



DOSSIER · NATURSTOFF

Citicolin (CDP-Cholin)

Citicolin, auch CDP-Cholin, ist eine Cholinverbindung mit einer ungewöhnlich breiten Studienbasis. Der Schwerpunkt der kontrollierten Forschung liegt jedoch nicht in der Alltagskognition, sondern in der Akutmedizin und der Augenheilkunde. Die meistzitierten Arbeiten des Feldes prüfen den akuten ischämischen Schlaganfall.

180

STUDIEN
INSGESAMT

144

AM MENSCHEN

85

DAVON
KONTROLLIERT

10

AN TIEREN

1

IM LABOR

Zahlen aus der IHR-Studiendatenbank · Stand 2026-10-15

So lesen Sie dieses Dossier

BELEGT

am Menschen gemessen, mit
Vergleichsgruppe

PLAUSIBEL

gestützt durch Wirkmechanismus,
Tierversuch oder Beobachtung

VERMUTUNG

ein naheliegender Zusammenhang,
der noch geprüft werden muss

Citicolin (CDP-Cholin) auf einen Blick

HERKUNFT:

Citicolin, auch CDP-Cholin oder Cytidindiphosphocholin, ist Cytidin-5'-diphosphocholin, benannt nach seinen Bestandteilen Cytidin, Diphosphatrest und Cholin. Übersichtsarbeiten ordnen den Stoff den Cholinsupplementen zu; [65] führt ihn neben Cholinalfoscerat (α -GPC), Cholinbitartrat und Lecithin als cholinergen Vorläufer. Verabreicht wird er oral, in der Akutmedizin auch als Infusion; die Datenbank führt Arbeiten aus vier Jahrzehnten.

STUDIENLAGE:

180 ausgewertete Arbeiten · 85 kontrollierte Studien am Menschen · 59 Beobachtungsstudien · 9 Übersichtsarbeiten · 10 Tierversuche · 1 Zellkulturarbeiten

HINWEISE AUS EINZELSTUDIEN:

- Kognition und Psyche: Bei 30 Alzheimer-Patienten verbesserten sich unter 1000 mg/Tag über 12 Wochen die ADAS-Werte bei APOE-E4-Trägern (Gruppendifferenz $-3,2 \pm 1,8$; $p < 0,05$), bei milder Demenz ausgeprägter ($p < 0,01$) [49].
- Kognition und Psyche: Bei 60 Erwachsenen mit bipolarer Depression oder Major Depression und Methamphetaminabhängigkeit verbesserten sich die IDS-C-Werte unter 2000 mg/Tag signifikant stärker als unter Placebo ($n = 28$ vs. $n = 20$) [54].
- Kognition und Psyche: An 44 ambulanten Patienten mit Manie- oder Hypomanie-Vorgeschichte und Kokainabhängigkeit zeigte sich nach 12 Wochen auf der alternativen Wortliste des RAVLT ein signifikanter Gruppeneffekt ($P = 0,006$) [52].
- Akutmedizin: In einer Studie an 899 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall betrug der Anteil mit einer NIHSS-Änderung ≥ 7 Punkte nach 90 Tagen 51 % unter Placebo und 52 % unter Citicolin [25].
- Sicherheit und Verträglichkeit: In [25] und [48] waren Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen zwischen den Gruppen ähnlich; in [54] wurde Citicolin gut vertragen und die Abschlussraten waren höher.

GRENZEN:

- Mehrere Abstracts der tragenden Arbeiten ([46], [47], [4], [51], [10]) brechen vor der Ergebnisdarstellung ab; Effektschätzer und adjustierte Regressionsergebnisse sind darin nicht enthalten.
- In [48] scheiterte die geplante primäre Analyse an der Proportional-Odds-Annahme; die sekundären Analysen nach 90 Tagen zeigten keine Gruppenunterschiede, einschließlich Barthel-Index ≥ 95 .
- Die Endpunkte sind nicht austauschbar: Ein veränderter MRT- oder Elektroretinogramm-Marker ist kein veränderter Krankheitsverlauf, und ein besserer Testwert kein Nutzen im Alltag.

EINORDNUNG:

Citicolin ist ein cholinerges Vorläufer mit ungewöhnlich breiter kontrollierter Studienbasis, deren Akutmedizin-Ergebnisse bislang keinen Unterschied zeigten.

1. Was Citicolin ist

Citicolin ist Cytidin-5'-diphosphocholin, abgekürzt CDP-Cholin. Der Name benennt die Bestandteile: Cytidin, ein Diphosphatrest und Cholin. In der Literatur erscheint der Stoff unter beiden Bezeichnungen, teils als Citicolin, teils als CDP-Cholin oder Cytidindiphosphocholin; die Übersichtsarbeiten ordnen ihn den Cholinsupplementen zu. Verabreicht wird er in den Studien oral — eine Arbeit trägt „Oral citicoline“ bereits im Titel — und in der Akutmedizin auch als Infusion. Die Datenbank führt Arbeiten aus vier Jahrzehnten, die frühesten aus den späten 1980er-Jahren. Untersucht wurden sehr verschiedene Populationen: Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, mit Schädel-Hirn-Trauma, mit Glaukom, mit Alzheimer-Demenz, ältere Menschen ohne Demenz sowie Patienten mit bipolarer Störung und Kokainabhängigkeit.

Für das Verständnis aller Arbeiten entscheidend ist, dass sie sehr Verschiedenes messen. Ein Teil der Studien erfasst bildgebende oder elektrophysiologische Größen: ischämische Läsionen im diffusionsgewichteten MRT, retinale und kortikale Antworten, Hirnstromaktivität und zerebrale Perfusion. Ein anderer Teil erfasst neuropsychologische Testergebnisse wie das verbale Gedächtnis oder Skalen für funktionellen und kognitiven Status. Diese Ebenen sind nicht austauschbar. Ein veränderter Marker im MRT oder im Elektroretinogramm ist kein Nachweis eines veränderten Krankheitsverlaufs, und ein besserer Testwert ist kein Beweis für einen Nutzen im Alltag. Wer die Literatur überblickt, muss deshalb zuerst fragen, welcher Endpunkt erhoben wurde, an welcher Population und zu welchem Zeitpunkt nach dem Ereignis.

2. Was die Studien im Einzelnen zeigen

Die tragenden Arbeiten am Menschen und die wichtigsten Übersichten — nach Anwendungsgebiet, mit Population, Dauer, Zubereitung, Messgröße und Ergebnis, so wie die Originalarbeiten es berichten. Zahlen stehen nur dort, wo die Arbeit sie nennt.

Verteilung der **kontrollierten Studien am Menschen** nach Anwendungsgebiet — die Zahlen sind nicht addierbar, da eine Arbeit mehreren Gebieten zugeordnet sein kann:

ANWENDUNGSGEBIET	KONTROLLIERTE STUDIEN
Kognition und Psyche	53
Sicherheit und Verträglichkeit	27
Stoffwechsel	13

ANWENDUNGSGEBIET	KONTROLLIERTE STUDIEN
Bewegungsapparat	5
Oxidativer Stress	5
Herz und Kreislauf	3
Erschöpfung und Stress	2
Entzündungsgeschehen	2

Sicherheit und Verträglichkeit

Die ICTUS-Studie [46] prüfte Citicolin bei mittelschwerem bis schwerem akutem ischämischen Schlaganfall an 2298 Patienten, die zwischen dem 26. November 2006 und dem 27. Oktober 2011 in 37 Zentren in Spanien, 11 in Portugal und 11 in Deutschland rekrutiert wurden. Randomisiert wurde im Verhältnis 1:1 innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn; die Verumgruppe erhielt 1000 mg alle 12 Stunden intravenös über die ersten 3 Tage und danach oral für insgesamt 6 Wochen (2×500 mg Tabletten alle 12 Stunden). Alle Teilnehmer waren verblindet. Als primärer Endpunkt war die Erholung nach 90 Tagen definiert, gemessen über einen globalen Test aus drei Erfolgsmaßen: National Institutes of Health Stroke Scale ≤ 1 , modifizierter Rankin-Score ≤ 1 und Barthel-Index ≥ 95 .

Als Sicherheitsendpunkte erfasste die Studie [46] die symptomatische intrakranielle Blutung bei mit rekombinantem Gewebe-Plasminogen-Aktivator behandelten Patienten, die neurologische Verschlechterung und die Mortalität. Der hier vorliegende Abstract endet vor der Ergebnisdarstellung; die berichteten Verträglichkeitszahlen der Studie sind darin nicht enthalten. Offen bleibt damit, wie sich diese drei Sicherheitsendpunkte über die 2298 randomisierten Patienten verteilen.

Kognition und Psyche

Die Citicolin-010-Studie [2] untersuchte doppelblind und placebokontrolliert, ob Citicolin das Wachstum ischämischer Läsionen bei akutem Schlaganfall begrenzt. Eingeschlossen wurden Patienten mit Symptombeginn ≤ 24 Stunden vor Therapiestart, NIHSS ≥ 5 und Läsionen von 1 bis 120 cc in der grauen Substanz im diffusionsgewichteten MRT. Citicolin wurde mit 500 mg/Tag oral über 6 Wochen gegeben, die Nachbeobachtung betrug 12 Wochen. Von 100 eingeschlossenen Patienten umfasste die primäre MRT-Analyse 40 placebo- und 41 citicolinbehandelte Patienten mit Daten zu Baseline und Woche 12; sie zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Läsionsvolumenänderung. Von Baseline bis Woche 12 expandierte das Läsionsvolumen bei Placebo um 180 % (107) gegenüber 34 % (19) unter Citicolin.

Die gepoolte Analyse individueller Patientendaten von [47] fasste vier randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien mit oralem Citicolin zusammen (Dosen 500, 1000 und 2000 mg). Von 1652 randomisierten Patienten erfüllten 1372 die Einschlusskriterien, davon 583 unter Placebo und 789 unter Citicolin. Primärer Endpunkt war die kombinierte Erholung (NIHSS ≤ 1 , modifizierter Rankin-Score ≤ 1 , Barthel-Index ≥ 95 nach 3 Monaten). Der vorliegende Abstract bricht vor der vollständigen Ergebnisdarstellung ab; die gepoolten Effektschätzer sind darin nicht enthalten.

Die COBRIT-Studie [4] war eine Phase-3-, doppelblinde, randomisierte Prüfung an 1213 Patienten in 8 US-amerikanischen Level-1-Traumazentren (20. Juli 2007 bis 4. Februar 2011). Untersucht wurden kompliziert leichte, mittelschwere und schwere Schädel-Hirn-Traumata. Die Intervention bestand aus 90 Tagen täglich 2000 mg Citicolin oder Placebo, enteral oder oral. Primär wurden Funktion und Kognition nach 90 Tagen über die TBI-Clinical-Trials-Network-Core-Battery erfasst und mit einem globalen statistischen Test über 9 Skalen ausgewertet; sekundär wurden die funktionelle und kognitive Verbesserung nach 30, 90 und 180 Tagen sowie die Aufrechterhaltung der Effekte geprüft. Der Abstract endet vor den Ergebniszahlen. Das publizierte Design [11] plante 1292 Patienten über 32 Monate an 8 Zentren mit 1000 mg Citicolin zweimal täglich und derselben Endpunktstruktur.

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an Alzheimer-Patienten [49] wurden 30 Personen (Alter $73,0 \pm 8,5$ Jahre; Bereich 57–87) mit leichter bis mittelschwerer seniler Demenz vom Alzheimer-Typ (GDS-Stadien 3–6) nach 2-wöchiger Auswaschphase entweder mit Placebo ($n = 17$; Alter 73 ± 5) oder 1000 mg/Tag Citicolin ($n = 13$; Alter 76 ± 9) über 12 Wochen behandelt. Bei Trägern des APOE-E4 verbesserte Citicolin die kognitive Leistung (ADAS: Gruppendifferenz $-3,2 \pm 1,8$, $p < 0,05$; ADAS-cog: $-2,3 \pm 1,5$, ns); bei milder Demenz (GDS < 5) war der Effekt ausgeprägter (ADAS $p < 0,01$; ADAS-cog: $-2,8 \pm 1,3$, $p < 0,06$).

An älteren Freiwilligen prüfte [10] das verbale Gedächtnis. Die Ausgangsstudie war randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert und parallelgruppig; 47 Frauen und 48 Männer im Alter von 50 bis 85 Jahren wurden auf Demenz, Gedächtnisstörungen und andere neurologische Probleme gescreent und erhielten 3 Monate lang Placebo oder 1000 mg/Tag Citicolin. Für eine zweite Phase wurden 32 Teilnehmer mit relativ ineffizientem Gedächtnis rekrutiert, die im Crossover je 2 Monate Placebo und 2000 mg/Tag Citicolin erhielten. Gemessen wurden der verzögerte Abruf einer logischen Geschichte und die PlasmacholinKonzentrationen. Citicolin verbesserte den verzögerten Abruf nur bei einem Teil der Probanden; der Abstract bricht vor der vollständigen Subgruppenbeschreibung ab.

[51] untersuchte in einer offenen, randomisierten Parallelstudie, ob Citicolin nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall einen kognitiven Abbau verhindert. 347 Patienten (mittleres Alter 67,2 Jahre; 186 Männer, 56,6 %; mittlere Schulbildung 5,7 Jahre) wurden 6 Wochen nach dem Schlaganfall nach Alter, Geschlecht, Bildung und Schlaganfalltyp randomisiert und erhielten 12 Monate lang 1 g/Tag Citicolin oder die übliche Behandlung ohne Citicolin. Neuropsychologische Tests zu 1, 6 und 12 Monaten wurden zu 6 Domänen zusammengefasst (Aufmerksamkeit und exekutive Funktion, Gedächtnis, Sprache, räumliche Wahrnehmung, motorische Geschwindigkeit, zeitliche Orientierung). Der Abstract endet vor den adjustierten Regressionsergebnissen.

[52] prüfte Citicolin als Zusatz bei 44 ambulanten Patienten mit einer Vorgeschichte von Manie oder Hypomanie und Kokainabhängigkeit in einem 12-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten, parallelen Proof-of-Concept-Design. Primäres Ziel war das Gedächtnis, zusätzlich wurden Stimmung und Kokainkonsum erhoben (Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report, Young Mania Rating Scale, Rey Auditory Verbal Learning Test, Urin-Drogenscreens). Auf der alternativen Wortliste des Rey Auditory Verbal Learning Test zeigte sich ein signifikanter Gruppeneffekt ($P = 0,006$) zugunsten von Citicolin; der Abstract bricht bei den übrigen Endpunkten ab.

[54] randomisierte 60 Erwachsene mit bipolarer Depression oder Major Depression und Methamphetaminabhängigkeit zu 2000 mg/Tag Citicolin oder Placebo über 12 Wochen. Stimmung wurde mit der Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Version erfasst, Kognition mit dem Hopkins Auditory Verbal Learning Test, der Konsum über Urin-Drogenscreens. In der Intent-to-treat-Analyse zeigten die mit Citicolin behandelten Patienten (n = 28) eine statistisch signifikant größere Verbesserung der IDS-C-Werte als die Placebogruppe (n = 20); auch die Verweildauer in der Studie war signifikant länger und die Abschlussraten höher. Beim Gedächtnis und beim Methamphetaminkonsum fanden sich keine signifikanten Unterschiede, Citicolin wurde gut vertragen; als Limitationen nennt die Arbeit die Heterogenität der Stichprobe und die kleine Fallzahl.

Übersichtsarbeiten rahmen diese Befunde ein. [61] hält fest, dass die neuroprotektive Aktivität in präklinischen Modellen von Hirnischämie und Trauma wiederholt gezeigt wurde, zwei große pivotale klinische Studien jedoch keinen Nutzen bei ischämischem Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma ergaben; bei langsam fortschreitenden neurodegenerativen Erkrankungen wie Glaukom und milder vaskulärer kognitiver Beeinträchtigung scheint die Substanz zu wirken. Die Arbeit kommt zu dem Schluss, dass derzeit keine adäquate Beschreibung des Wirkmechanismus vorliegt, und regt an zu prüfen, ob neben den schnellen Abbauprodukten auch das intakte Molekül oder phosphorylierte Zwischenprodukte (Cytidinmonophosphat, Phosphocholin) wirksam sind. [65] ordnet Citicolin neben Cholinalfoscerat (α -GPC), Cholinbitartrat und Lecithin als cholinergen Vorläufer ein. [66] fasst experimentelle und klinische Arbeiten zu Citicolin an retinalen Ganglienzellen zusammen und berichtet antiapoptotische Effekte, erhöhte retinale Dopaminspiegel und eine Abschwächung der Ausdünnung der Nervenfaserschicht im Tiermodell sowie eine geringere Ganglienzellschädigung bei Glaukom und nicht-arteriitischer ischämischer Neuropathie. [67] zählt Citicolin zu den Phase-III-Kandidaten mit multiplen Wirkmechanismen, [68] führt es unter den potenziell neuroprotektiven Substanzen zur Glaukombehandlung, und [64] nennt es unter den Substanzen, die die Hirnreparatur nach Schlaganfall fördern könnten. Offen bleibt eine klinische Prüfung, die den in [61] als nicht adäquat beschriebenen Wirkmechanismus direkt adressiert.

Oxidativer Stress

In einer 118-Zentren-Studie [25] wurden 899 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall (≤ 24 Stunden, klinisch im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media, NIHSS ≥ 8) randomisiert doppelblind auf Placebo (n = 446) oder 1000 mg Citicolin zweimal täglich oral (n = 453) über 6 Wochen gesetzt, mit 6-wöchiger Nachbeobachtung. Die mittlere Zeit bis zur Behandlung betrug 13 Stunden in beiden Gruppen, das mittlere Alter 67 Jahre unter Placebo und 68 Jahre unter Citicolin. Die mittleren NIHSS-Ausgangswerte lagen bei 14,5 (Placebo) und 13,9 (Citicolin; p = 0,06), die Mediane bei 14 bzw. 13 (p = 0,04). Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen waren zwischen den Gruppen ähnlich. In der primären Analyse ergaben sich keine Gruppenunterschiede: Der Anteil mit einer NIHSS-Änderung ≥ 7 Punkte nach 90 Tagen betrug 51 % unter Placebo und 52 % unter Citicolin.

Eine 33-Zentren-Studie [48] verglich an 394 Patienten Placebo (n = 127) mit Citicolin (n = 267) in einer Dosis von 500 mg täglich oral über 6 Wochen, wiederum mit 6-wöchiger Nachbeobachtung. Eingeschlossen waren Patienten mit akutem (24 Stunden) ischämischem Schlaganfall im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media und NIHSS ≥ 5 . Die mittlere Zeit bis zur Behandlung betrug 12 Stunden, das mittlere Alter 71 Jahre (Placebo) und 70 Jahre (Citicolin). Bei ähnlichen mittleren NIHSS-Ausgangswerten wies die Placebogruppe einen höheren Anteil mit NIHSS < 8 auf (34 % vs. 22 %; P < 0,01). Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen waren ähnlich. Die geplante primäre Analyse (logistische Regression, 5 Kategorien des Barthel-Index) scheiterte an der Proportional-Odds-Annahme und wurde als unzuverlässig gewertet; in den geplanten sekundären Analysen nach 90 Tagen fanden sich keine Gruppenunterschiede, einschließlich Barthel-Index ≥ 95 .

Die Cochrane-Übersicht [27] ordnet CDP-Cholin als Vorläufer der Phosphatidylcholinsynthese ein, eines Membranbestandteils, der bei zerebraler Ischämie zu freien Fettsäuren und freien Radikalen abgebaut wird. Tierversuche deuten darauf hin, dass CDP-Cholin Zellmembranen durch beschleunigte Phospholipid-Resynthese schützt und die Freisetzung freier Fettsäuren unterdrückt. Die Autoren betonen, dass die jahrzehntelange klinische Verwendung zu einer Entwicklung bei Dosis, Verabreichungsweg und Patientenselektion geführt hat und die Studienmodalitäten (Beobachtungsdauer, Störungsschwere, Bewertungsmethodik) heterogen waren; CDP-Cholin ist in mehreren europäischen Ländern ein häufig verordnetes Medikament bei kognitiver Beeinträchtigung, besonders bei vorwiegend zerebrovaskulärem Krankheitsbild. Offen bleibt, welche Patientenselektion und welcher Verabreichungsweg die in [25] und [48] fehlenden Gruppenunterschiede aufheben würden.

Weitere Untersuchungen

In einer randomisierten klinischen Studie [7] wurden 40 Patienten mit Offenwinkelglaukom in zwei altersgleiche Gruppen geteilt: eine Citicolingruppe (n = 25) und eine Placebogruppe (n = 15). Die Citicolingruppe erhielt 60 Tage lang 1000 mg/Tag Citicolin intramuskulär (als Neuroton), die Placebogruppe eine physiologische Lösung mit Additiven. Nach einer Auswaschphase von 120 Tagen (Tag 180) wurde die Citicolingruppe erneut geteilt: Bei 10 Patienten (GC1) wurde die Auswaschphase um weitere 120 Tage verlängert, bei 15 (GC2) folgte eine zweite 60-tägige Citicolinbehandlung mit anschließender 120-tägiger Auswaschphase; bei der Placebogruppe wurde die Auswaschphase um 180 Tage verlängert. Retinale und kortikale Antworten wurden über visuell evozierte Potenziale (VEP) und Pattern-Elektroretinogramme (PERG) zu Baseline, nach 60 und nach 180 Tagen erfasst, bei GC1 zusätzlich an Tag 300 sowie bei GC2 und der Placebogruppe an Tag 240 und 360.

Eine systematische Übersicht mit formaler Meta-Analyse [14] identifizierte 10 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien zu Citicolin beim akuten ischämischen Schlaganfall. Die Gabe von Citicolin war mit einer signifikant höheren Rate an Unabhängigkeit verbunden, unabhängig von der Bewertungsmethode (Odds Ratio 1,56, 95 %-KI 1,12–2,16 unter Random-Effects; OR 1,20, 95 %-KI 1,06–1,36 unter Fixed-Effects). In der Subgruppe der nicht mit rekombinantem Gewebe-Plasminogen-Aktivator behandelten Patienten ergaben sich OR 1,63 (95 %-KI 1,18–2,24, Random-Effects) und OR 1,42 (95 %-KI 1,22–1,66, Fixed-Effects); die Autoren werten dies als Bestätigung ihrer Hypothese einer Verdünnung des Citicolineffekts.

Zur Amblyopie berichtet [53] vorläufige Ergebnisse einer offenen und einer doppelblinden Studie. Die offene Studie begann 1991; 50 Patienten mit Amblyopie im Alter jenseits der plastischen Phase des visuellen Systems erhielten 15 Tage lang 1000 mg/Tag Citicolin intramuskulär. Okklusion oder andere antiamblyopische Behandlungen wurden nicht gleichzeitig eingesetzt. Eine statistisch signifikante Verbesserung der Sehschärfe fand sich sowohl am amblyopen als auch am gesunden Auge bei 46 der 50 Patienten (92 %); die Verbesserung blieb mindestens 4 Monate stabil. Eine doppelblinde Studie an 10 weiteren, randomisiert einer Behandlung oder Placebo zugeteilten Patienten über 6 Monate stützte dieses Ergebnis. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

In einer randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten, multizentrischen 3-Jahres-Studie [17] wurde geprüft, ob Citicolin-Augentropfen zusätzlich zur augeninnendruck-senkenden Therapie die Glaukomprogression verlangsamen. Die mittleren 3-Jahres-Progressionen betrugen $-1,03$ (2,14) dB unter Citicolin und $-1,92$ (2,23) dB unter Placebo (P = 0,07) für die 24-2-MD sowie $-0,41$ (3,45) dB unter Citicolin gegenüber $-2,22$ (3,63) dB unter Placebo für die 10-2-MD.

Eine randomisierte kontrollierte Studie [18] prüfte bei Amblyopie im Alter von 4 bis 13 Jahren die Zugabe von Citicolin zum Okklusionspflaster. In Phase 1 erhielten beide Gruppen Pflastertherapie bis zum Plateau. In Phase 2 erhielt Gruppe I Citicolin plus Pflaster, Gruppe II weiterhin nur Pflaster. Die Sehschärfe wurde monatlich in logMAR gemessen, in Phase 1 bis zum Plateau und danach 12 Monate. In Phase 1 zeigte sich bis zum Plateau kein signifikanter Unterschied der mittleren Sehschärfen. In Phase 2 bestand in den ersten vier Monaten kein signifikanter Unterschied, ab dem fünften bis zum zwölften Monat jedoch ein signifikanter. Das Ergebnis war bei jüngeren (< 7 Jahre) und älteren (> 7 Jahre) Patienten gleich. Die mittlere proportionale Verbesserung war in Gruppe I ab zwei Monaten signifikant größer als in Gruppe II.

47 Augen beendeten die Studie: 24 Augen erhielten über 4 Monate topisches Citicolin (OMK1®, Omikron Italia, 3 Tropfen/Tag) mit anschließender 2-monatiger Auswaschphase, 23 Augen wurden nur mit Beta-Blocker-Monotherapie behandelt. Pattern-Elektroretinogramm und VEP wurden zu Baseline sowie in Monat 4 und Monat 6 erfasst. Nach der Behandlung zeigten sich eine signifikante Zunahme der PERG-P50-N95- und VEP-N75-P100-Amplituden sowie eine signifikante Verkürzung der VEP-P100-Latenzen (jeweils $p < 0,01$); die Verkürzung der VEP-P100-Latenz korrelierte signifikant mit der Zunahme der PERG-P50-N95-Amplitude ($p < 0,01$). Nach der 2-monatigen Auswaschphase waren die Werte wieder ähnlich wie zu Baseline. Offen bleibt, ob die in [7, 17, 18, 53, 63] beobachteten Sehschärfen- und Elektrophysiologie-Effekte klinische Endpunkte erreichen und ob eine topische Zufuhr den Augenhintergrund ausreichend erreicht.

Entzündungsgeschehen

In einer Übersicht [30] wird beschrieben, wie entzündliche Zytokine wie Tumornekrosefaktor-alpha und Interleukin-1 die Phospholipase A2 und die Phosphatidylcholin-spezifische Phospholipase C aktivieren und dadurch Phosphatidylcholin hydrolysieren. Die Hydrolyse setzt freie Fettsäuren einschließlich Arachidonsäure sowie Lyso-PC frei, einen Inhibitor der CTP-Phosphocholin-Cytidyltransferase; der Arachidonsäurestoffwechsel über Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen ist eine bedeutende Quelle reaktiver Sauerstoffspezies. TNF-alpha stimuliert zudem die Proteolyse der CCT. Die Autoren formulieren die Hypothese, dass die günstigen Effekte von CDP-Cholin auf einer Gegenwirkung gegen TNF-alpha- oder Interleukin-1-vermittelte Vorgänge beruhen könnten — **Vermutung:** gestützt auf die Mechanismusbeschreibung, nicht auf eine direkte Zytokinmessung in dieser Arbeit. Die Substanz wird als nicht-xenobiotisch, sicher und gut verträglich eingeordnet; eine Neubewertung der Phase-III-Daten wird als ermutigend bezeichnet.

Eine Übersichtsarbeit [69] ordnet Citicolin neben Coenzym Q10 als neuroprotektiv, antioxidativ und entzündungshemmend ein und stellt Studien der vergangenen 10 Jahre zu Augenerkrankungen wie Glaukom, diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makuladegeneration zusammen. Offen bleibt eine Messung der genannten Zytokine und Oxidationsmarker unter Citic olin am Menschen, die den Mechanismus aus [30] direkt prüft.

Herz und Kreislauf

In einer Studie mit randomisiertem Crossover-Design [60] erhielten 12 leicht hypertensive, ansonsten gesunde nüchterne Probanden an vier verschiedenen Behandlungstagen in zufälliger Reihenfolge oral 500, 2000 oder 4000 mg CDP-Cholin oder ein Placebo um 8:00 Uhr. Elf Plasmaproben je Proband wurden unmittelbar vor Behandlung und 1 bis 12 Stunden danach auf Cholin, Cytidin und Uridin untersucht; das Nüchternintervall endete mittags mit einem leichten Mittagessen, das etwa 100 mg Cholin enthielt. Plasmacholin stieg dosisabhängig in Spitzenwerten und Flächen unter der Kurve und blieb nach den drei Dosen für 5, 8 bzw. 10 Stunden signifikant erhöht. Plasmauridin war nach allen drei Dosen 5 bis 6 Stunden signifikant erhöht, um bis zu 70–90 % nach der 500-mg-Dosis und um 100–120 % nach der 2000-mg-Dosis; bei Erhöhung von 2000 auf 4000 mg trat kein weiterer Anstieg auf. Plasmacytidin war nicht zuverlässig nachweisbar, da es bei allen Dosen unter dem Doppelten des Blindwerts bzw. unter 100 nM lag. In neuronenspezifischen PC-12-Zellen wurde Uridin direkt zu CTP umgewandelt; ob dieser Zellbefund für den Menschen gilt, ist nicht untersucht.

Offen bleibt, ob die in [60] gemessenen Cholin- und Uridinspiegel die in den klinischen Studien beschriebenen zentralen Effekte erklären und ob die Kinetik auch bei älteren oder vorerkrankten Personen gilt; untersucht wurden 12 leicht hypertensive, ansonsten gesunde Probanden.

Onkologie

Eine Übersichtsarbeit [62] zum cholinergen Nervensystem beim Glaukom bezeichnet Citicolin als natürlich vorkommende Verbindung und als Nootropikum und führt mutmaßliche Wirkmechanismen an: Erhalt von Cardiolipin, Sphingomyelin und Arachidonsäuregehalten von Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamin, Wiederherstellung von Phosphatidylcholin, Stimulation der Glutathionsynthese, Senkung der Glutamatkonzentrationen und Verhinderung der Glutamatexzitotoxizität, Rettung der Mitochondrienfunktion und Verhinderung oxidativer Schäden und neuronaler Apoptose, Myelinsynthese und Verbesserung der neuronalen Membranintegrität, Verbesserung der Acetylcholinsynthese und Verringerung von mentalem Stress sowie Verhinderung endothelialer Dysfunktion.

Die Arbeit [62] untersucht keine onkologischen Endpunkte, sondern ordnet Citicolin als neuroprotektiv ein. Offen bleibt damit, ob und mit welchem Design Citicolin überhaupt einmal an tumorbezogenen Fragestellungen geprüft werden soll; in der vorliegenden Literatur ist dies nicht angelegt.

Virale Infekte

Eine Übersichtsarbeit [70] erörtert mögliche antiinflammatorische und antioxidative Effekte von Citicolin im Zusammenhang mit COVID-19. SARS-CoV-2-Infektionen gehen den Autoren zufolge mit neurologischen Manifestationen einher, die durch zytokinvermittelte Störung der Blut-Hirn-Schranke, Neuroinflammation und periphere Nervenschädigung oder durch direkten Neurotropismus entstehen. Die Arbeit ordnet Citicolin in die Suche nach neuen Wirkstoffen gegen SARS-CoV-2 ein.

Die Übersicht [70] enthält keine eigene klinische Prüfung an COVID-19-Patienten; die Autoren bezeichnen die Wirksamkeit umgesetzter Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2 als nicht ausreichend belegt. Offen bleibt eine kontrollierte Studie zu Citicolin bei COVID-19 mit messbaren Entzündungs- und Verlaufsendpunkten.

Gesamtbild

Über alle Gebiete hinweg tragen die großen randomisierten Akut-Schlaganfall-Studien vor allem die Aussagen zur Verträglichkeit: In [25] waren Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen zwischen Citicolin und Placebo ähnlich, in [54] wurde Citicolin als gut vertragen bezeichnet, in [53] traten keine Nebenwirkungen auf, und [30] ordnet die Substanz als nicht-xenobiotisch, sicher und gut verträglich ein. Zugleich steht die Wirksamkeit bei akutem

Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma am Anfang: In [2] zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Läsionsvolumenänderung, in [25] kein Unterschied beim primären Endpunkt (51 % vs. 52 %), und [61] verweist auf zwei große pivotale Studien ohne Nutzen. Demgegenüber steht die Meta-Analyse [14] mit einer höheren Rate an Unabhängigkeit (OR 1,56 unter Random-Effects) sowie die Augenstudien [7, 17, 18, 53, 63] mit Verbesserungen von Sehschärfe und VEP- beziehungsweise PERG-Parametern.

Die kognitive und psychiatrische Wirkung ist uneinheitlich: In [49] besserte Citicolin bei APOE-E4-Trägern die ADAS-Werte, in [54] die IDS-C-Werte, während der Gedächtniseffekt in [52] nur auf der alternativen Wortliste signifikant war und in [10] nur bei einem Teil der Probanden auftrat. Offene Fragen betreffen den Wirkmechanismus, den [61] als nicht adäquat beschrieben bezeichnet, den Übergang von den in [60] gemessenen Cholin- und Uridinspiegeln zu den klinischen Effekten sowie die Frage, ob in den Augenerkrankungen trophische oder neuroprotektive Wirkungen tragen. **Plausibel:** dass die wiederkehrenden Befunde an Netzhaut und Sehbahn ein prüfbarer, eigener Wirkbereich sind.

Methodik der Studienlage

Die kontrollierten Studien am Menschen umfassen randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Designs mit Behandlungsdauern von 6 Wochen bis 12 Monaten. Häufige Endpunkte sind funktionelle und kognitive Skalen (NIHSS, modifizierter Rankin-Score, Barthel-Index, TBI-Core-Battery), elektrophysiologische Parameter (VEP, PERG) und Bildgebung (DWI, Läsionsvolumen), selten biochemische Marker wie Cholin, Uridin und Cytidin [60]. Offen bleiben direkte Prüfungen des Wirkmechanismus und unabhängige Replikationen in den kleinen Populationen der Kognitions- und Augenstudien sowie kontrollierte Daten zu COVID-19 [70].

Zitierstärke und Anwendungsnähe fallen auseinander

Citicolin wird im Alltag vor allem als Mittel für Konzentration und Gedächtnis gehandelt. Die Zitierlisten erzählen eine andere Geschichte. Die meistzitierten Arbeiten des Feldes behandeln den akuten ischämischen Schlaganfall und das Schädel-Hirn-Trauma, also Notfallsituationen mit engem Zeitfenster. Die Augenheilkunde stellt einen zweiten, eigenständigen Strang. Die kognitive Forschung ist zwar zahlenmäßig das größte Anwendungsgebiet, ihre Arbeiten stehen in der Zitationsrangfolge aber hinter den Akutstudien. Wer aus der Schlaganfallliteratur auf die Wirkung bei gesunden oder leicht beeinträchtigten Erwachsenen schließt, überträgt Befunde zwischen Populationen, für die sie nicht erhoben wurden.

Der zweite Punkt betrifft die Endpunkte. Ein erheblicher Teil der Arbeiten misst Größen, die zwischen Stoffwechsel und Klinik liegen: Läsionsvolumen im MRT, retinale und kortikale Antworten, Hirnstromaktivität, Perfusion. Solche Werte können sich verändern, ohne dass sich der Verlauf der Erkrankung ändert. Umgekehrt kann ein funktioneller Endpunkt sich bessern, ohne dass ein Marker sich bewegt. Die 2016 erschienene Metaanalyse und die Übersichtsarbeit zu Cholin Supplementen arbeiten diese Trennung nicht weg.

VERMUTUNG:

Ein Teil der uneinheitlichen Befundlage erklärt sich daraus, dass verschiedene Arbeiten dieselbe Frage mit verschiedenen Messinstrumenten beantworten.

3. Wie belastbar die Forschung ist

Die kontrollierten Studien am Menschen verteilen sich ungleich. Kognition ist mit Abstand das häufigste Anwendungsgebiet, gefolgt von Sicherheit und Stoffwechsel. Danach folgen kleine Gruppen: Bewegungsapparat, antioxidative Fragestellungen, Herz-Kreislauf, Erschöpfung, Entzündung sowie einzelne Arbeiten zu Darm und Knochen. Die zitierstärksten Arbeiten gehören dagegen fast alle zur Schlaganfallforschung: die internationale multizentrische ICTUS-Studie, die Phase-III-Prüfung, die gepoolte Auswertung von Einzeldaten mehrerer Studien und die COBRIT-Studie zum Schädel-Hirn-Trauma. Ein zweiter Strang liegt in der Augenheilkunde, wo Arbeiten zu Glaukom und zu retinalen Ganglienzellen vorliegen. Die Beobachtungsstudien ergänzen dieses Bild um Übersichten zu Schlaganfall und anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Methodisch steht das Feld besser da, als die Heterogenität vermuten lässt. Es gibt randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studien, mehrere multizentrische Prüfungen, eine formale Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Arbeiten zum akuten ischämischen Schlaganfall und systematische Übersichten. Zugleich fällt auf, dass unter den meistzitierten Arbeiten des gesamten Feldes eine tierexperimentelle Untersuchung steht, nämlich eine Studie zur intrazerebralen Blutung an Mäusen. Präklinische Arbeiten stehen hier also gleichrangig neben klinischen. Auffällig ist weiter, dass die Autoren mehrerer Schlaganfallstudien die Einzeldaten zusammengelegt haben — ein Hinweis darauf, dass einzelne Prüfungen die Frage allein nicht entscheiden konnten. **Plausibel:** Die Streuung der Endpunkte erschwert die Zusammenfassung stärker als die Zahl der Studien. Zu klären bleibt, welche Endpunkte eine gemeinsame Auswertung überhaupt zulassen.

4. Was häufig behauptet wird — und was die Daten hergeben

AUSSAGE	STUDIENLAGE
Citicolin als Nootropikum für gesunde Erwachsene	Kontrollierte Studien zur Kognition existieren, überwiegend aber an klinischen Populationen: ältere Menschen, chronische Hirnleistungsstörungen, Zu
Akuter ischämischer Schlaganfall	Hier liegt die dichteste Evidenz: mehrere randomisierte, placebokontrollierte Studien, eine multizentrische Prüfung und eine formale Metaanalyse. Die

AUSSAGE	STUDIENLAGE
Glaukom und Netzhauterkrankungen	Eine placebokontrollierte Studie von 1999 berichtet verbesserte retinale und kortikale Antworten bei Glaukompatienten. Das sind elektrophysiologisch
Schädel-Hirn-Trauma	Die COBRIT-Studie prüfte funktionellen und kognitiven Status nach Schädel-Hirn-Trauma; ein gesondertes Papier beschreibt Design und Methodik. D.

5. Steckbrief: Molekül und Ladung

Citicolin (CDP-Cholin) sind kein Einzelmolekül, sondern ein **Gemisch** — es gibt keine Summenformel und keine feste Molekülmasse. Was sich beschreiben lässt, sind funktionelle Gruppen, Ladungsverhalten und Redox-Eigenschaften; genau darum geht es im nächsten Abschnitt.

6. Ladung, Elektronen, Radikale

Zu Ladung, Kationenaustausch oder Elektronenübertragung von Citicolin (Cytidin-5'-diphosphocholin, CDP-Cholin) geben die vorliegenden Belege nichts her⁵⁶²⁴. Beschrieben wird ein anderer Vorgang: Citicolin sei ein Vorläufer für die Synthese von Phosphatidylcholin, eines Membranbestandteils, der bei zerebraler Ischämie zu freien Fettsäuren und freien Radikalen abgebaut wird⁸²⁸. Citicolin könne den ischämischen Schaden im ZNS mindern, indem es Zellmembranen stabilisiert und die Bildung freier Radikale verringert⁵⁶²⁴. Vermutung: Diese Sätze stehen als Hintergrundannahmen in den Einleitungen der Arbeiten und nicht als dort geprüfte Wirkaussage.

Am Menschen beobachtete Radikalvorgänge erscheinen nur mittelbar: Der Stoffwechsel von Arachidonsäure durch Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen gilt als bedeutende Quelle reaktiver Sauerstoffspezies²⁶, und bei Ischämie wird Phosphatidylcholin zu freien Fettsäuren abgebaut, aus denen freie Radikale entstehen, die den ischämischen Schaden verstärken²⁷. Tierstudien legen nahe, dass Citicolin Membranen schützt, indem es die Resynthese von Phospholipiden beschleunigt, die Freisetzung freier Fettsäuren unterdrückt und die Radikalbildung senkt²⁸. Radikalfänger-Strategien wurden bei Tieren und am Menschen mit widersprüchlichen Ergebnissen geprüft²⁵. Zu prüfen wäre, ob sich Redoxmarker unter Citicolin am Menschen direkt messen lassen.

7. Wechselwirkungen mit anderen Stoffen

Mit welchen anderen Stoffen der Plattform dieser Stoff in Studien am Menschen und Übersichtsarbeiten **gemeinsam** untersucht oder besprochen wird — Kombination, Vergleich oder gemeinsamer Wirkweg. Die Zahl nennt Arbeiten, in denen beide vorkommen.

STOFF	GEMEINSAME ARBEITEN	DAVON KONTROLLIERT AM MENSCHEN
Kognitive Verhaltenstherapie bei Insomnie (CBT-I)	44	26
Kunsttherapie	21	12
Chronische Entzündung	12	2
Stress, Cortisol und Entzündung	9	1
Hochintensives Intervalltraining (HIIT)	8	5
Palmitoylethanolamid (PEA)	6	4
Akupunktur	4	4
Adaptogene	3	0
Coenzym Q10	3	1
Ginkgo biloba	3	2

Beschrieben sind vor allem Kombinationen mit anderen Stoffen. In einer kontrollierten Studie am Menschen erhielten Glaukompatienten über 3 Monate Vitamin C, DHA, Citicolin oder DHA plus Citicolin; nur die Gruppe mit DHA+Citicolin zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des MD (p = 0.006, von -0.1041 ± 0.2471 auf 0.1383 ± 0.2544 dB/Monat) und der VFI-Steigung^{29 29}. Eine weitere Beobachtung am Menschen prüfte eine feste Kombination aus Citicolin 500 mg, Homotaurin 50 mg und Vitamin E 12 mg bei primärem Offenwinkelglaukom im milden Stadium³¹. In einer kontrollierten Studie von 2020 wurde Citicolin oral, intravenös oder in Kombination verabreicht und mit Placebo oder Standardtherapie verglichen²³.

Beobachtungen am Menschen nennen Citicolin zudem neben NMDA- und AMPA-Rezeptorantagonisten, Clomethiazol, Antioxidanzien, Stickstoffmonoxid und Immunregulatoren als Teil historischer Forschung³⁰. Zu Aufnahme, CYP-Enzymen oder Bindung beschreiben die Belegsätze nichts. Citicolin wird als Kombination aus Cytidin und Cholin beschrieben und als Nahrungsergänzung vermarktet³². Zu prüfen wäre, ob die Kombinationsbefunde am Menschen auf Citicolin allein zurückgehen und wie sich die gleichzeitige Gabe mit anderen Stoffen auf Aufnahme und Abbau auswirkt.

8. Überdosierung, Verträglichkeit, Grenzen

Citicolin wurde in kontrollierten Studien am Menschen wiederholt als verträglich beschrieben. Die Sicherheitsvariablen unterschieden sich in der ICTUS-Studie nicht von Placebo ¹, ebenso war die Verträglichkeit nach oraler Gabe innerhalb von 24 Stunden nach Schlaganfallbeginn vergleichbar mit Placebo ³. Auch bei Langzeitgabe zur Vorbeugung eines kognitiven Abbaus nach Schlaganfall wurde die Sicherheit ausdrücklich miterfasst ¹².

Zu Überdosierung, Toxizität und Obergrenzen sagen die Belege nichts; eine dosisfindende Prüfung steht aus. Die berichteten unerwünschten Wirkungen blieben gering: 10,5 % unter Citicolin und 10,9 % in der Kontrollgruppe brachen die Behandlung ab, 4 Personen (2,3 %) hatten Nebenwirkungen ohne Abbruch ¹². Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei je 4 Patienten pro Gruppe auf ²¹. Andere Studien fanden keine Unterschiede bei Nebenwirkungen ³³ und keine Abbrüche wegen Nebenwirkungen ¹³; Citicolin war gut vertragen, die Adhärenz hoch ³⁴. Gegenanzeigen nennt keiner der Belegsätze. Welche Personen von einer Behandlung auszuschließen wären, bleibt zu klären.

9. Die belastbarsten Arbeiten

Geordnet nach Aussagekraft, nicht nach Bekanntheit. Die vollständige Auswertung umfasst deutlich mehr Arbeiten; hier stehen die tragfähigsten.

Kontrollierte Studien am Menschen

- ¹ Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) (2012)
- ² Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators (2000)
- ³ Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials (2002)
- ⁴ Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT) (2012)
- ⁵ A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients (2001)
- ⁶ A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke (1999)
- ⁷ Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma (1999)
- ⁸ Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly (2005)
- ⁹ Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain ... (1999)
- ¹⁰ Citicoline improves verbal memory in aging (1996)
- ¹¹ The citicoline brain injury treatment (COBRIT) trial: design and methods (2009)
- ¹² Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment (2013)
- ¹³ A randomized, placebo-controlled trial of citicoline add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence (2007)
- ¹⁴ Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials (2016)
- ¹⁵ Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results (1995)
- ¹⁶ A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for bipolar and unipolar depression and methamphetamine dependence (2012)
- ¹⁷ Can Treatment With Citicoline Eyedrops Reduce Progression in Glaucoma? The Results of a Randomized Placebo-controlled Clinical Trial (2020)
- ¹⁸ Effectiveness of the addition of citicoline to patching in the treatment of amblyopia around visual maturity: a randomized controlled trial (2014)
- Effectiveness of acupuncture for vascular cognitive impairment no dementia: a randomized controlled trial (2019)
- ¹⁹ Citicoline in Ophthalmological Neurodegenerative Disease: A Comprehensive Review (2021)
- ²⁰ Neuroenhancement and neuroprotection by oral solution citicoline in non-arteritic ischemic optic neuropathy as a model of neurodegeneration: A ... (2019)
- ²¹ Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study (2006)
- ²² Citicoline and Memory Function in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial (2021)
- ²³ Citicoline for treating people with acute ischemic stroke (2020)

10. Resümee

Am Menschen liegt eine breite kontrollierte Basis vor: randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien, mehrere multizentrische Prüfungen sowie eine formale Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Arbeiten zum akuten ischämischen Schlaganfall. Die Ergebnisse der Akutmedizin zeigen bislang keinen Unterschied: In [25] wiesen 51 % unter Placebo und 52 % unter Citicolin nach 90 Tagen eine NIHSS-Änderung ≥ 7 Punkte auf, in [48] ergaben die sekundären Analysen keine Gruppenunterschiede. Zwei große pivotale klinische Studien ergaben laut [61] keinen Nutzen bei ischämischem Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma, während die neuroprotektive Aktivität in präklinischen Modellen von Hirnischämie und Trauma wiederholt gezeigt wurde.

PLAUSIBEL Die Streuung der Endpunkte erschwert die Zusammenfassung stärker als die Zahl der Studien; bildgebende, elektrophysiologische und neuropsychologische Größen sind nicht austauschbar. Positive Befunde am Menschen stammen bislang aus kleinen Populationen: [54] mit 60 Erwachsenen, [52] mit 44 ambulanten Patienten, [49] mit 30 Alzheimer-Patienten, bei denen Citicolin die ADAS-Werte von APOE-E4-Trägern verbesserte. **Vermutung:** Sucht man den Nutzen nicht in der Akutmedizin, sondern in definierten Untergruppen wie APOE-E4-Trägern, milder Demenz oder Patienten mit Suchterkrankung, könnte die Endpunktwahl über den Ausgang künftiger Prüfungen entscheiden.

Offen bleibt nach [61] eine klinische Prüfung, die den als nicht adäquat beschriebenen Wirkmechanismus direkt adressiert: ob neben den schnellen Abbauprodukten auch das intakte Molekül oder phosphorylierte Zwischenprodukte wie Cytidinmonophosphat und Phosphocholin wirksam sind. Nach der jahrzehntelangen klinischen Verwendung ist zudem die Frage nach Dosis, Verabreichungsweg und Patientenselektion nicht abgeschlossen [27]. Zu klären bleibt schließlich, welche Endpunkte eine gemeinsame Auswertung überhaupt zulassen und welche Population eine Prüfung mit einheitlichem Endpunkt tragen könnte.

11. Was offen ist

- **Endpunkte:** Welche funktionellen Endpunkte müssten gewählt werden, damit sich Markerbefunde und Krankheitsverlauf überhaupt auseinanderhalten lassen?
- **Übertragbarkeit:** Lässt sich aus den Akutstudien zum Schlaganfall etwas über kognitive Leistungen bei nicht akut erkrankten Erwachsenen ableiten?
- **Langzeitverlauf:** Die Arbeit von 2013 zur vaskulären kognitiven Störung nach Schlaganfall ist im Titel vorsichtig formuliert. Welche kontrollierte Studie prüft eine längere Behandlungsdauer?

12. Abzweige

Themen, Wirkwege und Ketten, in denen dieser Stoff vorkommt — für alle, die über den Stoff hinausschauen wollen.

- Wechselwirkungsnetz

Häufige Fragen

Was messen die Studien zu Citicolin eigentlich?

Sehr Unterschiedliches. Ein Teil erhebt bildgebende und elektrophysiologische Größen wie Läsionsvolumen im diffusionsgewichteten MRT, retinale und kortikale Antworten oder Hirnstromaktivität. Ein anderer Teil erhebt neuropsychologische Tests und Skalen für funktionellen Status. Beide Ebenen sind getrennt zu lesen: Ein Marker ist kein Verlaufsmaß, ein Testwert kein Alltagsnutzen.

Für welche Anwendungsgebiete ist die Datenlage am breitesten?

Für den akuten ischämischen Schlaganfall, gemessen an Zitierstärke und Studienform, und für die Kognition, gemessen an der Zahl kontrollierter Arbeiten. Sicherheit ist das zweithäufigste Anwendungsgebiet der kontrollierten Studien. Daneben stehen kleinere Felder wie Stoffwechsel, Bewegungsapparat, Herz-Kreislauf und Erschöpfung, teils mit nur einzelnen Arbeiten.

Wie ist die Sicherheit untersucht?

Sicherheit ist ein eigenes, häufig bearbeitetes Anwendungsgebiet der kontrollierten Forschung. Die Prüfungen erfolgten überwiegend im Rahmen klinischer Studien an Patienten, also an kranken und nicht an gesunden Personen. Aussagen zur Verträglichkeit bei langfristiger Einnahme durch Gesunde lassen sich daraus nur eingeschränkt ableiten.

Quellen

- 1 Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial)
Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E et al. · 2012
- 2 Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators
Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L et al. · 2000
- 3 Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials
Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, López S et al. · 2002
- 4 Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT)
Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, Novack TA, Friedewald WT, Hesdorffer DC et al. · 2012
- 5 A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients
Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE, Citicoline Stroke Study Group · 2001
- 6 A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke
Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE · 1999
- 7 Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma
Parisi V, Manni G, Colacino G, Buccì MG · 1999
- 8 Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly
Fioravanti M, Yanagi M · 2005
- 9 Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion
Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, Pérez P, Laredo M, Fernández-Novoa L et al. · 1999
- 10 Citicoline improves verbal memory in aging
Spiers PA, Myers D, Hochanadel GS, Lieberman HR, Wurtman RJ · 1996
- 11 The citicoline brain injury treatment (COBRIT) trial: design and methods
Zafonte R, Friedewald WT, Lee SM, Levin B, Diaz-Arrastia R, Ansel B et al. · 2009
- 12 Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment
Alvarez-Sabín J, Ortega G, Jacas C, Santamarina E, Maisterra O, Ribo M et al. · 2013
- 13 A randomized, placebo-controlled trial of citicoline add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence
Brown ES, Gorman AR, Hynan LS · 2007
- 14 Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials
Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Martínez-Vila E, Ríos J et al. · 2016
- 15 Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results
Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, Bolzani R, Porciatti V · 1995
- 16 A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for bipolar and unipolar depression and methamphetamine dependence
Brown ES, Gabrielson B · 2012
- 17 Can Treatment With Citicoline Eyedrops Reduce Progression in Glaucoma? The Results of a Randomized Placebo-controlled Clinical Trial
Rossetti L, Iester M, Tranchina L, Ottobelli L, Coco G, Calcatelli E et al. · 2020
- 18 Effectiveness of the addition of citicoline to patching in the treatment of amblyopia around visual maturity: a randomized controlled trial
Pawar PV, Mumbare SS, Patil MS, Ramakrishnan S · 2014
- 19 Citicoline in Ophthalmological Neurodegenerative Disease: A Comprehensive Review
Oddone F, Rossetti L, Parravano M, Sbardella D, Coletta M, Ziccardi L et al. · 2021
- 20 Neuroenhancement and neuroprotection by oral solution citicoline in non-arteritic ischemic optic neuropathy as a model of neurodegeneration: A randomized pilot study
Parisi V, Barbano L, Di Renzo A, Coppola G, Ziccardi L · 2019
- 21 Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study
Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Rubio F, Lozano R, Dávalos A, Castillo J et al. · 2006
- 22 Citicoline and Memory Function in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial
Nakazaki E, Mah E, Sanoshy K, Citrolo D, Watanabe F · 2021
- 23 Citicoline for treating people with acute ischemic stroke
Martí-Carvajal AJ, Vaili C, Martí-Amarista CE, Solà I, Martí-Fàbregas J, Bonfill Cosp X · 2020
- 24 Citicoline (cytidine-5'-diphosphocholine; CDP-choline) is a naturally occurring nucleotide derivative that may reduce cen...
· 2002
- 25 Furthermore, other therapeutic targets such as free radical scavenger strategies and the anti-inflammatory neuroprotecti...
· 2015
- 26 Arachidonic acid metabolism by cyclooxygenases/lipoxygenases is a significant source of reactive oxygen species....
· 2005
- 27 During ischemia, phosphatidylcholine is broken down into free fatty acids, which in turn are used to generate free radic...
· 2010
- 28 Citicoline (cytidine-5'-diphosphocholine or CDP-choline) is a precursor essential for the synthesis of phosphatidylcholi...
· 2009
- 29 Patients with glaucoma were randomized to one of four groups and treated for 3 months with vitamin C, DHA, citicoline, o...
· 2022
- 30 Results of historical research trials involving N-methyl-d-aspartate and α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propiona...
· 2017
- 31 The aim of the present study was to evaluate the effects of supplementation with a fixed combination of citicoline 500 m...
· 2020
- 32 Citicoline is a pharmaceutical product constituted by the combination of 2 natural molecules (cytidine and choline) and ...
· 2023
- 33 No between-group differences in mood symptoms or side effects were observed. Conclusions Citicoline was well tole...
· 2015
- 34 Both treatments were well tolerated and adherence during the study was high. Conclusions Cit-B12 ameliorated both...
· 2020

International Health Research

Forschung, eingeordnet. Jede Aussage führt zur Originalarbeit; die Entscheidung im Einzelfall trifft die behandelnde Person.
ih-research.com/wissen/citicolin/ · Stand 2026-10-15