.

A tal fine, poiché tale molecola non esiste in maniera isolata ma solo in associazione alla Vitamina E TPGS, una preparazione contenente Coenzima Q10 e Vitamina E PTGS (Coqun®, Visufarma, Italia) è stata somministrata in occhi che sarebbero stati sottoposti a vitrectomia e, successivamente è stata rilevata la presenza di Coenzima Q10 nel vitreo asportato.

Tale condizione costituiva un buon presupposto teorico per valutare se tale molecola potesse indurre effetti di incremento della funzione delle RGC o riduzione del ritardo della conduzione nervosa lungo le vie ottiche in pazienti glaucomatosi.

A tal fine è stato disegnato uno studio multicentrico, randomizzato e mascherato i cui risultati sono stati pubblicati su *Journal of Glaucoma* nel 2014.

Di seguito è riportato in breve il disegno dello studio ed i suoi risultati.

Sono stati arruolati 43 pazienti glaucomatosi con MD tra -2 e -8 dB e con IOP < 18 mmHg in terapia con beta-bloccanti.

I 43 pazienti arruolati sono stati divisi in due gruppi randomizzati per età, sesso e MD, al fine di creare due gruppi omogenei per le suddette caratteristiche demografiche e di difetto perimetrico. In un gruppo (Gruppo GP) è stata som-

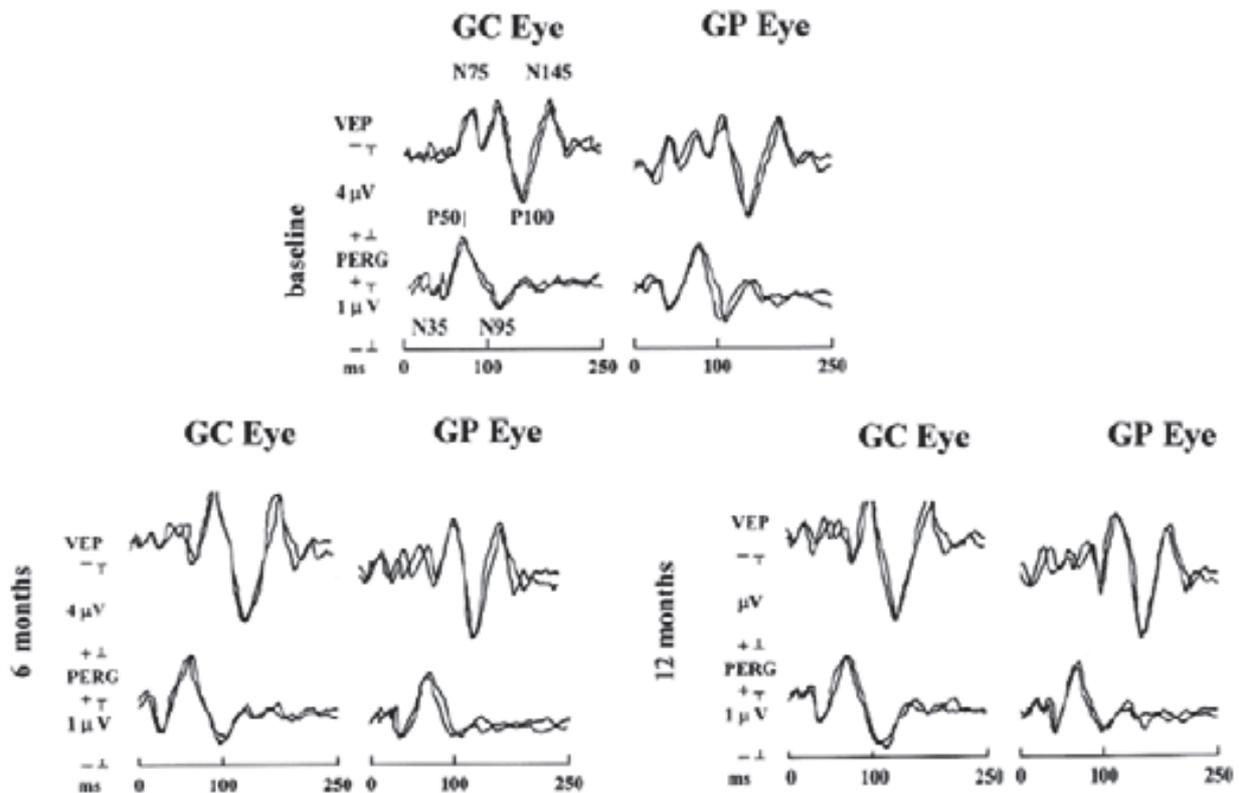


Fig. 5.6

Esempio di un paziente trattato con Coenzima Q10 in collirio in aggiunta alla terapia ipotonizzante (GC eye) e di un paziente trattato esclusivamente con terapia ipotonizzante (GP eye) in cui sono stati osservati il PERG ed il PEV in condizione basale e dopo 6 e 12 mesi di follow-up. Si osservi dopo trattamento (6 e 12 mesi) con Coenzima Q10 l'aumento dell'ampiezza del PERG ed una riduzione del ritardo del tempo implicito P100 del PEV. (Modificata da Parisi et al., J. Glaucoma 2014).

ministrata esclusivamente la terapia ipotonizzante, mentre nell'altro gruppo (Gruppo GC), unitamente alla terapia ipotonizzante, è stato somministrato un collirio contenente Coenzima Q10 più Vitamina E TPGSC (Coqun®, Visufarma, Italia). La somministrazione era di 1 goccia per 2 volte al giorno per un periodo di 12 mesi.

I pazienti dei Gruppi GP e GC sono stati analizzati (valutazione della IOP, e registrazione di PERG e PEV) in condizione basale, e dopo 6 e 12 mesi.

Questo studio ha dato luogo ai seguenti risultati.

Nella Figura 6 è riportato un esempio di un paziente trattato con Coenzima Q10 in collirio in aggiunta alla terapia ipotonizzante (GC eye) e di un paziente trattato esclusivamente con terapia ipotonizzante (GP eye) cui sono stati osservati il PERG ed il PEV in condizione basale e dopo 6 e 12 mesi di follow-up. Dopo 12 mesi di trattamento con Coenzima Q10 in collirio, si osservavano valori "realmente migliorati"

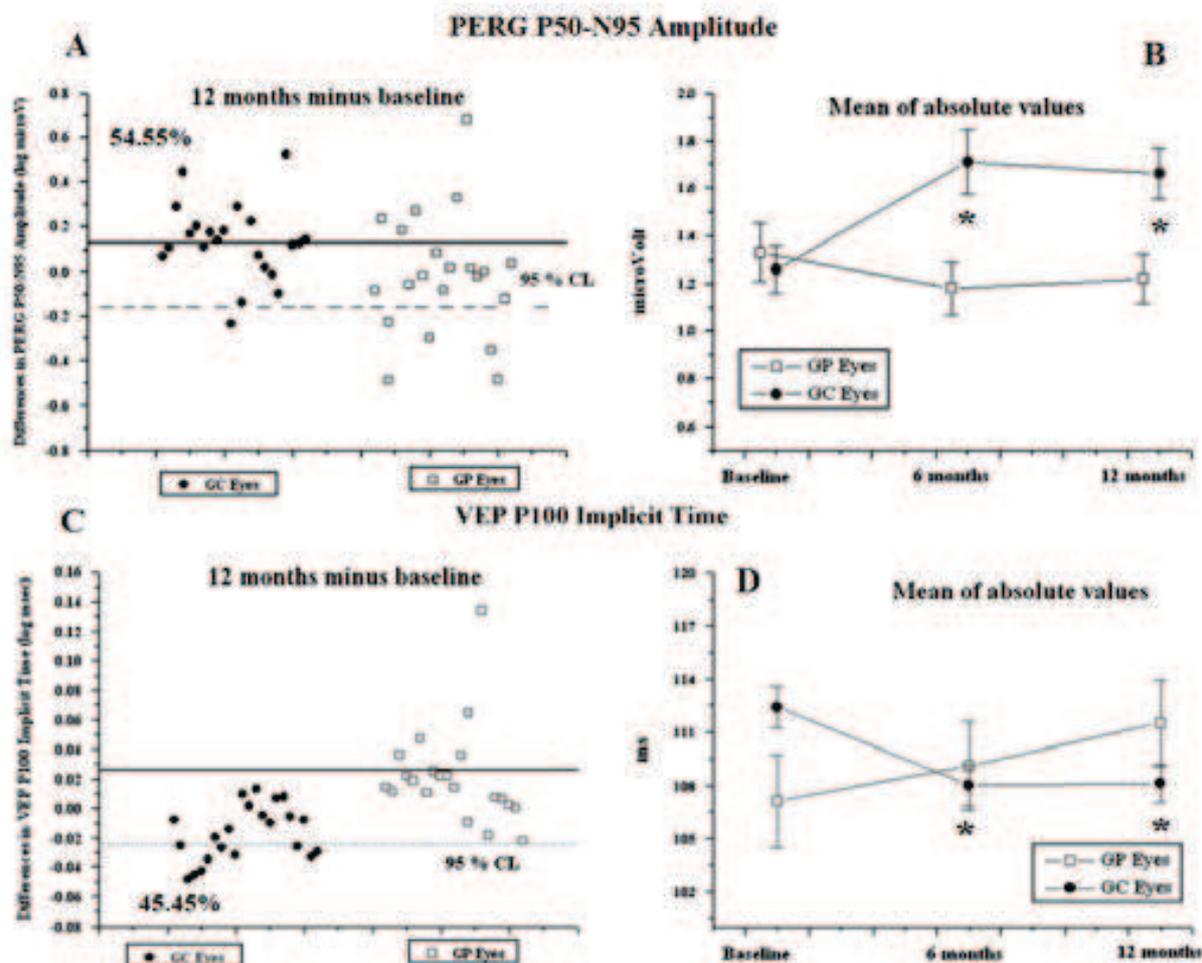


Fig. 5.7

*A e C. Variazioni individuali dell'ampiezza P50-N95 del PERG e del tempo implicito P100 del PEV osservate nei pazienti del gruppo trattato con sola terapia ipotonizzante (GP eyes) o in quello trattato con Coenzima Q10 in collirio in aggiunta alla terapia ipotonizzante (GC eyes). Le linee unite e tratteggiate indicano il 95% dei limiti di confidenza della variabilità interindividuale. B e D Rappresentazione grafica dei valori medi ± 1 errore standard della media dell'ampiezza P50-N95 del PERG e del tempo implicito P100 del PEV. Il simbolo * indica una differenza statisticamente significativa (ANOVA: $p < 0.01$) rispetto alla condizione basale. (Modificata da Parisi et al., J. Glaucoma 2014).*

(le differenze rispetto ai valori basali eccedevano dal 95% dei limiti di confidenza della variabilità intraindividuale) dell'ampiezza P50-N95 del PERG nel 54.55% degli occhi GC e del tempo implicito P100 del PEV nel 45.45% degli occhi GC. In circa il 41 ed il 55% dei

pazienti GC, l'ampiezza del PERG ed il tempo implicito del PEV rimanevano rispettivamente sostanzialmente invariati (all'interno del 95% dei limiti di confidenza della variabilità intraindividuale). Considerando i valori medi dei grup-

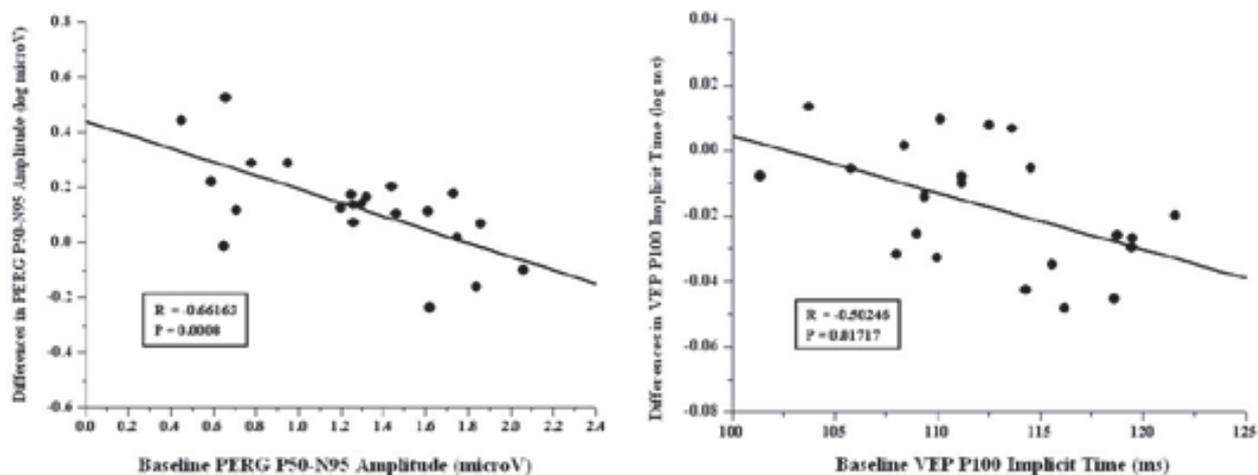


Fig. 5.8

Correlazioni (Pearson's Test) tra le differenze (12 mesi - fine trattamento con Coenzima Q10 in collirio - meno basale) dell'ampiezza P50-N95 del PERG e del tempo implicito P100 del PEV e di valori degli stessi parametri elettrofisionali rilevati in condizione basale. Il maggior incremento dell'ampiezza del PERG e la maggiore riduzione del tempo implicito del PEV si osservava nei pazienti con i valori rispettivamente più bassi e più alti rilevati nella condizione basale. (Modificata da Parisi et al., J. Glaucoma 2015).

pi GP e GC, nel gruppo dei pazienti trattati con Coenzima Q10 in collirio si osservava una variazione statisticamente significativa (ANOVA, $p < 0.01$) rispetto alla condizione basale sia per l'ampiezza P50-N95 del PERG che per il tempo implicito P100 del PEV; per gli stessi parametri, i valori del gruppo dei pazienti trattati esclusivamente con terapia ipotonizzante oculare non differivano da quelli basali.

I valori delle differenze individuali e delle medie dei gruppi GP e GC sono riportati nella Figura 7.

Nei pazienti del gruppo GC abbiamo osservato che l'incremento dell'ampiezza del PERG e la riduzione dei tempi impliciti P100 del PEV era maggiore in quei pazienti che nella condizione basale presentavano la maggio-

re disfunzione delle RCG (PERG con valori delle ampiezze P50-N95 minori) ed il maggior ritardo della conduzione nervosa lungo le vie ottiche (PEV con valori dei tempo impliciti P100 maggiori). Le correlazioni tra i dati dei parametri elettrofisiologici sono riportati nella Figura 8.

4.5.3. Considerazioni sull'impiego del Coenzima Q10 come neuroprotettore nei pazienti glaucomatosi.

Il lavoro di Parisi et al. costituisce l'unica evidenza di studi clinici per valutare l'efficacia del Coenzima Q10 in pazienti glaucomatosi con stabilità del campo visivo. Da questo lavoro, basato esclusivamente su valutazioni elettrofisionali, si evince la possibile azione di neuroenhancement sulle RGC da

parte del Coenzima Q10. Tuttavia, la percentuale dei pazienti in cui si osservava tale effetto era di poco superiore al 50% in un tempo massimo di follow-up di 12 mesi.

Allo stato attuale, tali dati elettrofunzionali non sono supportati da evidenze perimetriche e viceversa, per cui non esistono dati sulle possibili modificazioni del campo visivo legate al trattamento con Coenzima Q10. Non esistono, altresì, studi in cui sia stata osservata l'azione del Coenzima Q10 nel migliorare e/o nello stabilizzare la perdita del campo visivo in pazienti con progressione del deficit perimetrico.

Pertanto, prima di promuovere tale molecola come "potenzialmente neuroprotettiva", saranno necessari studi clinici randomizzati atti a valutare i cambiamenti del campo visivo sia in pazienti glaucomatosi stabili che in progressione durante un follow-up decisamente più lungo di quello utilizzato per ottenere le prime evidenze di tipo elettrofisiologico.

4.6 Citicolina.

4.6.1. Il razionale per l'uso della Citicolina nel glaucoma.

La Citicolina è un precursore naturale della fosfatidilcolina che costituisce il principale componente delle membrane neuronali e mitocondriali. Riguardo alla fisiologia delle cellule ganglionari retiniche, la fosfatidilcolina svolge due ruoli molto importanti: uno strutturale, in quanto rappresenta il principale fosfolipide di membrana, ed uno funzionale in quanto, a seguito all'azione dell'enzima fosfolipasi A2, è fonte di

acidi grassi (AA e DAG), fondamentali messaggeri intracellulari.

E' noto che 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 potente agente pro-apoptotico, prodotto dal catabolismo degli sfingolipidi).

In particolare, nelle patologie ad 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 riduzione del volume dell'area infartuata dopo trattamento con Citicolina.

La Citicolina è caratterizzata da un duplice meccanismo d'azione. Difatti, oltre ad essere un precursore dei fosfolipidi che formano le membrane cellulari, svolge un'azione neuromodulatrice aumentando i livelli di neurotrasmettitori nel SNC tra cui la dopamina

(aumentandone la sintesi e inibendone la ricaptazione) e l'acetilcolina (per la cui sintesi fornisce la colina).

Recentemente, inoltre, la Citicolina ha dimostrato di indurre rigenerazione mielinica in un modello murino di demielinizzazione indotta da cuprizone.

Per ciò che riguarda gli studi sull'uomo, esiste un'estesa letteratura riguardo gli effetti benefici ottenuti dalla somministrazione della Citicolina in svariate patologie neurodegenerative come le ischemie cerebrali, la Malattia di Alzheimer o il Parkinson (consultare, a tal proposito, la review di Secades).

Basandosi sul parallelismo tra gli ipotizzati deficit microvascolari nella patologia glaucomatosa e le patologie ischemiche cerebrali, dove si aveva evidenza di risultati terapeutici grazie alla Citicolina, il Prof. Michele Virno e la Prof. Josè Pecori Giraldi hanno avuto per primi l'intuizione di "traslare" in ambito oftalmologico un approccio terapeutico dapprima esclusivo appannaggio dei neurologi per il trattamento di pazienti con patologie neurodegenerative. Inizia così una lunga "storia", ricca di evidenze scientifiche, dell'utilizzo della Citicolina nel glaucoma.

4.6.2. La somministrazione delle Citicolina per via intramuscolare: prime evidenze scientifiche di studi perimetrici ed elettrofunkzionali.

Virno e Coll. hanno per primi osservato che dopo trattamento con Citicolina per via intramuscolare per 15 giorni al mese, si riduceva il difetto perimetrico valutato come "area di non percezione (NPA)" ed espresso in mm².

Tuttavia, nonostante tali evidenze, la possibilità che i campi visivi potessero migliorare dopo trattamento con Citicolina, suscitò qualche dubbio. Ciò in quanto non era possibile affermare con certezza che il miglioramento perimetrico non potesse essere ascritto alla capacità della Citicolina di aumentare la soglia di attenzione ("citicoline successfully increases consciousness level in several brain disorders ascribed to vascular, traumatic or degenerative processes") con conseguente migliore abilità da parte del paziente di eseguire l'esame perimetrico.

C'era un unico modo di dirimere questo dubbio e cioè utilizzare una metodologia che non potesse essere influenzata dalla capacità di attenzione: la registrazione di PERG e VEP prima e dopo trattamento con Citicolina.

Lo studio, pubblicato da Parisi et al. nel 1999 su *Ophthalmology*, aveva il seguente disegno: primo periodo di trattamento di 2 mesi (secondo dei dati preliminari due mesi di trattamento era il periodo minimo per osservare variazioni dei parametri elettrofunkzionali), seguito da 4 mesi di sospensione del trattamento (allo scopo di osservare la dipendenza dei risultati dal trattamento effettuato e per osservare per quanto tempo potessero durare gli effetti una volta sospeso il trattamento); al termine di tale periodo, un gruppo proseguiva il periodo di sospensione per ulteriori 4 mesi (al fine di osservare il tempo massimo di permanenza dell'efficacia), mentre in un altro gruppo veniva effettuata una seconda ripetizione dello schema di 2 mesi di trattamento seguito

da 4 mesi di sospensione (per verificarne la riproducibilità dei risultati ottenuti).

In sintesi, da tale studio si evinceva che dopo 2 mesi di trattamento con Citicolina per via intramuscolare (Neuroton[®], Nuovo Consorzio Sanitario, Italia) si osservava un miglioramento della funzione delle cellule ganglionari retiniche (incremento dell'ampiezza P50-N95 del PERG), della conduzione nervosa post-retinica (riduzione del Tempo Retinocorticale) e dell'intera conduzione lungo le vie ottiche (riduzione del tempo implicito P100 del PEV). Dopo 4 mesi di sospensione, i valori dei parametri elettrofisologici erano ridotti rispetto a quelli osservati dopo 2 mesi di trattamento ma ancora migliori rispetto a quelli basali. Dopo il secondo ciclo di due mesi di trattamento con Citicolina si osservava un ulteriore miglioramento dei parametri PERG e PEV che rimanevano significativamente differenti rispetto alla condizione basale. I valori di tali parametri peggioravano dopo il secondo periodo di sospensione, ma erano ancora significativamente migliorati rispetto alla situazione basale. Nel gruppo dei pazienti in cui la sospensione era stata prolungata per ulteriori 4 mesi (in tutto 8 mesi di sospensione), al termine di tale periodo, tutti i valori dei parametri elettrofisologici non erano statisticamente differenti rispetto al basale.

Questo studio aveva segnato un passo fondamentale nella possibilità di trattare i pazienti glaucomatosi con Citicolina: le variazioni del campo visivo (osservate da Virno e Coll.) non erano

ascrivibili ad un miglioramento della soglia di attenzione ma ad una azione della Citicolina sulla funzionalità delle cellule ganglionari retiniche e sulla conduzione nervosa lungo le vie ottiche!

Le motivazioni neurofisiopatologiche alla base delle osservate variazioni funzionali saranno discusse in seguito.

Nella Figura 9 sono riportati esempi di tracciati PERG e PEV in condizione basale e durante i vari tempi di valutazione ed i valori medi dei parametri elettrofisiologici.

4.6.3. La somministrazione delle Citicolina per via orale: Biodisponibilità ed evidenze scientifiche del trattamento di pazienti glaucomatosi.

a) La Biodisponibilità.

Dal 2003 circa, grazie al progresso farmacologico, si è avuta la disponibilità della somministrazione della Citicolina per via orale (granulato in bustine) e, in particolare, dal 2006 della soluzione orale (fialoidi con soluzione bevibile). Riguardo alla somministrazione per via orale di Citicolina è necessario fare alcune precisazioni relativamente alla caratteristica fondamentale di un farmaco quando questo viene assunto per via orale: la biodisponibilità.

Per "biodisponibilità" si intende la presenza in percentuale del principio attivo nel sangue dopo la singola somministrazione.

Nel caso della Citicolina somministrabile per via orale, esistono 2 tipi di formulazione: in sospensione (granulato) orale o in soluzione orale.

Nel caso della Citicolina formulata in

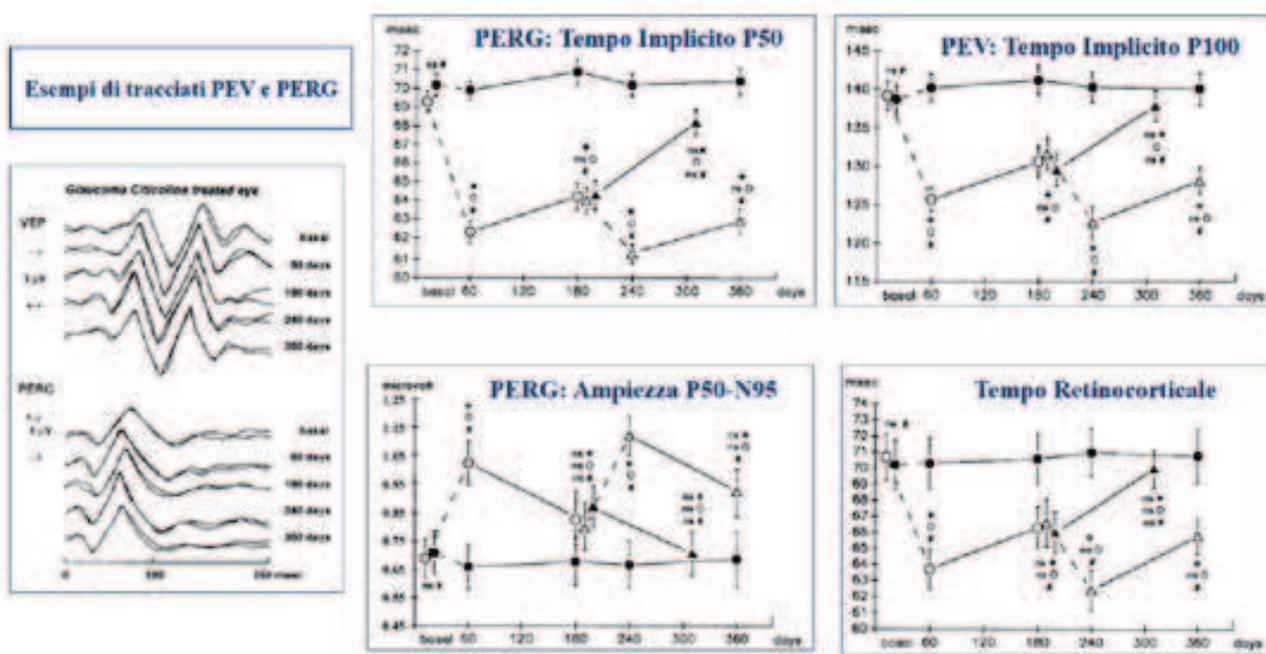


Fig. 5.9

A sinistra esempi di tracciati ottenuti in condizione basale e dopo due differenti periodi (60 e 240 days) di due mesi di trattamento con Citicolina per via intramuscolare e dopo due differenti periodi di sospensione del trattamento (days 180 e 360).

A destra sono riportati i valori medi e l'errore standard (linea verticale in coincidenza del simbolo) rilevati per ciascun parametro elettrofunzionale nei soggetti glaucomatosi trattati esclusivamente con terapia ipotensiva oculare (●), dopo due mesi di trattamento con Citicolina e dopo 4 mesi di sospensione (○), dopo un ulteriore periodo di 4 mesi di sospensione (▲), dopo un secondo ciclo di trattamento con Citicolina per 2 mesi seguito da un secondo periodo di sospensione per 4 mesi (△). Dopo trattamento con Citicolina si osservava un miglioramento significativo (indicato col simbolo #, ANOVA $p < 0.01$) dell'ampiezza P50-N95 del PERG, una riduzione significativa dei Tempi Impliciti P50 del PERG e P100 del PEV ed una riduzione significativa del Tempo Retinocorticale. I periodi di 4 mesi di sospensione del trattamento inducevano un peggioramento dei parametri elettrofunzionali che tuttavia rimanevano sempre significativamente differenti rispetto al basale. Erano invece necessari 8 mesi di sospensione affinché non si osservassero più delle variazioni significative rispetto alla condizione basale. (Modificata da Parisi et al., Ophthalmology 1999)

soluzione orale, sono stati condotti autorevoli studi atti a determinare la sua biodisponibilità. In particolare, Agut et al. hanno dimostrato che la biodisponibilità della Citicolina in soluzione orale è del tutto simile a quella della somministrazione della Citicolina per

via endovenosa ("the oral route bioavailability in relation to the intravenous route in radioactivity coming from CDP - Choline (14C-methyl) is practically the same, and therefore, it can be affirmed that this radioactivity is completely absorbed when it is administe-

red in aqueous solution, by oral route and at the dose studied”) e pertanto la biodisponibilità della Citicolina in soluzione orale è di oltre il 90%. In un altro studio, condotto con tecniche di radiomarcatura, è stato dimostrato come la Citicolina in soluzione orale abbia una biodisponibilità sovrapponibile alla somministrazione intramuscolare (98%). Tale assorbimento sistemico è legato al fatto che la soluzione presuppone la presenza del principio attivo in fini particelle che permettono un loro intimo contatto con gli enzimi idrolitici della barriera gastrointestinale e quindi la scissione in colina ed uridina.

Per ciò che riguarda le altre formulazioni della somministrazione orale, ed in particolare la formulazione in sospensione o granulato, ad oggi non esistono in letteratura dati in cui è esattamente specificata la biodisponibilità di tale tipo di formulazione. Dalla farmacocinetica sappiamo però che nel caso del granulato le particelle, una volta assunte, per poter essere assorbite dovranno subire disaggregazione e successiva dissoluzione nel tratto gastrointestinale. Contestualmente, però, viene attivato il processo di eliminazione, che ne inficia l'assorbimento, riducendone infine la biodisponibilità.

Le differenze riguardo alle conoscenze sulla biodisponibilità delle varie formulazioni sono fondamentali nella pratica clinica. Ciò in quanto l'oculista deve essere a conoscenza della quantità di assorbimento generale della Citicolina quando propone al paziente glaucomatoso un trattamento a potenzialità neuroprotettive, o per meglio dire con

caratteristiche di neuropotenziamento.

b) Evidenze scientifiche del trattamento dei pazienti glaucomatosi con Citicolina somministrata per via orale.

Nella letteratura internazionale sono riportati 4 studi in cui è stata utilizzata la somministrazione orale di Citicolina nei pazienti glaucomatosi.

Il primo studio riportato in letteratura è quello di Rejda et al. pubblicato nel 2003, in cui sono state valutate le variazioni del PEV in 21 soggetti glaucomatosi (di cui non viene specificata la MD) sottoposti per 56 giorni a trattamento con Citicolina per via orale (1 g/giorno in compresse). Gli autori hanno osservato la riduzione del tempo implicito e l'aumento della ampiezza del PEV nel 62% dei pazienti trattati.

Il secondo studio, pubblicato nel 2008, aveva l'obiettivo di comparare gli effetti già noti della Citicolina somministrata per via intramuscolare con quelli ottenuti dalla somministrazione della Citicolina per via orale.

Sono stati considerati 60 pazienti glaucomatosi con un difetto medio (MD) della perimetria Humphrey tra -2 e -14 dB che sono stati divisi in maniera randomizzata in 3 gruppi: in un gruppo (NT-OAG) è stata effettuata una terapia esclusivamente con ipotonizzanti oculari (beta-bloccanti), nel secondo gruppo (TI-OAG) è stata somministrata Citicolina per via intramuscolo in aggiunta alla terapia con beta-bloccanti, un terzo gruppo (TO-OAG) in cui sempre in associazione alla terapia con beta-bloccanti è stata somministrata Citicolina per via orale.

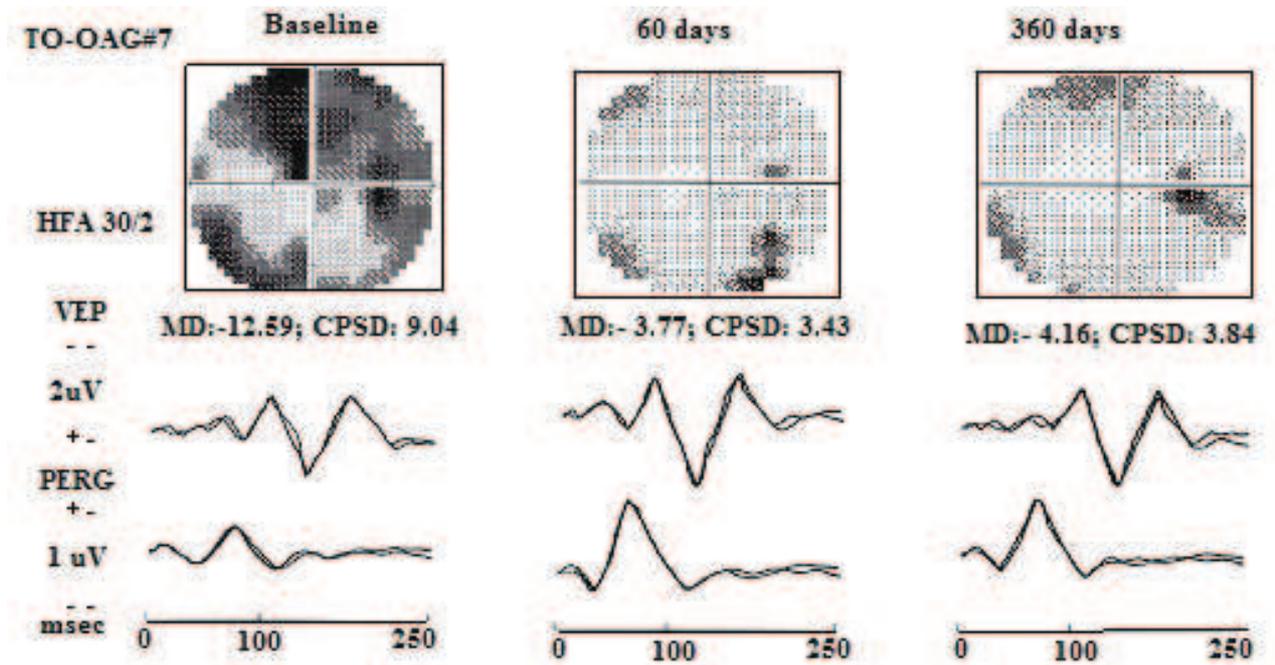


Fig. 5.10

Esempio di campo visivo, PERG e PEV rilevati in un soggetto glaucomatoso in condizioni basali e dopo trattamento con Citicolina per via orale. (Modificata da Parisi et al., Prog. Brain Res. 2008)

La Citicolina utilizzata era in sospensione orale (Cebrolux[®], Tubilux Pharma) ed il dosaggio era di 1.600 mg al giorno alla luce di quanto precedentemente esposto e cioè della mancanza di conoscenze riguardo la biodisponibilità di tale formulazione.

Il disegno di studio era il medesimo di quello utilizzato nello studio già pubblicato su Ophthalmology utilizzando la Citicolina per via intramuscolare: due mesi di trattamento con Citicolina per via orale o per via intramuscolare seguita da 4 mesi di sospensione; al sesto mese veniva effettuato un secondo ciclo di due mesi di trattamento con Citicolina per via orale o per via intramuscolare seguita da ulteriori 4 mesi di sospensione.

Durante il periodo di follow-up, (basa-

le, mesi 2, 6, 8 e 12) sono state valutate le modificazioni del PERG, del VEP e del campo visivo.

Nella Figura 10 è riportato un esempio in cui si osservano le variazioni del PERG, del VEP e del CV dopo due mesi di terapia con Citicolina per via orale (60 days) ed al termine del secondo periodo di follow-up (360 days).

Dall'analisi dei dati, considerando le variazioni dei parametri elettrofunzionali rispetto al basale (incremento dell'ampiezza P50-N95 del PERG e riduzione del tempo implicito P100 del PEV e del Tempo Retinocorticale), le differenze osservate nei vari tempi di follow-up non erano significativamente differenti tra i glaucomatosi trattati con Citicolina in sospensione orale ed i glaucomatosi trattati con Citicolina

per via intramuscolare (TO-OAG vs TI-OAG, ANOVA: $p > 0.05$). Pertanto, gli effetti sulla funzionalità delle cellule ganglionari e/o sulla conduzione nervosa erano simili sia che si utilizzasse la somministrazione di Citicolina per via intramuscolare e sia che la Citicolina venisse fornita per via orale.

Un limite di questo studio è dato dalla mancanza di conoscenza della quantità reale di Citicolina in sospensione orale assorbita nel circolo sistemico che ha indotto gli effetti osservati. Ciò in quanto è stata utilizzata una somministrazione di Citicolina formulata in sospensione orale di cui, come detto precedentemente, non è nota la biodisponibilità, motivo per cui è stato utilizzato il dosaggio di 1600 mg.

Il terzo studio è stato pubblicato nel 2013 su *Ophthalmologica*. È il primo studio multicentrico condotto con la Citicolina nel glaucoma. Coordinato dal Professor Rossetti, ha coinvolto l'Ospedale San Paolo di Milano, l'Università di Genova e il Policlinico Tor Vergata di Roma.

L'obiettivo di questo studio è stato veramente intrigante e congruente con il principale scopo dell'oftalmologo che si avvicina al paziente glaucomatoso: considerata l'alta percentuale di pazienti che nonostante il compenso tonometrico presentano negli anni un peggioramento del campo visivo, è possibile che la progressione del deficit perimetrico possa essere rallentata grazie all'uso di Citicolina?

Il disegno di questo studio multicentrico ha previsto la valutazione di 41 pazienti glaucomatosi con un danno cam-

pimetrico medio di -9.2 dB, in cui era stata documentata la perdita di almeno -1 dB/anno del difetto medio (MD) della perimetria computerizzata nei tre anni precedenti all'arruolamento, nonostante il buon compenso tonometrico documentato nei 3 anni precedenti l'arruolamento ($IOP < 18$ mmHg).

I pazienti arruolati sono stati sottoposti a trattamento con Citicolina in soluzione orale (500 mg/die, Neukron Ofta®, Omikron Italia), e quindi con biodisponibilità ben nota, secondo la seguente modalità: 4 cicli di 4 mesi di trattamento seguiti da due mesi di sospensione per un periodo totale di follow-up di 2 anni.

Gli interessanti risultati ottenuti hanno evidenziato un rallentamento della progressione del difetto perimetrico da -1.1 dB/anno (media rilevata nei due anni precedenti all'arruolamento) a -0.15 dB/anni (media rilevata durante due anni di trattamento con Citicolina in soluzione orale).

Indubbiamente, il dato riportato da questo studio ha suscitato moltissimo interesse. Infatti, mentre negli studi precedenti in cui erano stati arruolati pazienti con una patologia stabile (con MD e IOP invariate da almeno 8 mesi) ed era stato osservato un miglioramento funzionale, nel caso dello studio di Ottobelli et al. sono stati arruolati pazienti glaucomatosi con progressione del deficit perimetrico. Nella pratica clinica, tale categoria di pazienti costituisce il "maggior problema" dell'oftalmologo che, nonostante provveda alla somministrazione di tutte le terapie ipotonizzanti oculari note (mediche, laser o

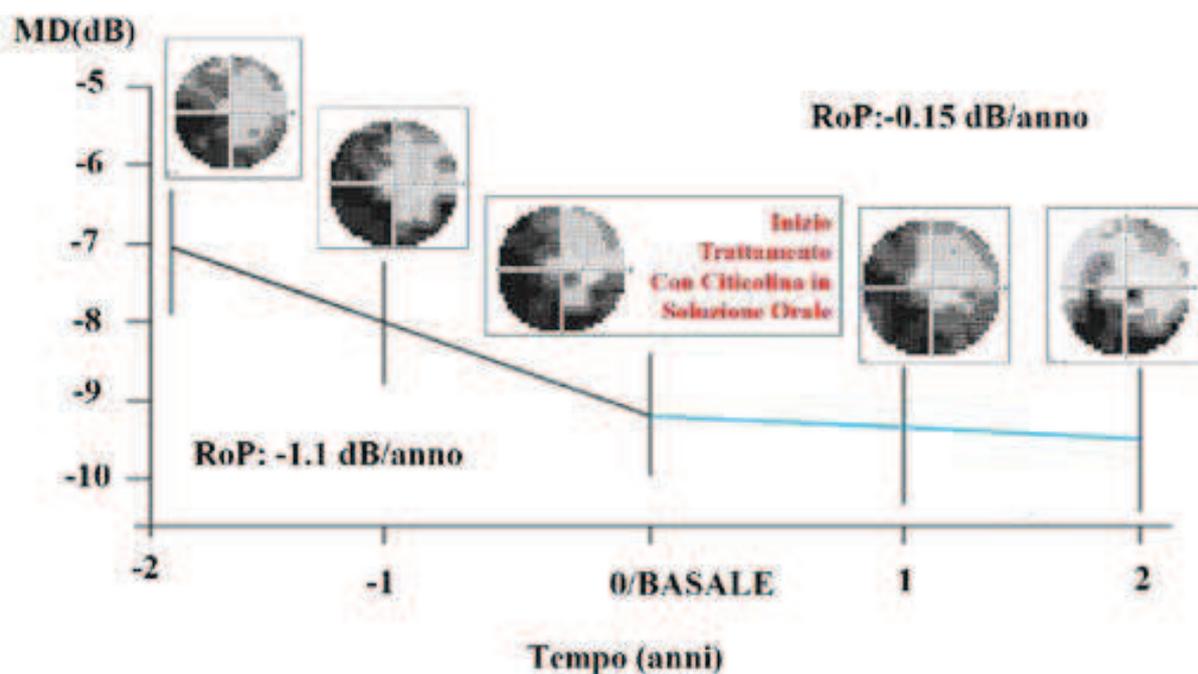


Fig. 5.11

Andamento della progressione del deficit perimetrico nei due anni antecedenti all'arruolamento (-2/0 anni) e nei due anni successivi in cui è stato effettuato il trattamento con Citicolina in soluzione orale. (Modificata ad Ottobelli et al., *Ophthalmologica* 2013)

chirurgiche), spesso assiste impotente al progredire del deficit della funzione visiva del suo paziente.

Tale studio, pertanto, apre importanti prospettive nella gestione a lungo termine del paziente glaucomatoso.

Nella Figura 11 sono sintetizzati i risultati di questo studio.

Il quarto studio è stato condotto su 30 pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto randomizzati in due gruppi e trattati con Citicolina in soluzione orale (500 mg/die, Neukron Ofta®, Omikron Italia) o placebo. Rispetto ai lavori precedentemente citati, questo studio ha preso in considerazione, oltre ad esami elettrofunzionali (PEV e PERG), anche un dato morfologico os-

sia lo spessore retinico valutato tramite GDX. I risultati dopo trattamento con Citicolina in soluzione orale hanno mostrato un miglioramento dei parametri elettrofunzionali PEV e PERG e un rallentamento nella riduzione dello spessore retinico.

Come ultima informazione, utile al lettore, va ricordato che recentemente un prodotto contenente Citicolina in soluzione orale, è stato registrato dal Ministero della Salute Italiano come Alimento ai Fini Medici Speciali, ovvero da utilizzarsi sotto controllo medico e con l'Indicazione Terapeutica "Pazienti Glaucomatosi già farmacologicamente stabilizzati, ma con progressiva riduzione del Campo Visivo".

4.6.4. La Citicolina somministrata per via topica (collirio): evidenze scientifiche sperimentali e cliniche.

Negli ultimi anni la Citicolina è disponibile anche in forma di collirio.

Il primo quesito a cui rispondere era quello di verificare se tale molecola potesse attraversare le strutture oculari esterne e raggiungere il vitreo. A tal scopo è stato condotto uno studio (pubblicato da Roberti et al., su *Indian J. Ophthalmol.* nel 2014) sull'animale da esperimento somministrando una soluzione oftalmica contenente 1% o 2 % di Citicolina, 0.2% di acido ialuronico (HA) ad alto peso molecolare e bassa concentrazione (0.01%) di benzalconio cloruro (BAK). Tale somministrazione era effettuata tre volte al giorno per 3 giorni e successivamente è stata rilevata, tramite la HPLC (high performance liquid chromatography) la presenza della Citicolina nel vitreo.

L'evidenza che la Citicolina fosse presente nel vitreo costituiva un ottimo presupposto in quanto faceva ipotizzare che tale molecola potesse arrivare ed agire su quelle strutture retiniche (cellule e fibre ganglionari) interessate funzionalmente dalla malattia glaucomatosa. Sulla base di tali presupposti, era fondamentale valutare se la Citicolina somministrata in collirio potesse avere degli effetti sulla funzione visiva del paziente glaucomatoso.

È stato così disegnato uno studio clinico atto a valutare la funzionalità delle cellule ganglionari (tramite registrazione del PERG), la conduzione nervosa lungo le vie ottiche (attraverso la registrazione dei PEV) ed il difetto perime-

trico in pazienti glaucomatosi sottoposti alla somministrazione di Citicolina in collirio.

Tale studio, di tipo randomizzato e mascherato, è stato pubblicato su *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* ad agosto 2015.

Di seguito è riportato in breve il disegno dello studio ed i suoi risultati.

Sono stati arruolati 56 pazienti glaucomatosi con una MD maggiore di -10 dB (danno campimetrico medio di -4.8 dB) e con IOP < 18 mmHg in terapia con beta-bloccanti stabile negli 8 mesi antecedenti all'arruolamento.

I 56 pazienti arruolati sono stati divisi in due gruppi randomizzati per età, sesso ed MD, al fine di creare due gruppi omogenei per le suddette caratteristiche demografiche e di difetto perimetrico. In un gruppo (Gruppo GP) è stata somministrata esclusivamente la terapia ipotonizzante, mentre nell'altro gruppo (Gruppo GC), unitamente alla terapia ipotonizzante, è stato somministrato un collirio contenente Citicolina sale sodico (0.2 g), acido ialuronico (0.02 g), BAK (0.001g) (OMK1®, Omikron Italia, Italy). La somministrazione era di 1 goccia per 3 volte al giorno per un periodo di 4 mesi. Questo tempo di somministrazione era stato stabilito in base alle nostre conoscenze riguardo il periodo di trattamento effettuato con la Citicolina in soluzione orale.

I pazienti dei Gruppi GP e GC sono stati analizzati (valutazione della IOP, del campo visivo e registrazione di PERG e PEV) in condizione basale, dopo 4 mesi (al termine della terapia con Citicolina in collirio per il gruppo GC) e dopo 6

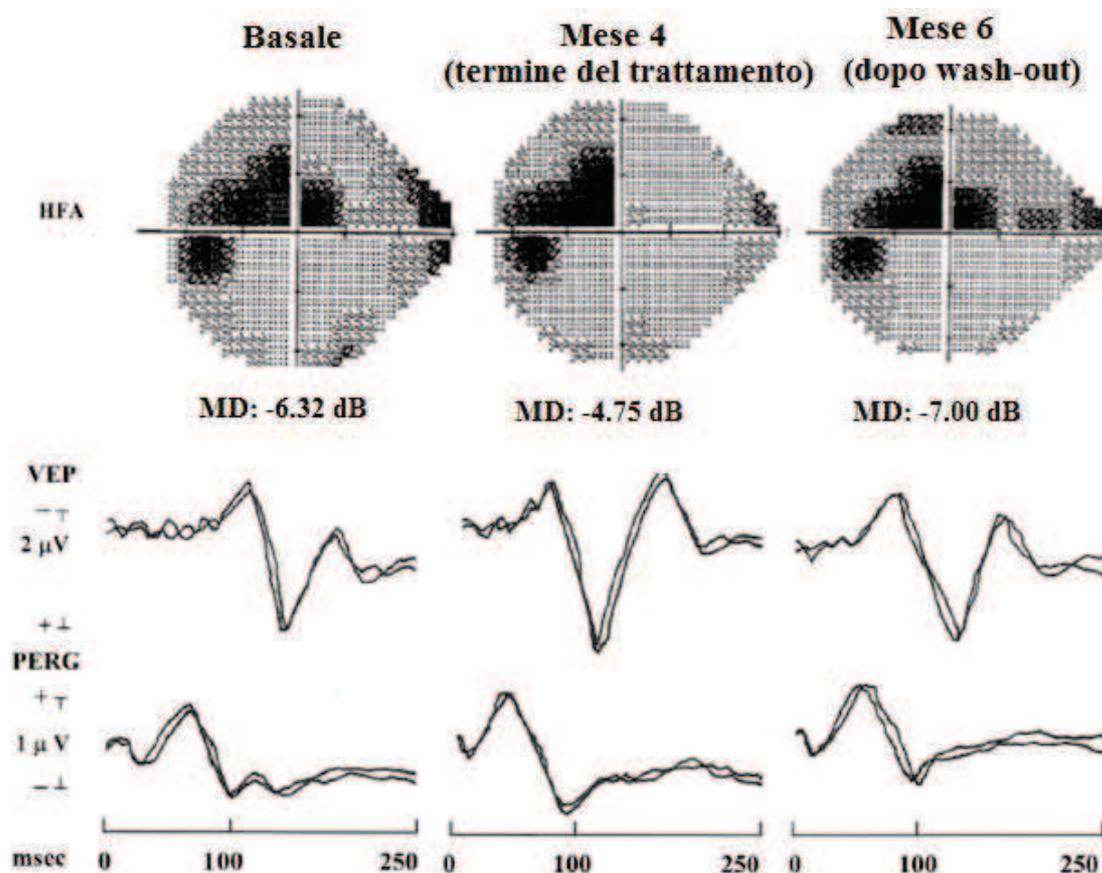


Fig. 5.12

Esempio di un paziente trattato con Citicolina in collirio in cui sono stati osservati il CV, il PERG ed il PEV in condizione basale e dopo 4 mesi (termine del trattamento) e dopo 6 mesi (termine della sospensione). Si osservi, dopo trattamento, il miglioramento del CV, l'aumento dell'ampiezza del PERG ed una riduzione del ritardo del tempo implicito P100 del PEV. Tali effetti regrediscono in parte dopo due mesi di sospensione del trattamento. (Modificata da Parisi et al., Graefes Arch, Clin. Exp. Ophthalmol. 2015).

mesi (dopo 2 mesi di sospensione della terapia con Citicolina in collirio per il gruppo GC).

Questo studio ha dato luogo ai seguenti risultati.

Nella Figura 12 è riportato un esempio di un paziente trattato con Citicolina in collirio in cui sono stati osservati il CV, il PERG ed il PEV in condizione basale e dopo 4 mesi (termine del trattamento) e dopo 6 mesi (termine della sospensione).

Dopo 4 mesi di trattamento con Citicolina in collirio, nel Gruppo GC si osservava che il 79% dei pazienti presentava valori "realmente migliorati" dell'ampiezza P50-N95 del PERG e del tempo implicito P100 del PEV (le differenze rispetto ai valori basali eccedevano dal 95% dei limiti di confidenza della variabilità intraindividuale). In circa il 21% dei pazienti l'ampiezza del PERG ed il tempo implicito del PEV rimane-

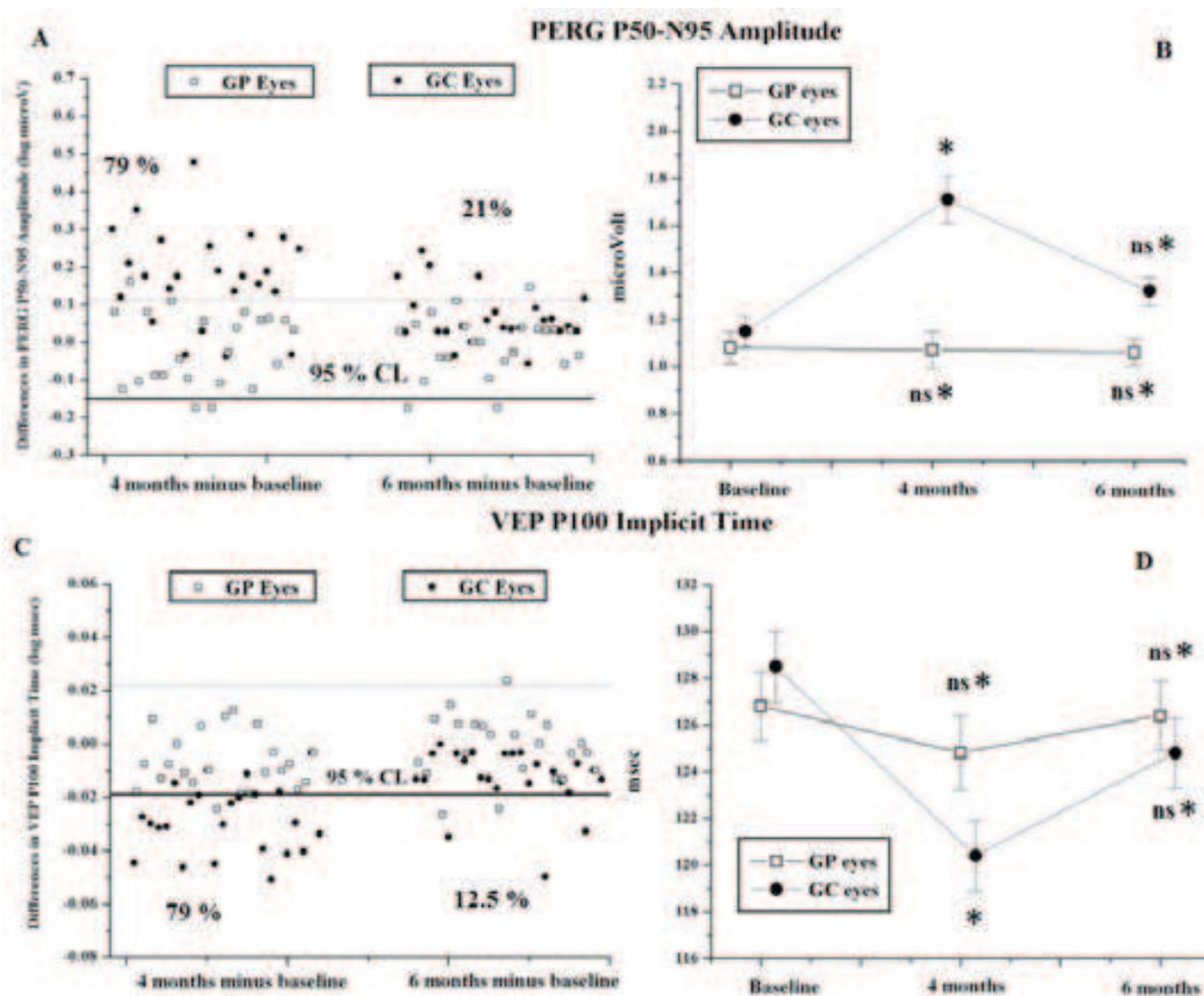


Fig. 5.13

Variazioni individuali dell'ampiezza P50-N95 del PERG e del tempo implicito P100 del PEV osservate nei pazienti del gruppo trattato con sola terapia ipotonizzante (GP eyes) o in quello trattato con Citicolina in collirio in aggiunta alla terapia ipotonizzante (GC eyes). Le linee unite e tratteggiate indicano il 95% dei limiti di confidenza della variabilità interindividuale. B e D Rappresentazione grafica dei valori medi \pm 1 errore standard della media dell'ampiezza P50-N95 del PERG e del tempo implicito P100 del PEV. Il simbolo * indica una differenza statisticamente significativa (ANOVA: $p < 0.01$) rispetto alla condizione basale. Il simbolo ns* indica l'assenza di differenze statisticamente significative (ANOVA: $p > 0.01$) rispetto alla condizione basale. (Modificata da Parisi et al., Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2015).

vano sostanzialmente invariati (all'interno del 95% dei limiti di confidenza della variabilità intraindividuale). Considerando i valori medi dei gruppi GP e GC, nel gruppo dei pazienti tratta-

ti con Citicolina in collirio si osservava una variazione statisticamente significativa (ANOVA, $p < 0.01$) rispetto alla condizione basale sia per l'ampiezza P50-N95 del PERG che per il tempo

implicito P100 del PEV; per gli stessi parametri, i valori del gruppo dei pazienti trattati esclusivamente con terapia ipotonizzante oculare non differivano da quelli basali.

Al mese 6 di follow-up, sia nel gruppo trattato esclusivamente con beta-blocanti che in quello sottoposto a terapia con Citicolina in collirio in aggiunta alla terapia ipotonizzante oculare (dopo due mesi di sospensione della Citicolina in collirio), i valori medi dell'ampiezza P50-N95 del PERG e del tempo implicito P100 del PEV non differivano in maniera significativa (ANOVA, $p > 0,01$) da quelli basali.

I valori delle differenze individuali e delle medie dei gruppi GP e GC sono riportati nella Figura 13.

Per ciò che riguarda i risultati sul campo visivo, in 17 su 24 (71 % circa) pazienti glaucomatosi trattati con Citicolina in collirio, è stato osservato, rispetto alla condizione basale, un incremento della MD > 1 dB con una "mean progressive rate" di 0.56 dB. In 23 su 23 dei pazienti del gruppo GP, i valori della MD erano sostanzialmente non modificati rispetto al basale (modificazioni < 1 dB con una "mean progressive rate" di -0.24 dB). Per ciò che riguarda la significatività statistica delle variazioni del campo visivo, questo studio non poteva fornire dati a riguardo in quanto il campione dei pazienti arruolati non era adeguato (in quanto calcolato sulle variazioni del PERG) per effettuare un'analisi statistica corretta. Le correlazioni tra parametri elettrofisiologici e dati perimetrici sono riportati nella Figura 14.

4.6.5. Citicolina: studi di follow-up perimetrici ed elettrofunzionali

Nel 2000 Virno e Coll., hanno pubblicato, su *Acta Ophthalmol. Scand.*, uno studio in cui riportano i risultati di 10 anni di follow-up in cui era stata valutata la "area di non percezione" (NPA) in 21 pazienti glaucomatosi di cui 10 trattati con Citicolina (per via intramuscolare per 15 giorni al mese) in associazione alla terapia ipotonizzante ed 11 pazienti di controllo trattati con la sola terapia ipotonizzante. Da questo studio si evinceva come, a seguito del ripetuto trattamento con Citicolina, la NPA era stabilmente ridotta, mentre si osservava un aumento della NPA nei pazienti trattati esclusivamente con terapia ipotonizzante.

In un lavoro pubblicato su *Doc. Ophthalmol.* nel 2005, Parisi ha valutato per un periodo di follow-up di 8 anni le variazioni dei parametri elettrofunzionali e perimetrici in un gruppo di 12 pazienti glaucomatosi sottoposti allo stesso schema terapeutico (2 mesi di trattamento per via intramuscolare di Citicolina seguito da 4 mesi di sospensione), proposto nel primo lavoro pubblicato su *Ophthalmology* nel 1999 da Parisi et al.. In relazione al trattamento, è stata osservata una ciclicità dell'andamento delle risposte elettrofunzionali: incremento dell'ampiezza P50-N50 dei PERG e riduzione del tempo implicito P100 del PEV in corrispondenza di ogni periodo di trattamento e riduzione di tali effetti al termine dei periodi di sospensione. Il dato interessante era quello che riguardava il trend dei pazienti trattati con Citicolina rispetto ai

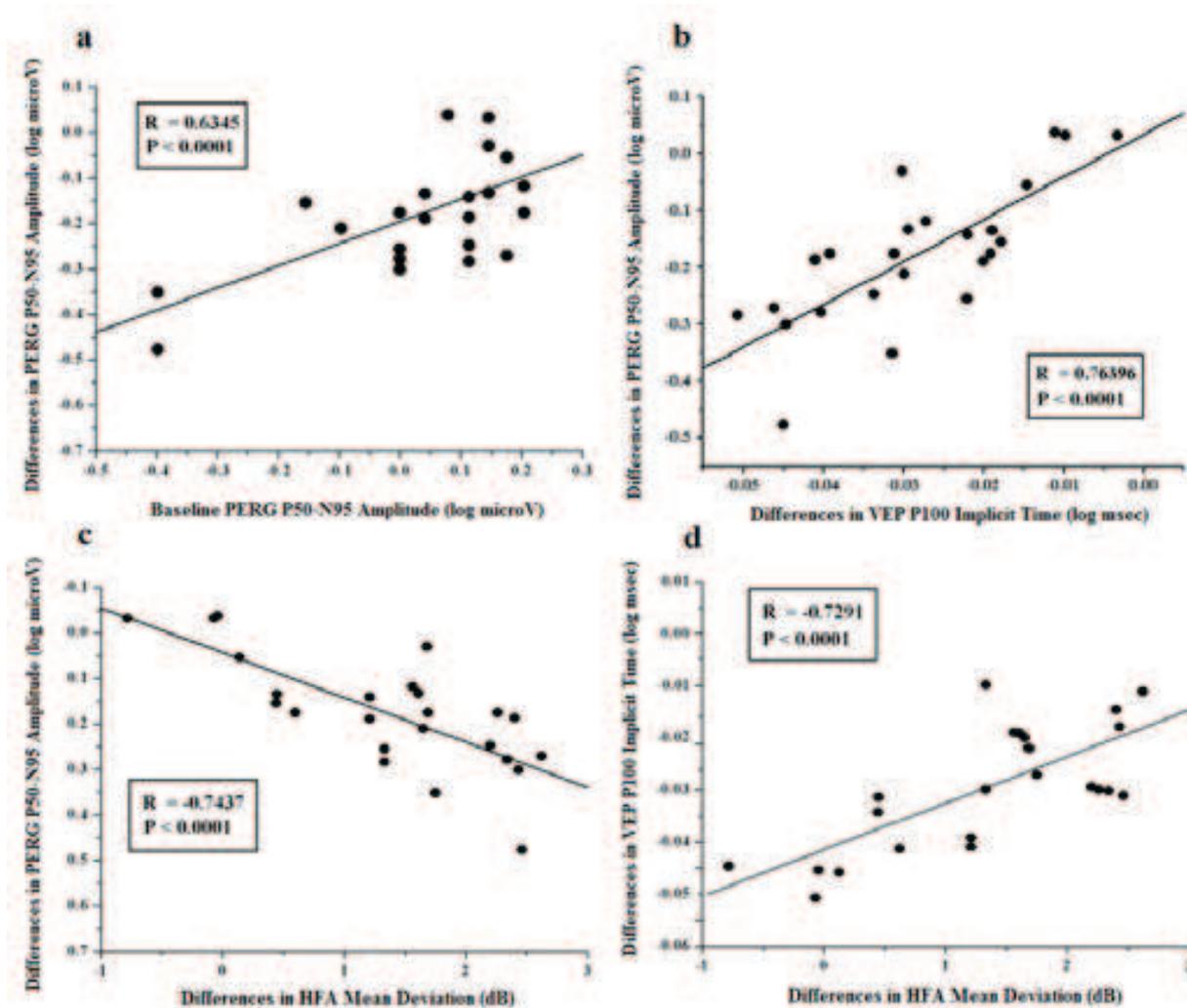


Fig. 5.14

Correlazioni (Pearson's Test) tra le differenze (4 mesi - fine trattamento con Citicolina in collirio - meno basale) della MD e le differenze dell'ampiezza P50-N95 del PERG e del tempo implicito P100 del PEV. Il maggior incremento dell'ampiezza del PERG si osservava nei pazienti con i valori più bassi in condizione basale (A), il miglioramento del PERG determinava una riduzione dei tempi impliciti del PEV (B) ed il miglioramento del difetto perimetrico era significativamente correlato sia con una migliore funzionalità delle cellule ganglionari (C) che con una riduzione del ritardo della conduzione nervosa lungo le vie ottiche (D). (Modificata da Parisi et al., Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2015)

pazienti di controllo trattati con sola terapia ipotonizzante valutata al termine del periodo di osservazione di 8 anni: nel gruppo di controllo durante il completo follow-up si osservava un

andamento peggiorativo sia dei parametri elettrofunkionali che del campo visivo, mentre nei pazienti trattati con Citicolina sia i valori dei parametri elettrofunkionali che quelli del campo visi-

vo erano sempre migliori rispetto alla condizione basale. Inoltre, le variazioni perimetriche erano significativamente correlate con le variazioni elettrofunkzionali.

Questo studio formulava delle ipotesi di miglioramento funzionale delle cellule ganglionari retiniche e della conduzione nervosa lungo le vie ottiche dopo un lungo periodo (8 anni) di trattamento con Citicolina e pertanto era il primo studio di follow-up in cui si ipotizzava la possibilità neuroprotettiva della Citicolina (“The results observed in our OAG patients subjected to treatment with beta-blockers plus citicoline (GC eyes) compared to OAG patients treated with beta-blockers only (GP eyes, in which there was a worsening of the visual field and of electrophysiological parameters at 96 months) may suggest the potential use of citicoline in order to induce a direct neuroprotective effect aimed towards the stabilization or the improvement (as observed in our GC eyes) of the glaucomatous visual function”).

I risultati di tale studio sono riportati nella Figura 15.

4.6.6. Citicolina: principali meccanismi di azione.

Occorre presentare spiegazioni differenti, ma consequenziali, relativamente ai meccanismi d'azione della Citicolina che determinano una riduzione della disfunzione retinica ed un miglioramento della conduzione nervosa lungo le vie ottiche dei pazienti glaucomatosi.

Dopo somministrazione di Citicolina per via intramuscolo, orale o colli-

rio, abbiamo documentato un aumento dell'ampiezza P50-N95 del PERG che indica un miglioramento della funzionalità delle cellule ganglionari.

Quanto osservato è ascrivibile ad una delle proprietà della Citicolina, e cioè la sua “azione strutturale” in quanto tale molecola è un precursore naturale della fosfatidilcolina che costituisce il principale componente delle membrane neuronali e mitocondriali.

Per ciò che riguarda la sua azione diretta sulle cellule ganglionari, è fondamentale prendere in considerazione i principali autorevoli lavori pubblicati a riguardo.

Nel primo lavoro, il gruppo di Oshitari ha proposto dei modelli di colture di cellule ganglionari, che, nella condizione naturale sarebbero andate incontro a morte per fenomeni apoptotici. Se in tali colture veniva somministrata Citicolina, si osservava una riduzione dei fenomeni apoptotici con conseguente diminuzione dei processi neurodegenerativi delle cellule ganglionari.

Nel secondo lavoro, condotto presso i Laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità, Matteucci et al. hanno proposto un modello in vitro di degenerazione delle cellule ganglionari: una coltura in cui le cellule ganglionari venivano trattate con glutammato o glucosio ad alte dosi. Tale esposizione portava le cellule ganglionari a morte. Se in questa coltura veniva aggiunta Citicolina, si osservava che il numero di cellule ganglionari che andavano incontro a processi neurodegenerativi era decisamente inferiore rispetto a quello delle colture cellulari di controllo.

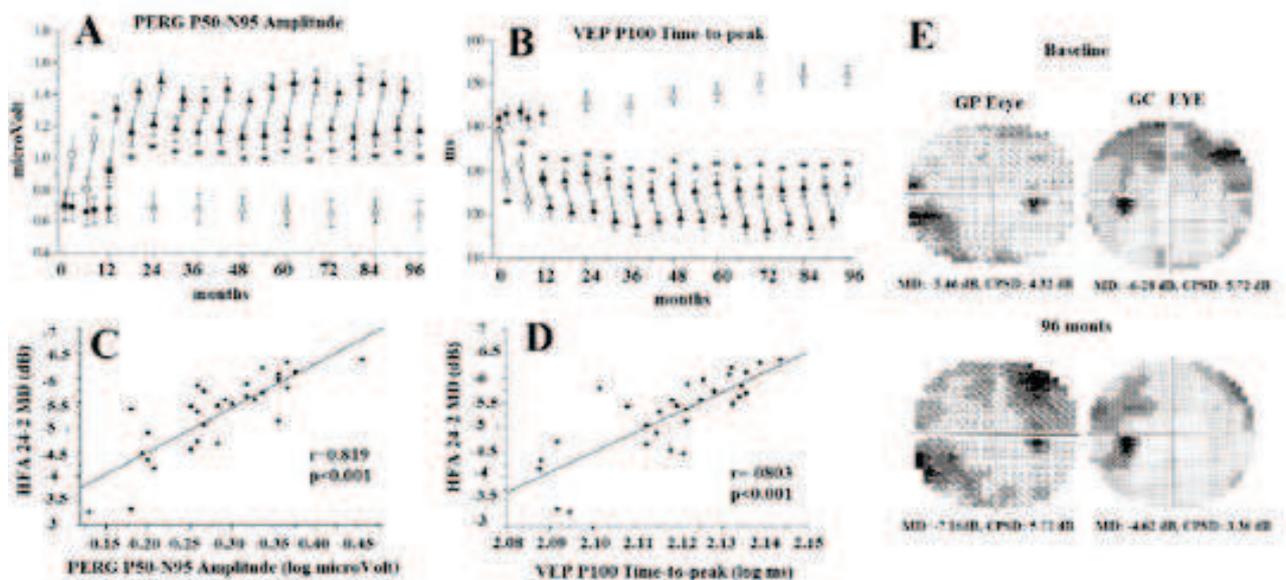


Fig. 5.15

*A e B. Valori medi ed errore standard (linea verticale in coincidenza del simbolo) rilevati per ciascun parametro elettrofunzionale nei soggetti glaucomatosi trattati esclusivamente con terapia ipotensiva oculare (●, Δ), o con Citicolina in aggiunta alla terapia ipotonizzante (○, ▲, la linea tra i simboli indica il periodo di trattamento), in condizione basale e durante il periodo di follow-up di 8 anni. Il simbolo * indica una variazione statisticamente significativa (ANOVA vs basale, $p < 0.01$). Al termine del follow-up, le variazioni elettrofunzionali erano significativamente correlate alle variazioni del campo visivo (C e D) che nei soggetti trattati con Citicolina (GC eye) era stabile/migliorato, mentre nei pazienti trattati con sola terapia ipotonizzante (GP eye) si osservava un peggioramento degli indici perimetrici MD e CPSD (E). (Modificata da Parisi, Doc. Ophthalmol. 2005)*

Nel terzo lavoro, Zerbini et al. hanno osservato una riduzione della perdita delle fibre nervose (valutate tramite OCT) dell'animale diabetico dopo trattamento con Citicolina in collirio. Pertanto è verosimile che anche nell'uomo la Citicolina abbia queste azioni: stimoli la ricostruzione delle membrane cellulari delle cellule ganglionari danneggiate, induca ad una riduzione dei fenomeni apoptotici con conseguente diminuzione dei processi neurodegenerativi e tutto ciò di conseguenza por-

ti ad un incremento della funzionalità (neuroenhancement).

Una differente spiegazione vede essere fornita riguardo agli effetti della Citicolina sulla conduzione nervosa facendo riferimento ad un'altra proprietà di tale molecola: "l'azione neuromodulatrice".

Tale azione ("dopaminergic-like activity") è derivata da due tipi di considerazioni.

La prima riguarda gli studi effettuati sui pazienti ambliopi che presentano, ana-

logamente a quelli glaucomatosi, una disfunzione post-retinica (aumento del Tempo Retinocorticale) ed in cui, dopo trattamento con Citicolina è stato osservato un incremento dell'acuità visiva del tutto simile a quello rilevato dopo trattamento con levodopa.

La seconda è basata sugli effetti della Citicolina che è indicata e raccomandata come terapia complementare nella malattia di Parkinson in cui è noto esiste una carenza di dopamina.

Per spiegare l'azione neuromodulatrice dobbiamo fare riferimento al modello della disfunzione del sistema visivo del soggetto glaucomatoso riportato nella Figura 2B. In sintesi, la ridotta funzione delle cellule ganglionari provoca un minor rilascio di neurotrasmettitori (tra cui la dopamina) che attivano le cellule del Nucleo Genicolato Laterale, con conseguente disfunzione e morte di quest'ultime e relativa riduzione di input nervoso alla corteccia visiva e quindi deficit perimetrico.

Dunque, se la Citicolina viene somministrata per via generale (intramuscolare o soluzione orale), è del tutto verosimile che tale molecola vada direttamente ad agire a livello della sinapsi formata dall'assone delle cellula ganglionare e la cellula del NGL. Stimolerebbe, riattivandole, quelle cellule post-sinaptiche che erano disfunzionanti (in quanto ricevevano minor neurotrasmettitore) che a loro volta fornirebbero un miglior input nervoso alla corteccia visiva. Questa ipotesi è supportata dal dato molto importante del miglioramento del Tempo Retinocorticale dopo trattamento con Citicolina per via intramu-

scolare o per via orale. Tale catena di eventi spiegherebbe i miglioramenti e/o la stabilità del campo visivo osservati dalla scuola del Prof. Virno e dal gruppo di ricerca coordinata dal Prof. Rossetti.

Tuttavia c'è da ipotizzare anche un altro meccanismo di azione: poiché dopo trattamento con Citicolina si ha un "neuroenhancement" delle cellule ganglionari, è del tutto probabile che tale miglioramento funzionale induca un maggior rilascio di neurotrasmettitore a livello della sinapsi con il NGL, con conseguente migliore conduzione nervosa lungo le vie ottiche. Questo dato è ipotizzabile in base alla correlazione esistente (vedi Figura 14b) tra l'incremento dell'ampiezza del PERG e la riduzione del tempo implicito P100 del PEV dopo trattamento con Citicolina in Collirio.

I meccanismi di azione della Citicolina sulle cellule ganglionari retiniche e sul sistema visivo sono riportati nelle review di Roberti et al. del 2015 e di Parisi et al. del 2017.

4.6.7. Considerazioni sull'impiego della Citicolina come neuroprotettore nei pazienti glaucomatosi.

La letteratura scientifica internazionale sulla Citicolina evidenzia:

- 1) lavori di ricerca di base (modelli in vitro) in cui è stato evidenziato un ruolo della Citicolina nel prevenire la morte delle cellule ganglionari poste in coltura;
- 2) studi caso-controllo in cui è stato osservato un miglioramento sia della funzionalità delle cellule ganglionari

ri che del nervo ottico dopo trattamento con Citicolina somministrata per via intramuscolare, orale o in collirio;

- 3) studi che dimostrano, nei pazienti glaucomatosi in progressione, che il trattamento con Citicolina in soluzione orale rallenta sia la progressione del danno perimetrico che la perdita delle fibre nervose retiniche peripapillari;
- 4) studi che documentano gli effetti di ripetute somministrazioni di Citicolina nello stabilizzare i benefici ottenuti sia sul campo visivo che sulla funzione delle cellule ganglionari e sulla conduzione nervosa lungo le vie ottiche in un follow-up rispettivamente di 10 ed 8 anni;

Tale ricchezza di “storia” e di evidenze scientifiche, promuove attualmente la Citicolina come molecola che può essere maggiormente proposta a fini neuroprotettivi.

Un ulteriore contributo sarà fornito dai risultati di uno studio in corso (randomizzato, in doppio cieco) in cui saranno valutati gli effetti della Citicolina in collirio sia sulle variazioni del campo visivo che sulla morfologia delle fibre nervose peripapillari durante un follow-up minimo di 3 anni.

5. Neuroenhancement e neuroprotezione: considerazioni sulle evidenze scientifiche.

Il concetto di neuroenhancement e quello di neuroprotezione potrebbero essere considerati come consequenziali, Infatti, secondo quanto esposto in precedenza sulla fisiopatologia del glau-

coma (vedi Figura 2B) c'è da ricordare che il processo neurodegenerativo non coinvolge esclusivamente le strutture retiniche, ma anche quelle post-retiniche come il NGL e la corteccia visiva. Allora, grazie all'azione di molecole con finalità neuroprotettive, si può ipotizzare un processo di protezione delle cellule ganglionari retiniche e dei neuroni dell'intera via ottica post-retinica. Tale ipotesi si basa sull'idea che il neuropotenziamento retinico possa indurre una sopravvivenza, e quindi una neuroprotezione, delle cellule del NGL e di conseguenza anche di quelle della corteccia visiva. Tutto ciò avrebbe la conseguenza della stabilizzazione e/o miglioramento del deficit perimetrico. Secondo lo schema riportato nella Figura 3, una molecola, per essere definita come “neuroprotettiva” deve rispondere ad una serie di requisiti: meccanismo d'azione diretto su strutture nervose, evidenze di studi sperimentali nei modelli (in vitro o animali) di patologia, evidenze di studi sull'uomo randomizzati e controllati (farmaco verso placebo), evidenze di studi con follow-up con una ben specificata definizione degli obiettivi principali. Inoltre, in tali studi ci deve essere un'accurata scelta degli indicatori semiologici atti a valutare sia dal punto di vista funzionale (Campo visivo, sensibilità al contrasto, PERG, PEV, ecc) che da quello morfologico (OCT, HRT) gli effetti di una molecola con potenzialità neuroprotettive somministrata a pazienti glaucomatosi. Un'altra caratteristica fondamentale è la scelta della tipologia di paziente glaucomatoso (basata ad

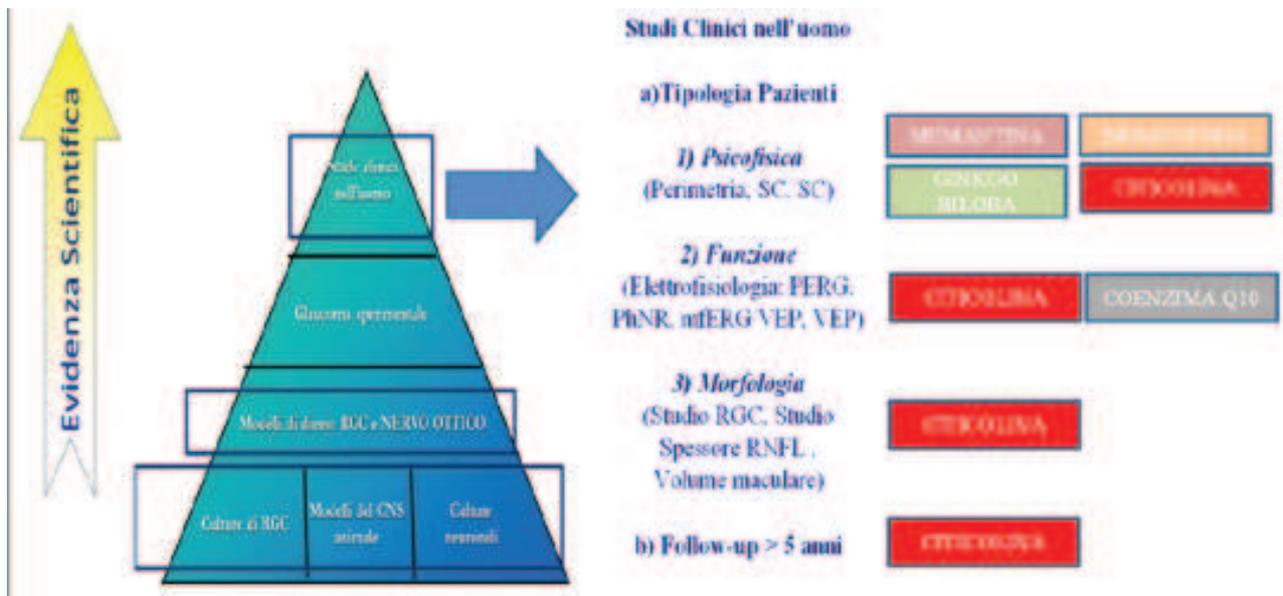


Fig. 5.16

Riepilogo delle evidenze ottenute sugli studi clinici effettuati con molecole con potenzialità neuroprotettive.

esempio sull'entità della MD) da arruolare negli studi di follow-up.

Allo stato attuale, come riportato da Chang e Goldberg non esistono evidenze scientifiche su molecole con la totalità di queste caratteristiche.

Tuttavia, sono stati condotti una serie di studi atti a valutare la capacità di specifiche molecole di influenzare il deficit visivo dei pazienti glaucomatosi. I principali risultati sono sintetizzati nella Figura 16.

Da tale sinossi si evince che la molecola che possiede maggiori evidenze scientifiche è la Citicolina, che oggi si propone come la molecola più promettente nel campo della neuroprotezione.

6. Conclusioni.

Possiamo riassumere le conclusioni nei seguenti punti:

1) il glaucoma deve essere visto dall'o-

culista non più come una patologia esclusivamente legata all'aumento della pressione oculare ma come un processo neurodegenerativo che coinvolge tutte le strutture del sistema nervoso visivo dalle cellule ganglionari retiniche fino alla corteccia visiva;

2) in quanto patologia neurodegenerativa, si devono mettere in atto, unitamente alla riduzione della pressione oculare, adeguati provvedimenti terapeutici per potenziare la funzionalità delle cellule ganglionari e delle vie ottiche post-retiniche (neuroenhancement) e possibilmente per ridurre nel tempo i processi neurodegenerativi degli elementi della via nervosa visiva (neuroprotezione);

3) ad oggi, sia ai fini di neuroenhancement che di possibilità neuroprotettive, sono state proposte una serie

di molecole con “potenzialità neuroprotettive” e, tra queste, quella che possiede le più solide evidenze scientifiche è la Citicolina.

Dunque, negli ultimi anni la ricerca scientifica ha fornito evidenze sia sui processi neurodegenerativi di natura

glaucomatosa che sulla possibilità di contrastare i loro effetti grazie a molecole con potenzialità neuro protettive. Ciò nella fondata speranza che la disabilità visiva dovuta al glaucoma possa ridursi sempre di più in un futuro non molto lontano.

BIBLIOGRAFIA

1. Agut J, Font E, Sacrist A, Ortiz J.A. Bioavailability of Methyl-14C CDP-Choline by Oral Route. *Arzneimittelforschung* 1983; 33:1045-1047.
2. Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology* 2012; 119:979-986.
3. Guo X, Kong X, Huang R, Jin L, Ding X, He M, Liu X, Patel MC, Congdon NG. Effect of Ginkgo biloba on visual field and contrast sensitivity in Chinese patients with normal tension glaucoma: A randomized, crossover clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55:110–116.
4. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S, Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151:671-681.
5. Lambiase A, Aloe L, Centofanti M, Parisi V, Mantelli E, Colafrancesco V, Manni G Bucci MG, Bonini S, Levi Montalcini R. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: implications for glaucoma. *PNAS* 2009; 106:13469-13474.
6. Matteucci A, Varano M, Gaddini L, Mallozzi C, Villa M, Pricci E, Malchiodi-Albedi E. Neuroprotective effects of citicolina in in vitro models of retinal neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2014; 15:6286-6297.
7. Oshitari T, Fujimoto N, Adachi-Usami E. Citicolina has a protective effect on damaged retinal ganglion cells in mouse culture retina. *Neuroreport*. 2002; 13:2109-2111.
8. Ottobelli L, Manni GL, Centofanti M, Iester M, Alleva F, Rossetti L. Citicolina oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression? *Ophthalmologica*. 2013; 229:219-226.
9. Parisi V, Manni GL, Colacino G, Bucci MG. Cytidine-5'-diphosphocholine (Citicolina) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106:1126-1134.

10. 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* 2001; 108:905-912.
11. 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.
12. Parisi V, Miglior S, Manni G, Centofanti M, Bucci MG. Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 2006; 113:216-228.
13. Parisi V, Coppola G, Centofanti M, Oddone F, Angrisani AM, Ziccardi L, Ricci B, Quaranta L, Manni G. Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. *Prog Brain Res.* 2008; 173:541-554.
14. Parisi V, Centofanti M, Gandolfi S, Marangoni D, Rossetti L, Tanga L, Tardini M, Traina S, Ungaro N, Vetrugno M, Falsini B. Effects of Coenzyme Q10 in Conjunction With Vitamin E on Retinal-evoked and Cortical-evoked Responses in Patients With Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 23:391-404.
15. Parisi V, Centofanti M, Ziccardi L, Tanga L, Michelessi M, Roberti G, Manni G. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253:1327-1340.
16. Parisi V, Oddone F, Ziccardi L, Roberti G, Coppola G, Manni G. Citicoline and Retinal Ganglion Cells: Effects on Morphology and Function. *Curr Neuropharmacol.* 2017 (in press).
17. Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, Semeraro F, Turano R, Gandolfo E. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 2003; 110:359-362.
18. Quigley HA. Clinical trials for glaucoma neuroprotection are not impossibile. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012; 23:144-154.
19. Rejdak R, Toczolowski J, Kurkowski J, Kamiński ML, Rejdak K, Stelmasiak Z, Grieb P. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med Sci Monit.* 2003; 9, PI24-PI28.
20. Roberti G, Tanga L, Parisi V, Sampalmieri M, Centofanti M, Manni G. A preliminary study of the neuroprotective role of citicoline eye drops in glaucomatous optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol.* 2014; 62:549-553.
21. Roberti G, Tanga L, Michelessi M, Quaranta L, Parisi V, Manni G, Oddone F. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline) in Glaucoma: Rationale of Its Use, Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2015; 16:28401-28417.
22. Roda, A, Fini A, Grigolo B, Scapini G. Routes of administration and serum levels of [Methyl-14C]-Cytidine-Diphosphocholine. *Curr Ther Res.* 1983; 34:1049-1053.
23. Secades JJ, Lorenzo JL. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2006; 28 suppl B:1-56.
24. 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; 232:56-57.
25. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22:465-481.
26. Zerbini G, Bandello, Lattanzio R, Gabellini D, Zucchiatti I, Spinello A, Capuano V, Preziosa, C, Maestroni S. In vivo evaluation of retinal and choroidal structure in a mouse model of long-lasting diabetes. Effect of topical treatment with citicoline. *J Ocul Dis Ther.* 2015; 3: 1-8.