



Farmaci e supplementi nutrizionali

Gingko Biloba: tra mito e realtà

Luc P. De Vreese

Programma Aziendale Demenze, ASL Modena

24 2014
OTTOBRE

Aula Congressi
Arcispedale S. Anna
Cona - Ferrara



CONVEGNO
LA
“TERAPIA MULTIFATTORIALE”
NEL DETERIORAMENTO
COGNITIVO DELL’ANZIANO:
QUALI EVIDENZE ?

Pianta della famiglia **ginkgoaceae** (*Yin Kuo*, "albicocca d'argento") **dioica**, una γυμνόσπερμα (*baiguo*, seme nudo) con foglie a **ventaglio** (*baiguoye*, biloba), raggiunge altezze di **30-50 m**
Comparsa 250 milioni di anni fa nel sud-est della Cina e nel **Giappone**
Formidabile capacità di **adattamento** alle mutazioni climatiche (fino a -34°C) longevi anche di **1000 anni**



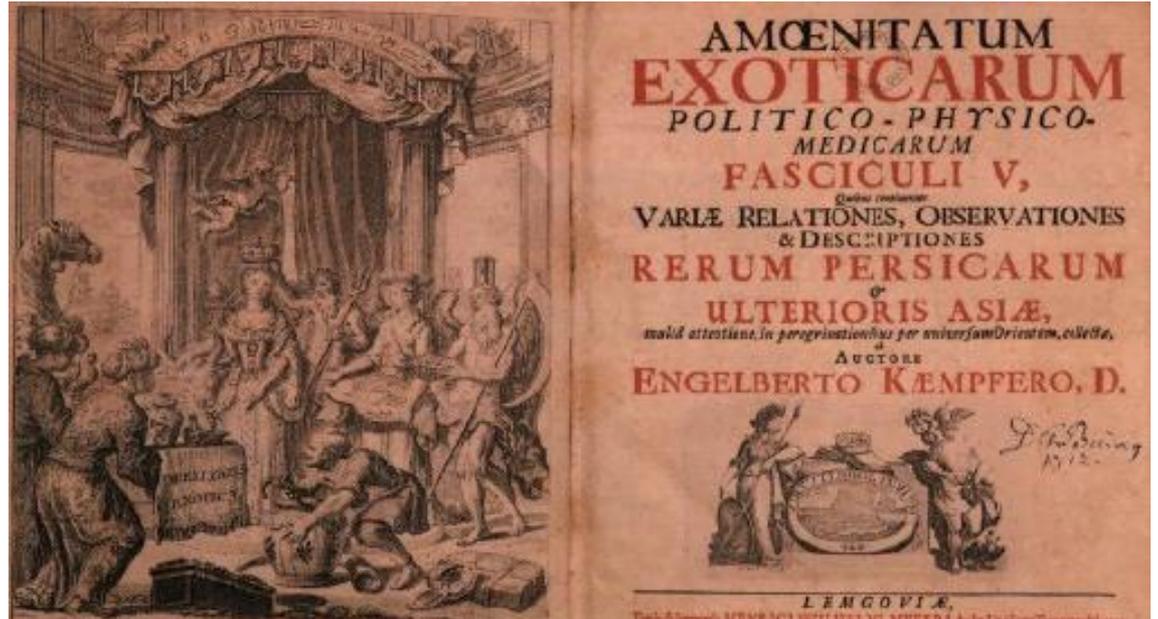
Ginkgo biloba L. «Fossil Tree»

Alcuni esemplari sono sopravvissuti alla bomba atomica di Hiroshima (ad alte temperature secerne resina che ne ritarda la combustione)

Medicina Tradizionale Cinese e Giapponese

- In Cina si usano sia i **semi** che **foglie** (2800 aa. A.C)
- Ai **semi** con dosi giornaliere intermedie (**4,5 -9 gr**) si attribuisce azione sui *Tan/Catarri* (**asma, tosse, leucorrea**) e sui liquidi (azione **anti-diuretica, incontinenza o pollachiuria**)
- Alle **foglie** a dosi giornaliere di 4,5-9 gr si attribuisce effetti sempre sui *Tan* (**tosse, asma**) e anche come trattamento della **dislipidemia**
- A dosaggi massimi (**10,5 g** giornalieri) le foglie trattano **asma e dispnee**





Engelbert Kaempfer 1651-1716

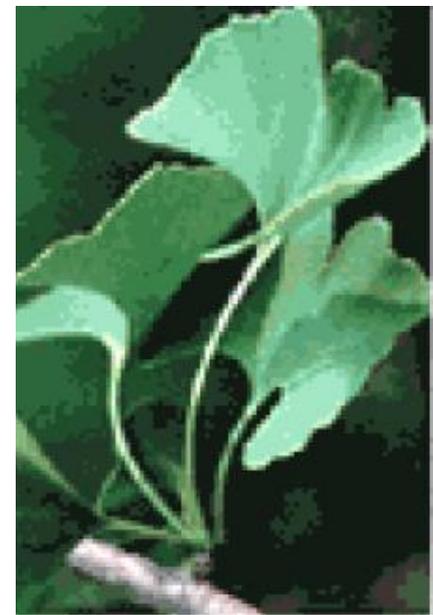
- Il botanico tedesco lo vide per la prima volta in **Nagasaki** nel **1691**
- Lo descrisse nel suo trattato come una «**delizia per il palato**» e come un aiuto per la **salute** e la **longevità**.
- Egli fece giungere una pianta nell'orto botanico di **Utrecht**

Ginkgo Biloba e il concetto di fitocomplesso

- Ginkgo Biloba è composto da **vari principi attivi** che danno vita ad azioni che non sono proprie di nessun dei singoli costituenti
- Si tratta quindi di una **sinergia di azione** che è difficilmente prevedibile sulla base delle singole molecole
- Studi di **fitofarmacocinetica** e **farmacodinamica** hanno dimostrato tale sinergia di azione

Composizione chimica delle foglie

- **Aminoacidi**
 - Ac. 6 idrossichinurenico (metabolito del Tpf)
- **Flavonoidi**
 - Mono- di- e tri glicosidi e esteri dell'ac. cumarico
 - Eterosidi: Quercetina, Kempferolo, Isoramnetina
- **Bioflavonoidi non glicosidici**
 - Gruppo dell'Amentoflavone, Bilobetina, (Iso)ginkgetolo, Sciadopitisina
- **Proantocianidine**
 - **Terpenoidi**
 - Sesquiterpeni (Bilobalide)
 - **Diterpeni**
 - Ginkgolidi A,B,C, J e M
 - **Triterpeni**
 - Bilobabone
- **Altri costituenti**
 - Ac. Benzoico
 - Ac. Ginkgolico
 - Poliprenoli
 - glucosio
 - a peptide



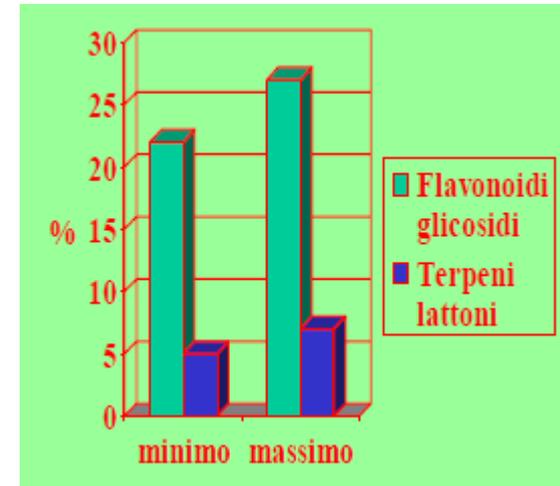
Composizione chimica dei semi

(frazione lipidica del guscio)

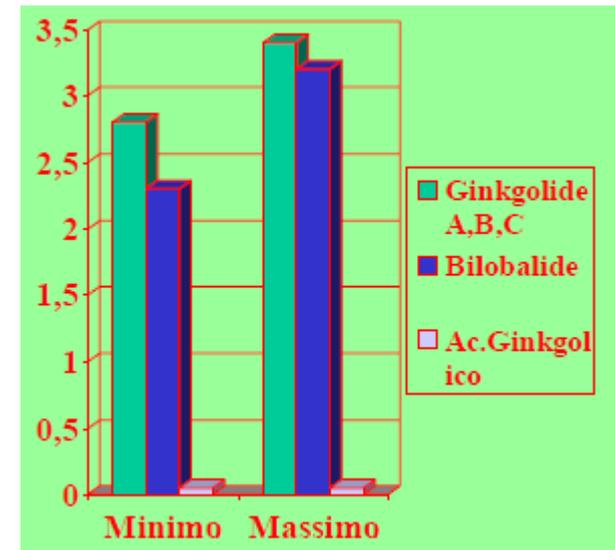


- Potenti allergeni
 - Acidi ginkgolici (Ac. 6-alchilsalicilici)
 - Alchifenoli (cardanoli, i cardoli, ecc.)
- Neurotossine
 - 4-O-metilpiridossina

- La Commissione E in Germania ha verificato l'azione farmacologica e ha anche standardizzato l'estratto idroacetone delle foglie (in 20 tappe)

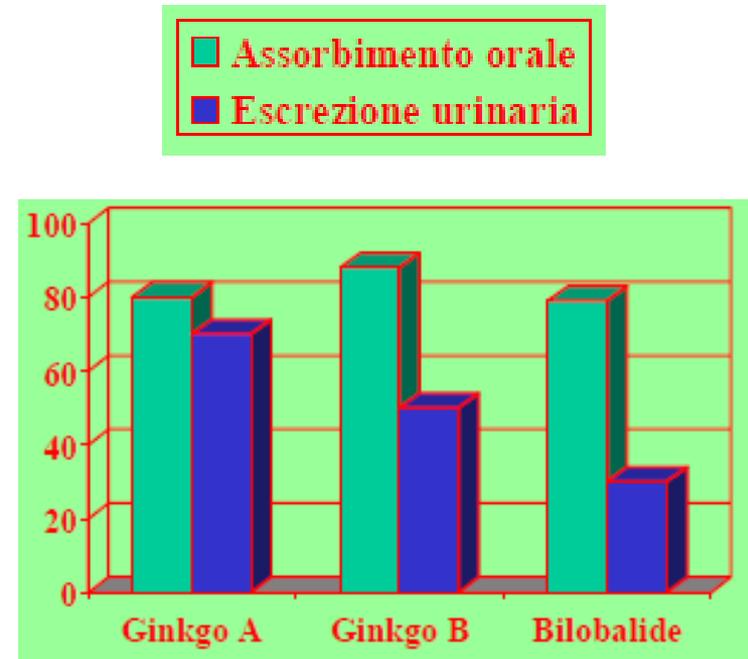


- I preparati attualmente in uso medico (EGb 761 e LI 1370) contengono circa il 24%-27% di eterosidi flavonoidi e non meno di 6% di sostanze terpeniche. Ac. Ginkgolico deve essere < 5 ppm



Farmacocinetica

- Dopo somm.ne *per os* di 120mg di EGb761, l'assorbimento di Ginkgo A,B e Bilobalide è dell'80%, 88% e 79%
- Il cibo lo rallenta di poco diminuendolo in parte: 16,5-33,3 ng/mL vs. 11,5-21,1 ng/mL
- L'emi-vita di eliminazione è risultata compresa fra 9,5 e 10,6 ore per Ginkgo B e fra 3,2 e 4,5 ore per Ginkgo A e Bilobalide
- Escrezione urinaria di Ginkgo A, B e Bilobalide è del 70%,50% e del 30%, rispettivamente



Attività farmacologiche

- I risultati di numerosi studi farmacologici, *in vitro* o su animali, hanno rilevato una **pluralità** di azioni che rendono complesso il tratteggio di un profilo farmacologico sintetico
- L'azione polivalente di GB può essere definita come **un'azione vaso- tessuto- e neuro-protettiva** con effetti **periferici e centrali**

Azione vaso- e tessuto-protettiva

- Effetto **rilassante** sui vasi sanguigni in condizione di spasmo
- Protezione contro la **permeabilità capillare**
- Attività **antiaggregante piastrinica** (anti-PAF) e **antitrombotica**
- Proprietà **antiedematose e antiischemiche e antiaritmiche post-ischemiche** (cardioprotettive)

Efficacia di GB in ambito

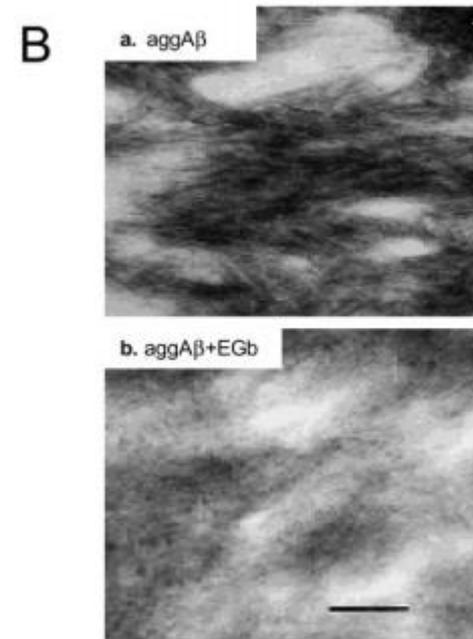
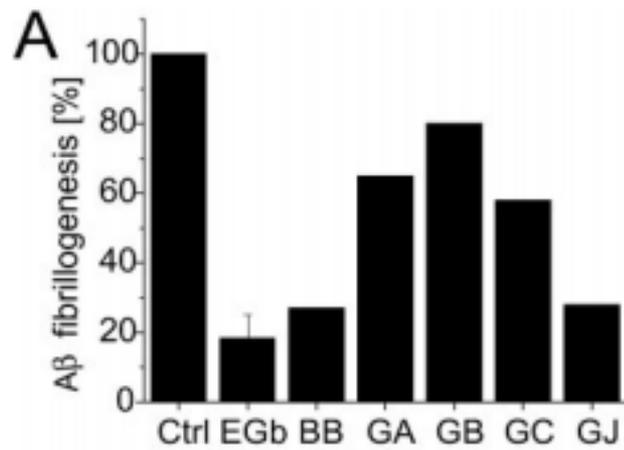
- Oncologico
 - attività anticlastogenica in corso di terapia con I131
- Vascolare
 - *claudicatio intermittens*, ulcere varicose
- Pneumologico
 - Asma allergie E.F.
- Oto-rino-laringoiatrico
 - tinnito, vertigini

Azione neuro-protettiva

- Incremento del rilascio di **catecolamine**
- Inibizione del *reuptake* delle **amine biogene**
- Attività antiradicalica di $O_2^{\bullet-}$ (anione superossido) facilitando la vasodilatazione cerebrale dell'**EDRF/NO** mediante una **guanilato ciclasi** solubile presente nella muscolatura liscia
- Attività antiradicalica di OH^{\bullet} (radicali idrossilici) e di perossidi lipidi (malondialdeide) facilitando la sintesi di **prostaciclina** (PGI_2), prostaglandina con maggiore attività rilassante e antitrombotica

Inhibition of amyloid- β aggregation and caspase-3 activation by the *Ginkgo biloba* extract EGb761

Yuan Luo^{*†}, Julie V. Smith^{*}, Vijaykumar Paramasivam^{*}, Adam Burdick^{*}, Kenneth J. Curry^{*}, Justin P. Buford^{‡§}, Ikhlas Khan[¶], William J. Netzer[¶], Huaxi Xu^{¶**}, and Peter Butko[‡]



In the cells, EGb761 significantly attenuated mitochondrion-initiated **apoptosis** and decreased the activity of **caspase 3**, a key enzyme in the apoptosis cell-signaling cascade. These results suggest that (i) neuronal damage in AD might be due to two factors: a direct **A β toxicity** and the **apoptosis** initiated by the mitochondria

(ii) multiple cellular and molecular neuroprotective mechanisms, including attenuation of apoptosis and direct inhibition of A β aggregation, underlie the **neuroprotective effects** of EGb761.

Uso di EGB 761 in ambito psicogeriatrico

Invecchiamento cognitivo

Demenza

Demenza Alzheimer

Prevenzione primaria

Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study

- Studio randomizzato, PBO controllato, in doppio cieco, multicentrico in 3.072 soggetti +75enni cognitivamente **normali** ($n = 2.587$) o **MCI** ($n = 482$)
- I soggetti sono stati randomizzati a ricevere 240 mg/die di EGb 761 o PBO per una media di **6,1 anni**.
- L'esito **principale** era **demenza incidente o DA**; esito **secondario** la **velocità del declino cognitivo età-correlata**

DeKosky ST. et al. *JAMA*. 2008 November 19; 300(19): 2253–2262.

Snitz BE. et al. *JAMA*. 2009 December 23; 302(24): 2663–2670.

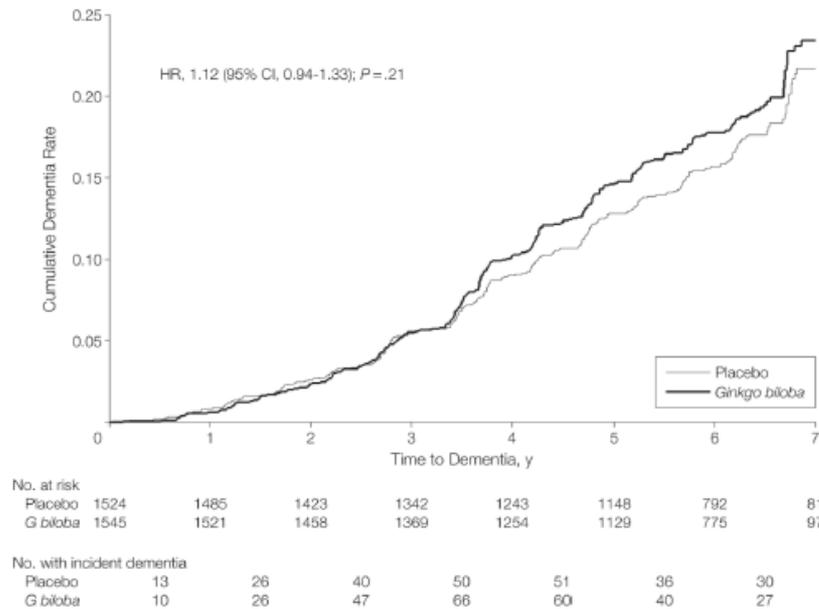
Results—Annual rates of decline in *z* scores did not differ between *G biloba* and placebo groups in any domains, including memory (0.043; 95% confidence interval [CI], 0.034-0.051 vs 0.041; 95% CI, 0.032-0.050), attention (0.043; 95% CI, 0.037-0.050 vs 0.048; 95% CI, 0.041-0.054), visuospatial abilities (0.107; 95% CI, 0.097-0.117 vs 0.118; 95% CI, 0.108-0.128), language (0.045; 95% CI, 0.037-0.054 vs 0.041; 95% CI, 0.033-0.048), and executive functions (0.092; 95% CI, 0.086-0.099 vs 0.089; 95% CI, 0.082-0.096). For the 3MSE and ADAS-Cog, rates of change varied by baseline cognitive status (mild cognitive impairment), but there were no differences in rates of change between treatment groups (for 3MSE, $P=.71$; for ADAS-Cog, $P=.97$). There was no significant effect modification of treatment on rate of decline by age, sex, race, education, *APOE*E4* allele, or baseline mild cognitive impairment ($P>.05$).

Conclusion—Compared with placebo, the use of *G biloba*, 120 mg twice daily, did not result in less cognitive decline in older adults with normal cognition or with mild cognitive impairment.

In sum, we find no evidence that *G biloba* slows the rate of cognitive decline in older adults. These findings are consistent with previous smaller studies examining prevention of decline³³ and facilitation of cognitive performance³² and with the 2009 Cochrane review of *G biloba* for dementia and cognitive impairment.³⁶

The overall dementia rate was 3.3 per 100 person-years in participants assigned to *G biloba* and 2.9 per 100 person-years in the placebo group. The hazard ratio (HR) for *G biloba* compared with placebo for all-cause dementia was 1.12 (95% CI, 0.94–1.33; $P=.21$) and for AD, 1.16 (95% CI, 0.97–1.39; $P=.11$). *G biloba* also had no effect on the rate of progression to dementia in participants with MCI (HR, 1.13; 95% CI, 0.85–1.50; $P=.39$).

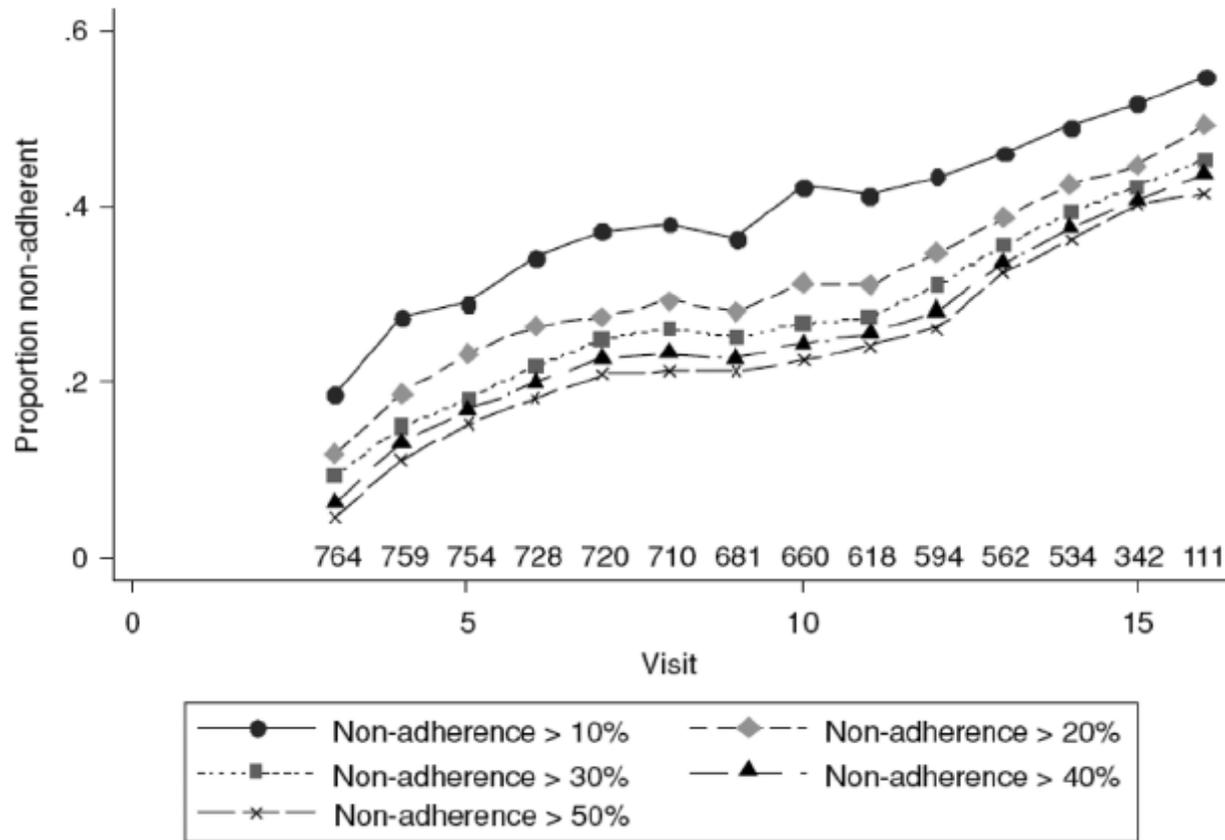
Conclusions—In this study, *G biloba* at 120 mg twice a day was not effective in reducing either the overall incidence rate of dementia or AD incidence in elderly individuals with normal cognition or those with MCI.



GEM study: *drawback-1*

- Una popolazione insolitamente sana e stabile dal punto di vista cognitivo:
 - Incidenza di demenza era sorprendentemente bassa (al di sotto dell'1% nel primo anno rispetto al 4% secondi i dati epidemiologici americani)
 - VaD: HR= 0.36 [0,13-1,00; $P = 0.05$]
 - Un declino cognitivo molto lento in quei partecipanti che non hanno sviluppato la demenza

GEM study: *drawback-2*



- L'adesione è stata valutata solo attraverso una conta pillola ogni sei mesi, senza misure di sostegno d'aderenza tra queste visite.

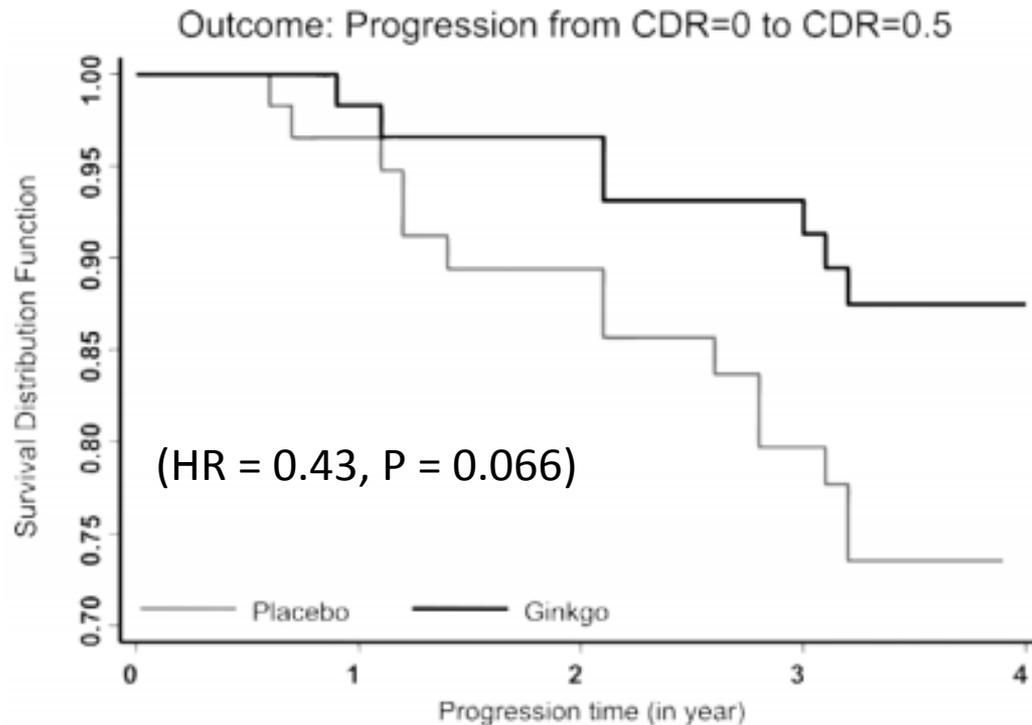
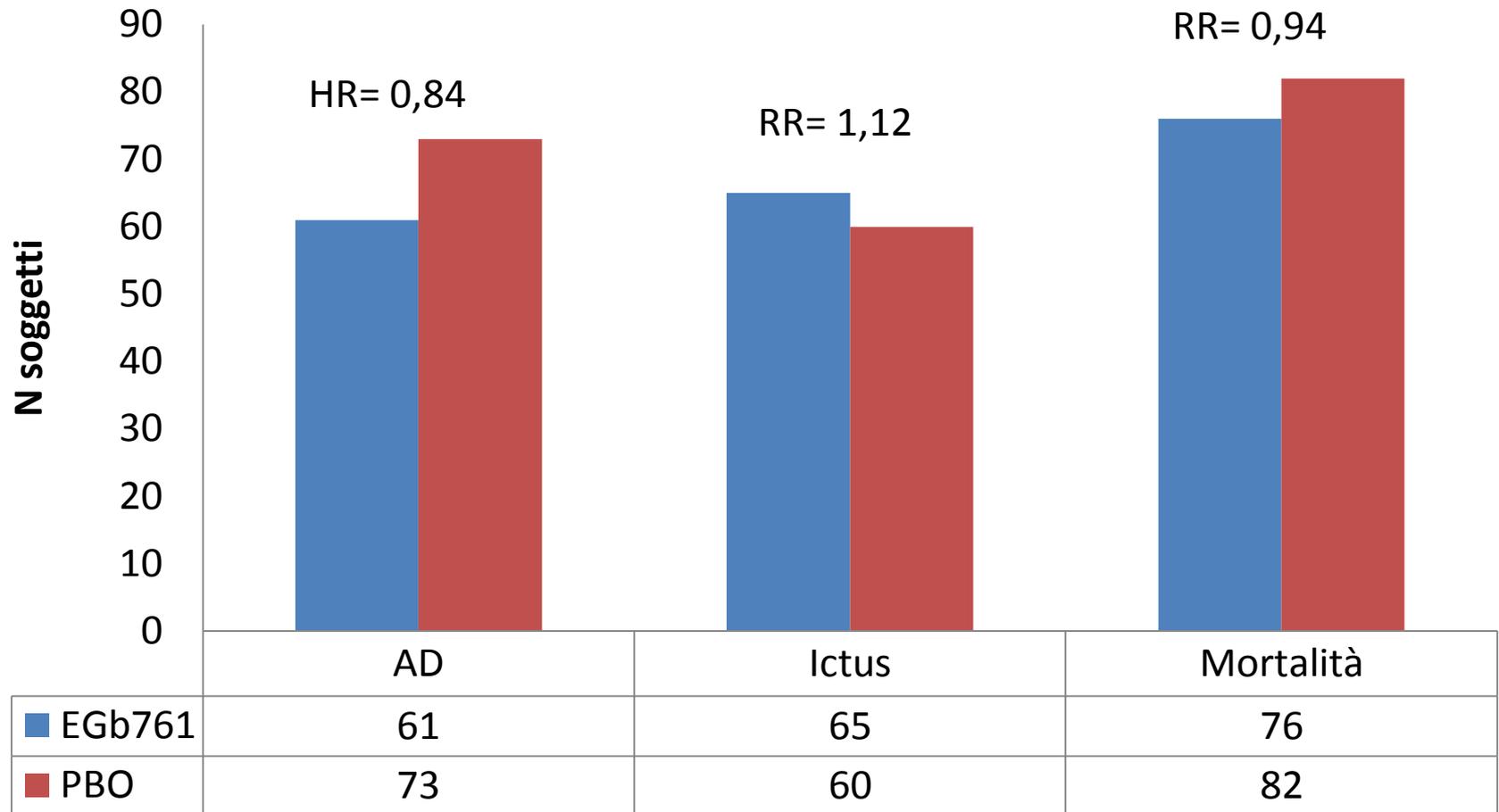


Figure 2.
Kaplan-Meier survival curves for Ginkgo biloba extract and placebo groups

However, only 65% of patients took more than 80% of the dosage, and a statistical significant difference in favor of the extract was identified (HR 0.33, P < 0.05) when a re-analysis took adherence into account

We enrolled and randomly allocated 2854 participants, of whom 1406 received at least one dose of Egb 761 (240mg/die) and 1414 received at least one dose of placebo.



GuidAge study

- Questo studio differiva da lo studio GEM in quanto vi era una collaborazione tra MMG e i *memory clinic* per cui l'aderenza raggiunge il 93% per l'analisi ITT
- L'incidenza di AD inferiore rispetto ai dati epidemiologici deriva da un errore statistica di tipo II:
 - Era stato calcolato per raggiungere un poter dell'80% di rilevare una differenza assoluta di 3,8% nell'incidenza di AD (10,4% vs.13,8%), ma gli tassi di AD incidenti osservati sono stati solo il 5,2% nel gruppo PBO e del 4,3% nel gruppo EGb 761 ($p= 0.31$).
 - I tassi d'incidenza di AD differivano tra i due gruppi nell'analisi pre-definita dopo 4 anni di trattamento (EGb 761:1,6% vs. PBO 3,0%, $p = 0,03$)

Uso di EGB 761 in ambito psicogeriatrico

Mild Cognitive Impairment

Prevenzione secondaria

Grass-Kapanke B. et al. Effects of *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 in very mild cognitive impairment (vMCI). *Neuroscience & Medicine* 2011; 2:48–56.

- RCT multicentrico di 12 settimane con 296 pazienti con decadimento cognitivo molto lieve definito come:
 - Declino cognitivo prevalentemente soggettivo per più di tre mesi;
 - Almeno una DS sotto la media in:
 - Due prove della *Wechsler Memory Scale*
 - Tre prove del *Vienna Test System*;
 - *Mini-Mental State Examination* > 23
 - Attività quotidiane intatte (ADL)
- EGb 761: 240 mg/die o PBO

Grass-Kapanke B. et al. Effects of *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 R in very mild cognitive impairment (vMCI). *Neuroscience & Medicine* 2011; 2:48–56.

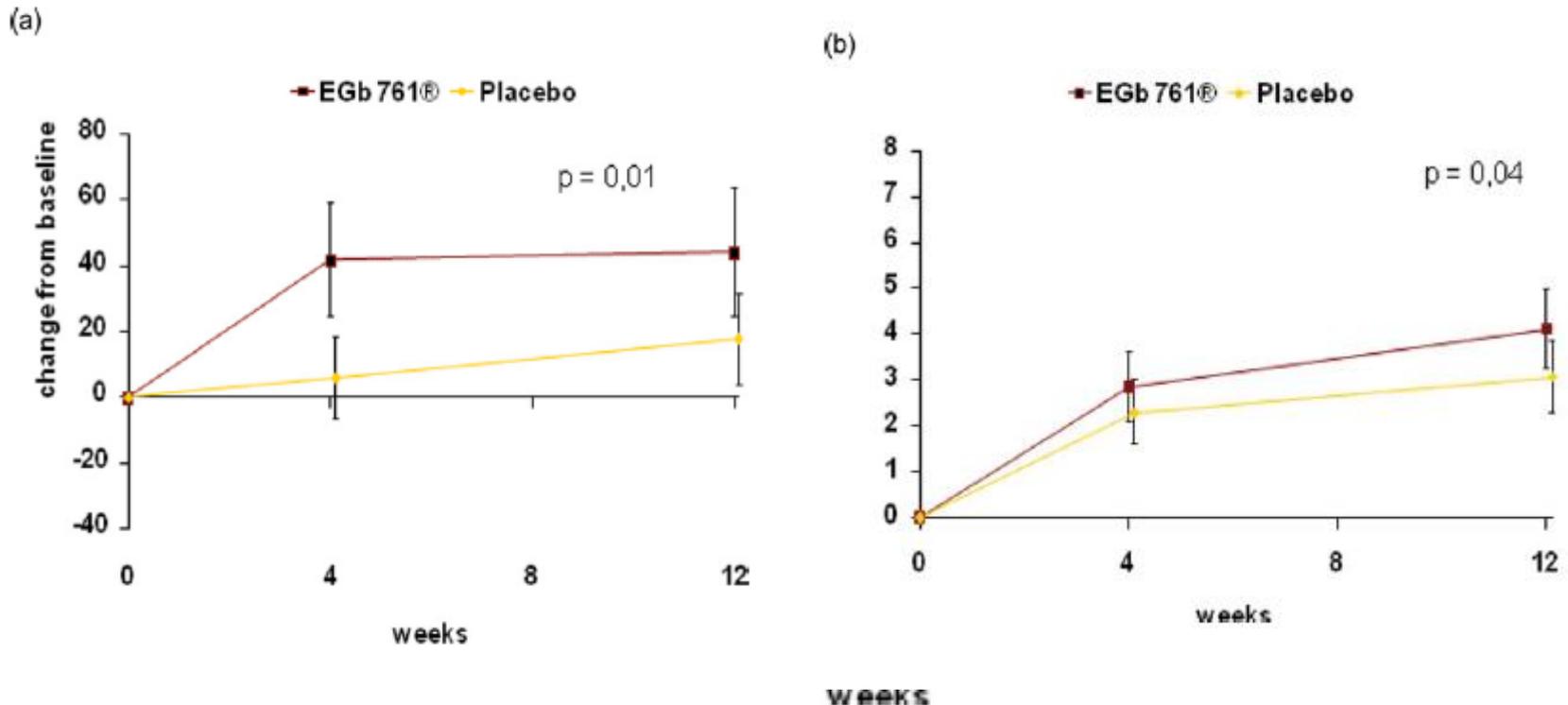
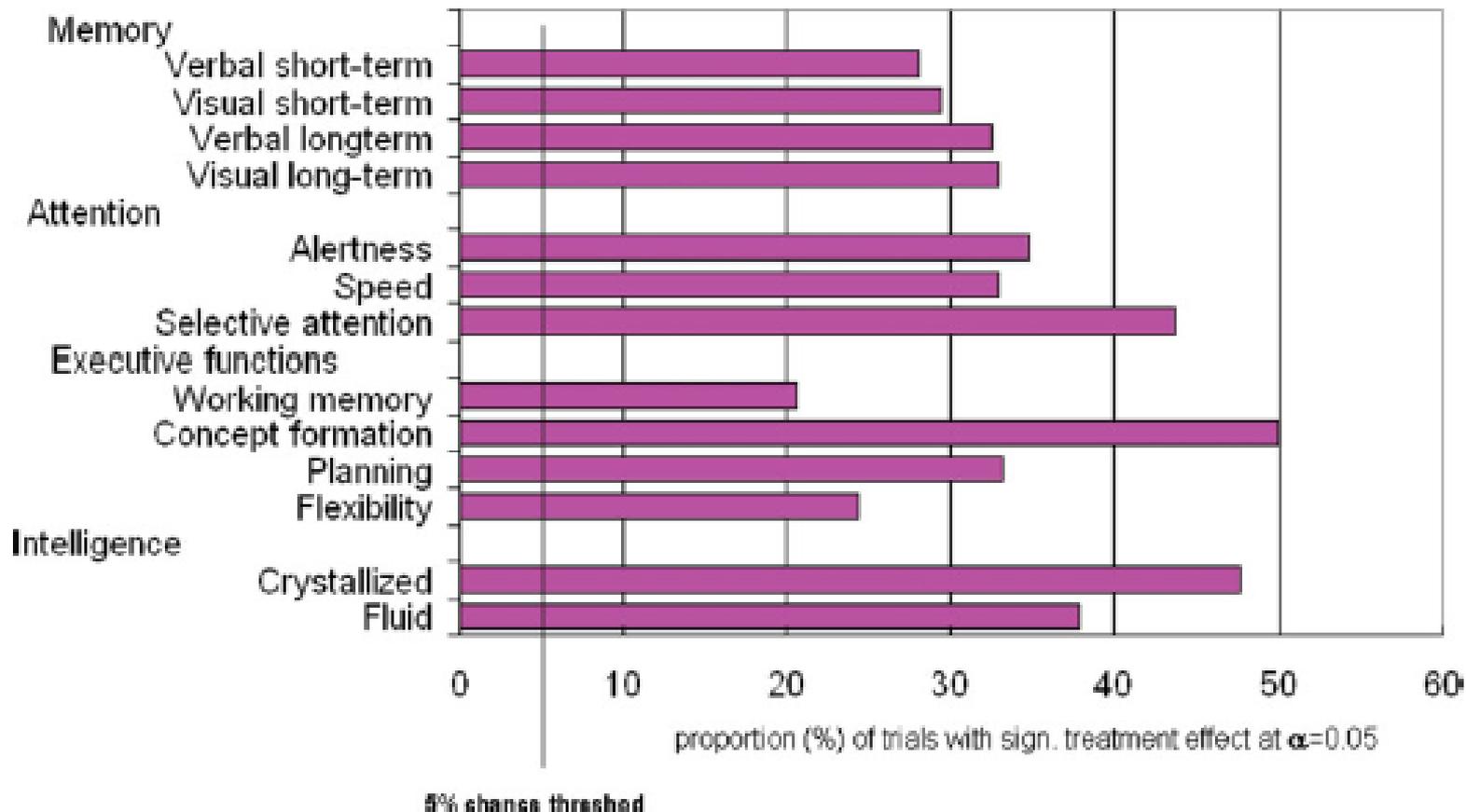


Figure 2. Change from baseline in Vienna test system sustained attention score (ALS) (a) and WMS III Faces I test (b) for *Ginkgo biloba* EGb 761 or placebo. Reproduced with permission from Grass-Kapanke *et al.*, 2011.

Kaschel R. *Human Psychopharmacology* 2009;24: 345–370.

- Il profilo neuropsicologico di GB è stata valutata in un'analisi dei dati provenienti da 29 RCT PBO-controllati
- I dati sono stati estratti da tutti gli studi che hanno riportato i risultati a delle prove neuropsicologiche dopo almeno 4 sett. di trattamento
- Sono stati identificati 209 confronti GB vs. PBO in 4 diversi domini cognitivi



Il 20%-50% dei confronti GB vs. PBO hanno mostrato una superiorità a favore di GB

Uso di EGB 761 in ambito psicogeriatrico

Demenza

Demenza Alzheimer

Prevenzione secondaria

Evidenza

Classe di evidenza

Azione

Non vi è sufficiente
evidenza
dell'efficacia degli
estratti di ginkgo
biloba nella AD.

I-II

Gli estratti di EGb761
non devono essere
considerati per il
trattamento della AD
(opzione pratica).



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia

Birks J & Grimley Evans J

**Cochrane Database of Systematic Reviews,
2009**

- A subgroup analysis including only patients diagnosed with Alzheimer's disease (925 patients from nine trials) also showed no consistent pattern of any benefit associated with Ginkgo biloba.

Hindawi Publishing Corporation
Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine
Volume 2013, Article ID 915691, 11 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/915691>

Review Article

A Systematic Review and Meta-Analysis of *Ginkgo biloba* in Neuropsychiatric Disorders: From Ancient Tradition to Modern-Day Medicine

**Natascia Brondino,¹ Annalisa De Silvestri,² Simona Re,¹ Niccolò Lanati,³ Pia Thiemann,⁴
Anna Verna,¹ Enzo Emanuele,¹ and Pierluigi Politi¹**

Herrschaft et al. [42]	2012	240 mg/day	Randomized placebo controlled, 24 weeks	Placebo	Antihypertensive, antithrombotic drug	SKT, NPI, AD CGI, ADL, QOL	Improvement with active treatment
Ihl et al. [43]	2011	240 mg/day	Randomized placebo controlled, 24 weeks	Placebo	Antihypertensive, antithrombotic drug	SKT, NPI, AD CGI, ADL, QOL	Significant improvement with active treatment
Napryeyenko and Borzenko [44]	2007	240 mg/day	Randomized placebo controlled, 22 weeks	Placebo	Antihypertensive, antithrombotic drug	SKT, NPI, ADL	Significant improvement
Schneider et al. [45]	2005	120 or 240 mg/day	Randomized placebo controlled, 26 weeks	Placebo		ADAS-cog	Improvement
van Dongen et al. [46]	2003	160 or 240 mg/day	Randomized placebo controlled, 24 weeks	Placebo		SKT, CGI, NAI-NAA	No differences between Gb and placebo
Le Bars et al. [47]	1997	120 mg/day	Randomized placebo controlled, 52 weeks	Placebo		ADAS-Cog, GERRI, CGIC	Significant improvement in ADAS-cog and GERRI
Maurer et al. [48]	1997	240 mg/day	Randomized placebo controlled, 12 weeks	Placebo		SKT, ADAS-cog, CGI	Significant improvement in SKT
Kanowski et al. [49]	1996	240 mg/day	Randomized placebo controlled, 24 weeks	Placebo		SKT, CGI, NBA	Significant improvement

- (a) Random sequence generation
- (b) Allocation concealment
- (c) Blinding of patients and personnel
- (d) Blinding of outcome assessments
- (e) Incomplete outcome data
- (f) Selective reporting
- (g) Other bias



«add on» oppure GB



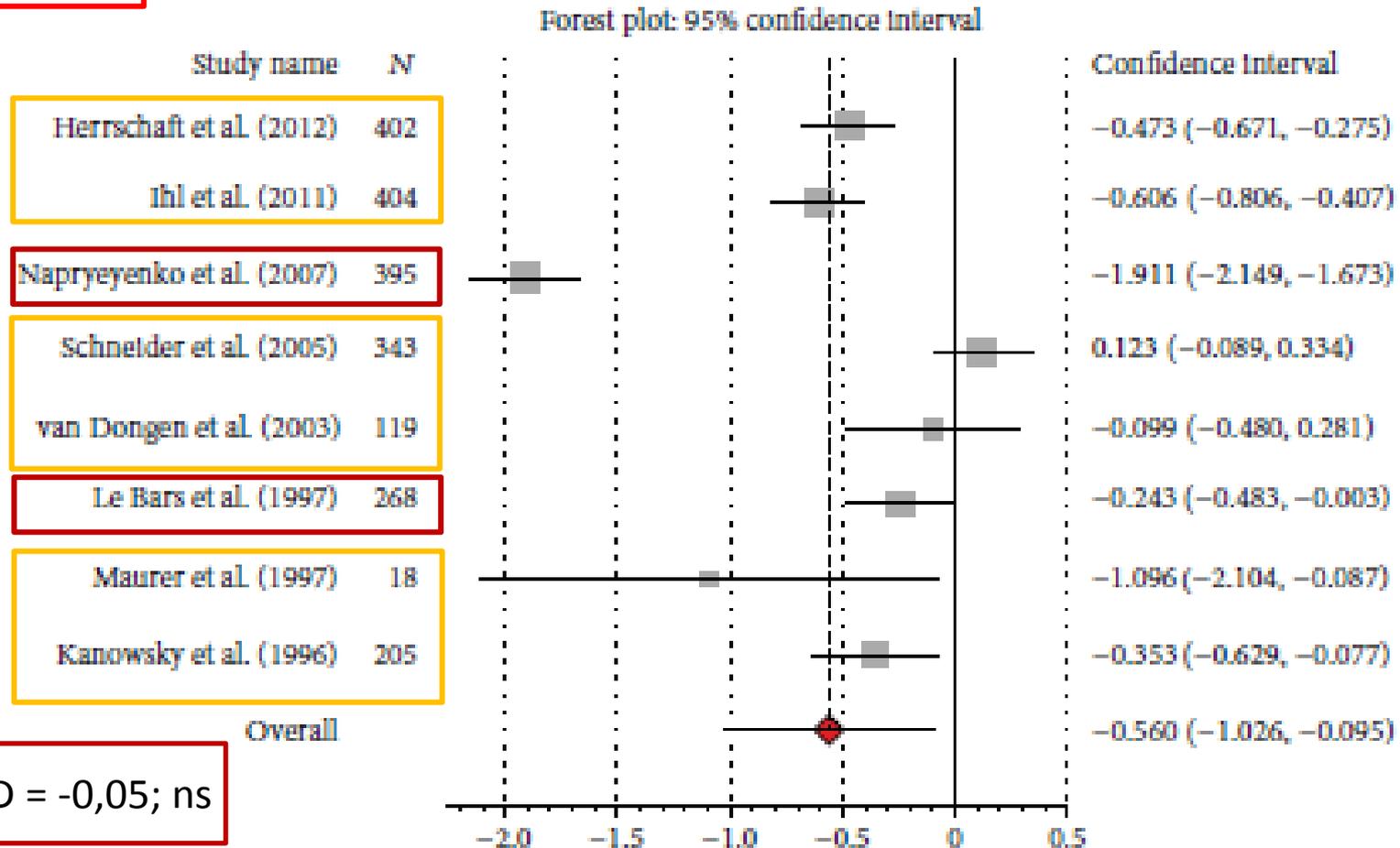
GB vs. PBO

(a) (b) (c) (d) (e) (f) (g)

Herrschaft et al. (2012)	+	+	+	+	+	+	+
Ihl et al. (2011)	+	+	+	+	+	+	+
Kampman et al. (2003)	+		+	+	+	+	
Kanowski et al. (1996)	+	+	+	+			
Le Bars et al. (1997)	+		+	+	+		
Maurer et al. (1997)	+	+	+	+	+		
Mazza et al. (2006)	+	+	+	+	+		
Napryeyenko and Borzenko (2007)	+	+	+	+	+	+	+
Salehi et al. (2010)	+	+	+	+	+	+	
Schneider et al. (2005)	+	+	+	+		+	
Van Dongen et al. (2003)	+	+	+	+	+	+	
Woelk et al. (2007)	+	+	+	+	+	+	
Yancheva et al. (2009)	+	+	+	+	+	+	+

Cognitività: ADAS-Cog/ *Syndrome Kurtz Test*

$I^2=96,1\%$

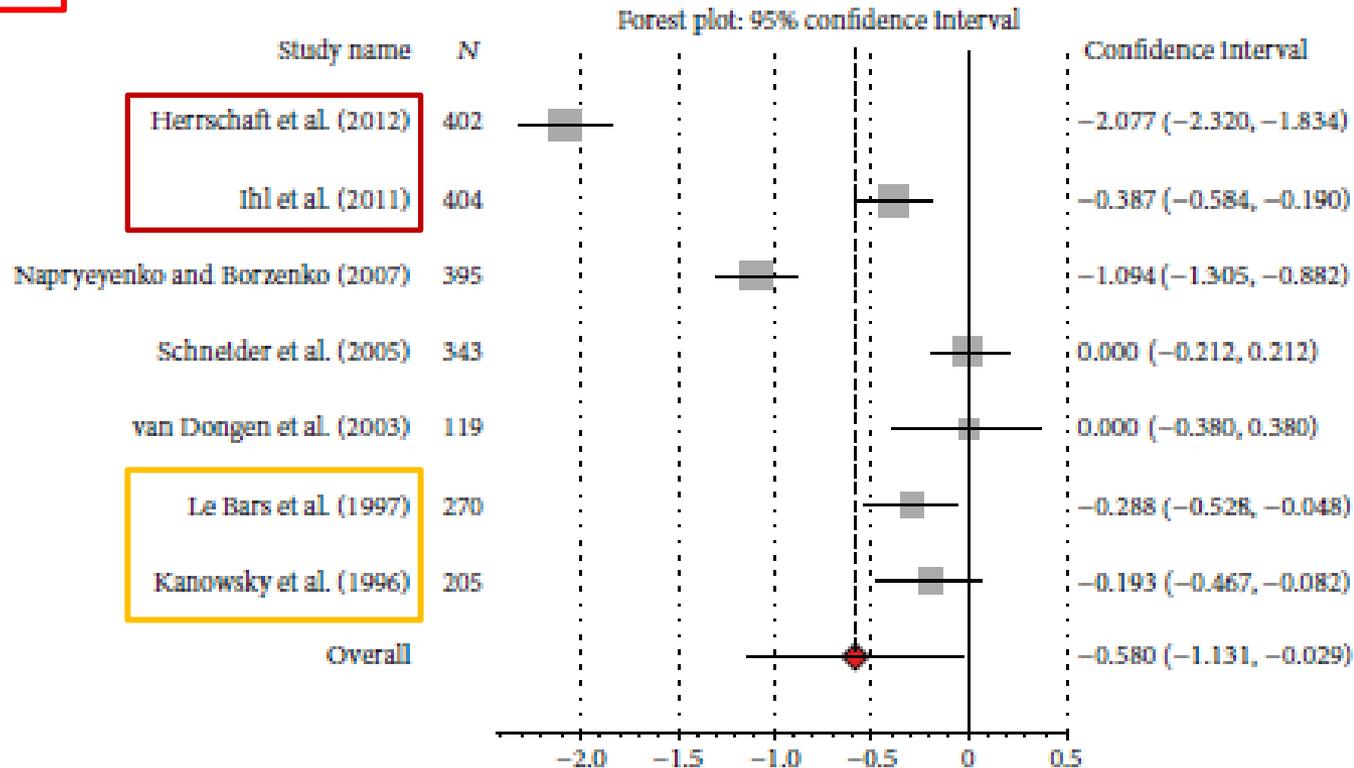


SMD = -0,05; ns

SMD = -0,72; $p=0,001$

Stato funzionale: ADL-IS, GERRI, GBS-ADL, NAA, e NAB

$I^2=98\%$



SMD = -1,06; $p=0,001$; ; $I^2=99\%$

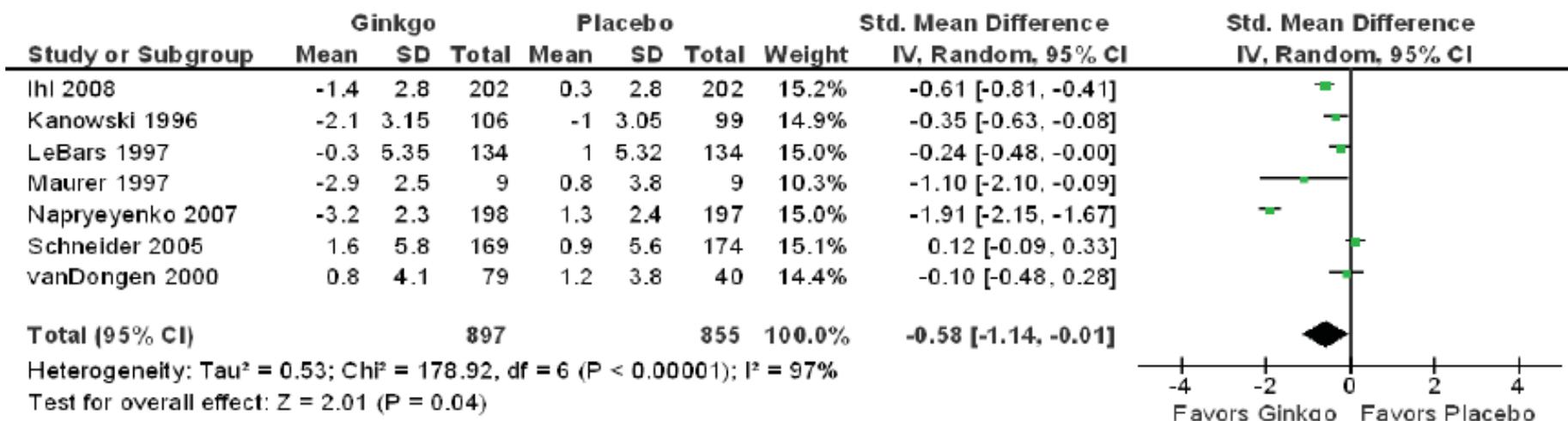
SMD = -0,04; *ns*; ; $I^2=72\%$

RESEARCH ARTICLE

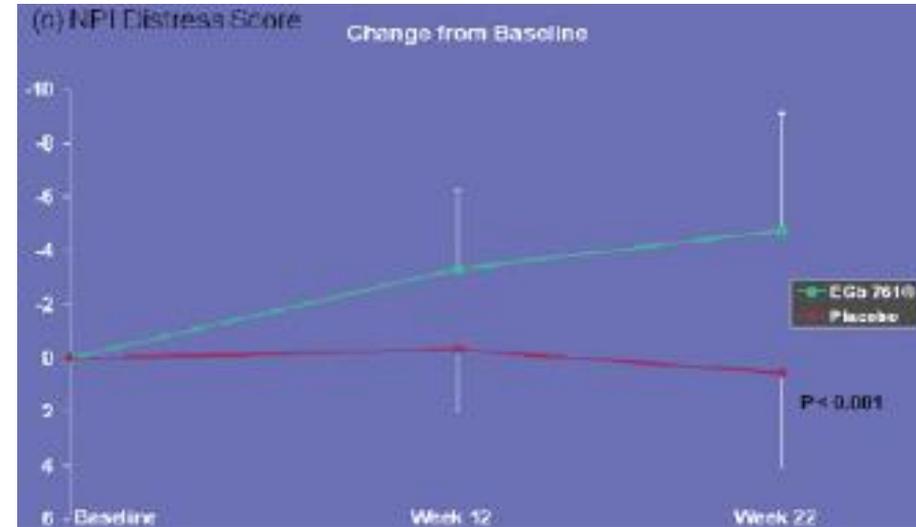
Open Access

Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis

Stefan Weinmann^{1*}, Stephanie Roll¹, Christoph Schwarzbach², Christoph Vauth², Stefan N Willich¹



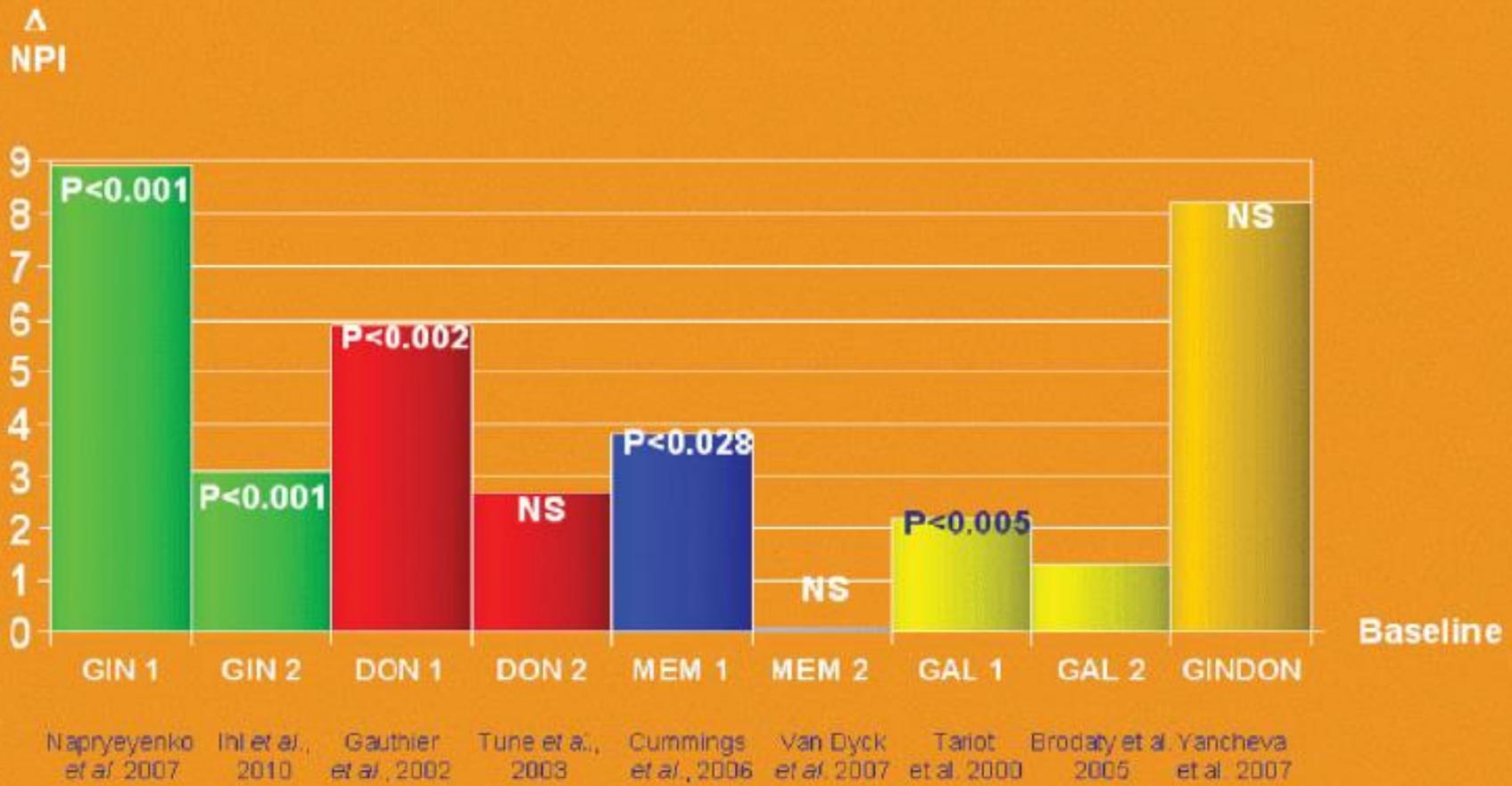
BPSD?



A 22-week multicenter trial in 400 outpatients aged ≥ 50 years with mild-to-moderate dementia (AD, MIX, VaD) and with a total NPI score >5

Napryeyenko O, Borzenko I. for the GINDEM-NP Study Group.

Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007;57: 4–11.



Uso di EGB 761 vs. Donepezil in ambito psicogeriatrico

Demenza Alzheimer

Prevenzione secondaria

Mazza M. et al. *Eur J Neurol* 2006 Sep;13(9):981-5

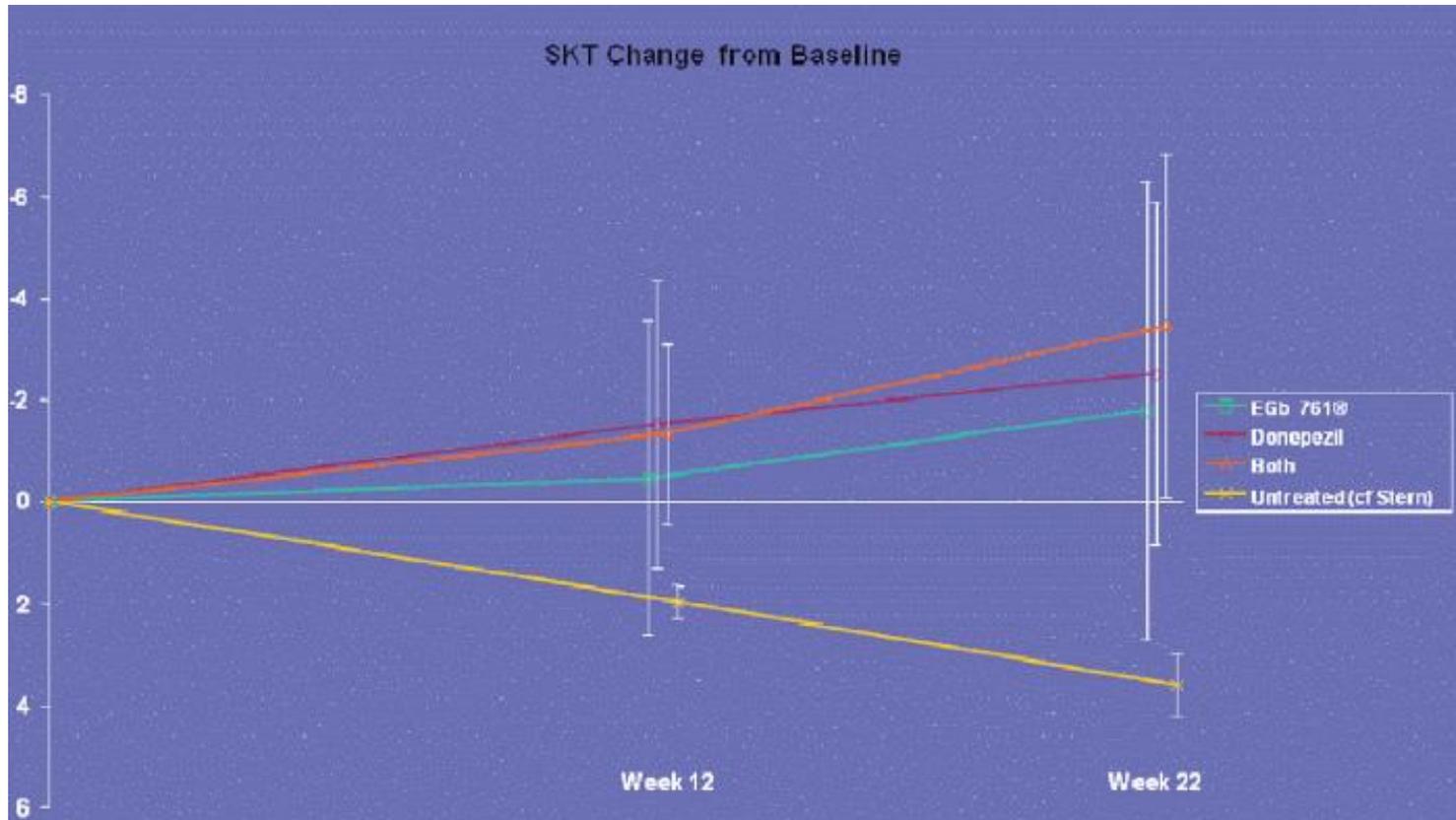
- RCT di 24 settimane, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco.
- I pazienti di età compresa tra 50-80 anni, con DA da lieve a moderata, sono stati assegnati in uno dei tre trattamenti: Ginkgo biloba (dose di **160** mg al giorno), donepezil (**5** mg dose giornaliera), o placebo.
- Il grado di gravità della demenza è stata valutata con il test *Syndrom Kurtz Test* e il *Mini-Mental State Examination*. *Clinical Global Impression* punteggio è stato registrato per valutare il cambiamento delle condizioni dei pazienti e l'efficacia terapeutica dei farmaci testati
- Nessuna evidenza di differenze statisticamente significative nella efficacia di trattamento di EGb 761 e donepezil

Uso di EGB 761 «add on» in ambito psicogeriatrico

Demenza Alzheimer

Prevenzione secondaria

Yancheva S. et al. *Aging & Mental Health* 2009;13:183–190



At week 22, there were no significant differences between the three treatment groups for any of the outcome measures. In terms of absolute values, improvements with EGb 761 or donepezil were in the same range as the improvements with the combination, though the latter usually showed the biggest numerical (albeit not significant) improvements.



Contents lists available at ScienceDirect

Phytomedicine

journal homepage: www.elsevier.de/phyted

Effects of *Ginkgo biloba* supplementation in Alzheimer's disease patients receiving cholinesterase inhibitors: Data from the ICTUS study



Marco Canevelli^{a,b,*,1}, Nawal Adali^{b,c,1}, Eirini Kelaiditi^b, Christelle Cantet^{b,d,e}, Pierre-Jean Ousset^b, Matteo Cesari^{b,d,e}, ICTUS/DSA Group²

	Mean differences (follow-up – baseline)	Mean difference of modifications between the two groups	
		Unadjusted	Adjusted
MMSE 12 months			
ChEIs	-1.44 ± 0.12	$+1.86 \pm 0.67$ $p = 0.006$	$+1.91 \pm 0.67$ $p = 0.005$
ChEIs + Gb	$+0.42 \pm 0.66$		

Quali certezze attuali?

- GBE è un fitofarmaco sicuro e ben tollerato ma va prescritto dietro stretto controllo medico

Interazioni farmacologiche

- GB inibitore competitivo degli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 del citocromo P450
 - Omeprazolo
 - Antipsicotici di 2° generazione

Principali vie di eliminazione degli AP di II° generazione

Citocromo P450

Farmaco	1A2	2D6	2C19	3A4	Altri sistemi principali
Clozapina	++			++	UDP-glucoroniltransferasi
Olanzapina	++	+	+		
Risperidone		++		++	
Quetiapina		+		++	

+ = MINORE; ++ = RILEVANTE

Interazioni farmacologiche

- GB inibitore competitivo degli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 del citocromo P450
- GB e SSRI: ipertono serotonergico
 - Ramassamy C, et al. Prevention by Ginkgo biloba extract (EGb 761) and trolox C of the decrease in synaptosomal dopamine or serotonin uptake following incubation. *Biochem Pharmacol* 1992;44:2395-401.
- GB e 4-O-metilpiridossina
 - Granger AS. Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures. *Age Ageing* 2001;30:523-5.
- GB e incremento funzionalità cellule β delle isole di Langerhans
 - Kudolo GB. The effect of 3-month ingestion of Ginkgo biloba extract on pancreatic beta-cell function in response to glucose loading in normal glucose tolerant individuals. *J Clin Pharmacol* 2000;40:647-54.

GB e emorragia (intracranica)

- Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996; 46:1775-6.
- Gilbert GJ. Ginkgo biloba. *Neurology* 1997; 48:1137. Letter.
- Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba. *Lancet* 1998; 352:36. Letter.
- Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *N Engl J Med* 1997; 336:1108. Letter.
- Benjamin J, et al. A case of cerebral haemorrhage - can Ginkgo biloba be implicated? *Postgrad Med J* 2001; 77:112-3.

GB e emorragia (intracranica)

- Negli RCT con Egb 671 nessun caso riportato
- Nei case report GB di origine e qualità sconosciuta o assieme ad altri integratori
 - Ernst E, et al. Does ginkgo biloba increase the risk of bleeding? A systematic review of case reports. *Perfusion* 2005, 18:52-56.
 - Gaus W, Westendorf J, Diebow R, Kieser M: Identification of adverse drug reactions by evaluation of a prescription database, demonstrated for “risk of bleeding”. *Methods Inf Med* 2005, 44:697-703.
- EGb 761 non altera l’assetto coagulativo né potenzia gli effetti degli anticoagulanti né antiaggreganti piastrinici
 - Bone KM: Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? *Mol Nutr Food Res* 2008, 52:764-771.

***Ginkgo biloba* extract EGb 761[®] in the context of current developments in the diagnosis and treatment of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease: a research perspective**

Nicola T. Lautenschlager,^{1,2} Ralf Ihl³ and Walter E. Müller⁴

¹*Academic Unit for Psychiatry of Old Age, St. Vincent's Health, Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne, Australia*

²*School of Psychiatry & Clinical Neurosciences and Western Australian Centre for Health & Ageing, University of Western Australia, Perth, Australia*

³*Department of Geriatric Psychiatry, Alexian Hospital, Krefeld, Germany*

⁴*Department of Pharmacology, Biocenter, Goethe-University, Frankfurt, Germany*

There is enough promising data, both pre-clinical and clinical, to consider future research into EGb 761[®] and cognitive impairment in old age as a worthwhile activity.

Review Article

Oxidative Stress in Alzheimer's Disease: Why Did Antioxidant Therapy Fail?

Torbjörn Persson,¹ Bogdan O. Popescu,^{2,3} and Angel Cedazo-Minguez¹

Since oxidative stress is part of normal aging, a key question is to define whether interventions towards boosting the general antioxidant capacity of the brain should be used as general preventive approaches against neurodegeneration. This question is similar for other neuroprotective strategies, such as growth factor enhancement. However, such strategies are potent enough to stop progressive neurodegenerative disorders as AD is questionable. This is probably true for all the treatments targeting a single feature of the disease.

Since AD is such a heterogeneous disorder, multimodal or combinatory strategies (including antioxidant therapy) should be explored.

http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/

Search:

[Advanced Search](#)

NATURAL MEDICINES 
COMPREHENSIVE DATABASE

Unbiased, Scientific Clinical Information on Complementary, Alternative, and Integrative Therapies

[References](#) | [Brand Names](#) | [Patient Education Handout](#)

GINKGO
(Also Known As: *Ginkgo biloba*)

Get complete, unbiased, scientific information on GINKGO, including Safety Ratings, Effectiveness Ratings, Interaction Ratings, Lists of Ingredients and Adverse Reactions... all from *Natural Medicines Comprehensive Database*

Home
Search ▶
Browse ▶
Continuing Education ▶
Clinical Mgmt. Series
About the Database

88.106 referenze!!

Grazie per l'attenzione