

# Ginkgo in der Mikro- und Makrozirkulation, bei peripheren und zentralen Durchblutungsstörungen

Günter Siegel

## Zusammenfassung

In dieser zusammenfassenden Darstellung wird anhand von Literaturarbeiten und eigener klinischer Studien gezeigt, dass Ginkgo biloba (EGb 761) sowohl die periphere und zentrale Makrozirkulation als auch nachfolgend die Mikrozirkulation verbessert. Nach Heiss und Zeiler (5) erhöht Ginkgo biloba die globale und regionale Hirndurchblutung (Hemisphärendurchblutung) im Mittel um 8,4 Prozent, gemessen mit der  $^{133}\text{Xe}$ -Clearance-Methode. Chung et al. (2) zeigten mit dem Farbdoppler an der A. ophthalmica, dass im Auge von Glaukompatienten die enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit von 6,5 auf 7,7 cm/s ( $p < 0,023$ ), also um 18,5 Prozent, zunahm. Entscheidend für eine verbesserte Mikrozirkulation sind hämorheologische Effekte, wie sie unter EGb 761 von Erdinçler et al. (3) an Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz (Abnahme der Blutviskosität um 17%, Zunahme der Erythrozytendehformierbarkeit um 11,4%) sowie von Huang et al. (6) im Verlauf der Entwicklung einer Mikroangiopathie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Abnahme der Blutviskosität und Viskoelastizität, Abnahme von Erythrozyten-Malondialdehyd um 30%, Zunahme der Erythrozytendehformierbarkeit um 20%, Zunahme des retinalen, kapillären Blutflusses um 13,6% von 3,23 auf 3,67 cm/min) beobachtet wurden. In der letztgenannten Publikation wurde zudem der höchst bedeutsame Befund einer Senkung der Fibrinogenkonzentration von 326,3 auf 283,6 mg/l ( $p < 0,001$ ), also um 13,1%, erhoben. Die Fibrinogenkonzentration ist ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität. Schliesslich fanden Maass et al. (9) tierexperimentell eine rund 30-prozentige Steigerung der Cochleadurchblutung, Yan et al. (21) eine 15,8-prozentige Hemmung der  $\text{Cu}^{2+}$ -induzierten LDL-Oxidation und

Sellak et al. (16) eine endotheliale Zellprotektion gegen freie Sauerstoffradikale (ROS) an HUVEC.

Diese Befunde werden durch eigene Messungen im Rahmen einer klinischen Studie zur arteriosklerotischen Nanoplaquebildung bei 8 Patienten gestützt, die sich einer aortokoronaren

Bypassoperation unterziehen mussten (19). Nach Beschichtung einer Silikatoberfläche mit dem isolierten Lipoproteinrezeptor Heparansulfat-Proteoglykan (HS-PG) aus arteriellem Endothel und der Gefässmatrix konnten wir die allerersten Stufen der arteriosklerotischen Plaquentstehung mit ellipso-



Abbildung 1: Verbesserte Mikrozirkulation an der Dickdarmschleimhaut des Menschen nach 4-wöchiger Gabe von Rökan® (2 x 120 mg/Tag). Vitalmikroskopische Aufnahmen (nach Klopp, 2003, unveröffentlicht).

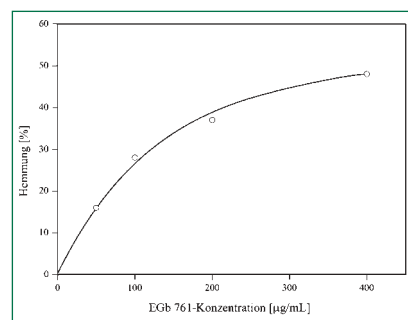


Abbildung 2: Hemmung der Superoxidation in Abhängigkeit von der EGb 761-Konzentration. Die Hemmung von  $\text{O}_2^-$  oder die Reduktion von Cytochrom c wurde bei 550 nm gemessen. Die Ergebnisse sind Mittelwerte von 3 unabhängigen Experimenten (nach [16]).



Abbildung 3: Entwicklung einer arteriosklerotischen Plaque vom «fatty streak» zum kalifizierten Atherom mit fibröser Deckplatte, Plaqueruptur und Thrombusbildung.

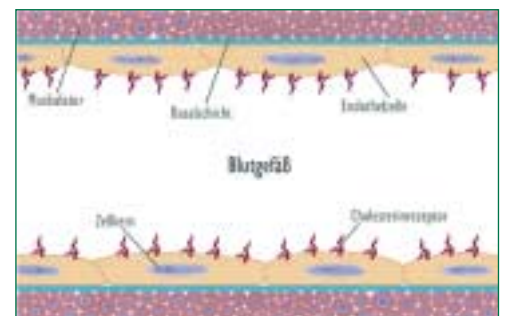


Abbildung 4: Arterielles Blutgefäss im Längsschnitt.



Abbildung 5: Cholesterinrezeptor (Proteoglykan) mit gebundenem, oxidiertem Lipoprotein niedriger Dichte (oxLDL). Aufnahme von oxLDL durch Makrophagen (Schaumzellen).

metrischer Technik beobachten (Patent EP 0 946 876). Diese sogenannte Nanoplaquebildung wird durch den ternären Aggregationskomplex aus HS-PG-Rezeptor, Lipoproteinpartikeln und Kalziumionen repräsentiert. Dieses Modell wurde in mehreren klinischen Studien mit kardiovaskulären Hochrisikopatienten bestätigt, wobei deren native Blutlipoproteinfraktionen zur Anwendung kamen (1, 17).

Bei den 8 Patienten unserer Studie betrug die Reduktion der arteriosklerotischen Nanoplaquebildung nach einer zweimonatigen Therapie mit Ginkgo biloba-Spezialextrakt (EGb 761, 2-mal 120 mg täglich, Rökan<sup>®</sup> novo, Spitzner Arzneimittel, Ettlingen, Deutschland) im Mittel  $11,9 \pm 2,5$  Prozent ( $p < 0,0078$ ) und der Nanoplaquegrösse  $24,4 \pm 8,1$  Prozent ( $p < 0,0234$ ) (12). Zusätzlich war die Superoxiddismutase-(SOD-)Aktivität um  $15,7 \pm 7,0$  Prozent ( $p < 0,0391$ ) aufreguliert, der Quotient oxLDL/LDL um  $17,0 \pm 5,5$  Prozent ( $p < 0,0234$ ) erniedrigt und die Lipoprotein(a)-Konzentration um  $23,4 \pm 7,9$  Prozent ( $p < 0,0234$ ) im Patientenblut nach der zweimonatigen Ginkgoeinnahme vermindert (12, 14). Die Konzentration der gefässerweiternden Substanzen cAMP und cGMP war um  $37,5 \pm 9,1$  Prozent ( $p < 0,0078$ ) beziehungsweise um  $27,7 \pm 8,3$  Prozent ( $p < 0,0156$ ) erhöht. Eine multimodale Regressionsanalyse ergab die Basis für eine mechanistische Erklärung der Nanoplaquereduktion unter Ginkgobehandlung. Der arteriosklerosehemmende Effekt ist der Aktivitätserhöhung der körpereigenen Radikalfängerenzyme zuzuschreiben sowie einer Beeinträchtigung der Risikofaktoren oxLDL/LDL und Lp(a). Weiterhin wurde das Offenhalten des Bypasses durch die signifikante Erhöhung der gefässerweiternden cAMP- und cGMP-Konzentrationen kräftig unterstützt (20).

### Einleitung

In den westlichen Industrienationen liegt in rund 50 Prozent aller Todesfälle eine Arteriosklerose mit ihren klinischen Folgeerkrankungen Herzinfarkt und Schlaganfall zugrunde. Eng verknüpft hiermit und oft jahrelang vorausgehend ist das metabolische Syndrom (4) zu sehen, das mit Hyperlipidämie, Adipositas, Diabetes/Insulinresistenz und Hypertonie einen Symptomenkomplex vereinigt, der über arteriosklerotische und/oder Alzheimer-Plauebildung zu kardio-zerebro-

vaskulären Ereignissen (CAD, ACS, AMI, TIA, Stroke, AD) führen kann (14). Die Prävention des metabolischen Syndroms, auch bereits zunehmend im Kindes- und Jugendalter, stellt die wichtigste multifacettäre Herausforderung für das gesamte Gesundheitswesen der Industrieländer dar. Daher gehören Vorbeugung oder Verlangsamung der Atherogenese zu den vornehmsten medizinischen Aufgaben, denn diese beinhaltet letztlich die Vermeidung von Myokard- und Zerebralin-farkt. Epidemiologische Studien haben mehrere bedeutsame Risikofaktoren aus Umwelt und Genetik benannt, die mit Arteriosklerose eng verknüpft sind. Deshalb ist es dringend erforderlich, dass langfristige Lebensstiländerungen und prophylaktische Massnahmen zur Reduktion der kardio-zerebro-vaskulären Risikofaktoren ergriffen werden, zuverlässige diagnostische Untersuchungen vor und während der Behandlung sowie gründliche und sichere Verlaufskontrollen zur Anwendung kommen. Letztlich ist die Zielvorgabe immer eine ungestört und flexibel funktionierende Makro- und Mikrozirkulation, sowohl peripher wie auch zentral. In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, in welchem Umfang und auf welchen Wegen ein Spezialextrakt aus Ginkgo biloba hierzu einen Beitrag leisten kann.

### Ergebnisse und Diskussion

Eine gesteigerte Mikrozirkulation an der Kolonschleimhaut des Menschen ist in *Abbildung 1* nach einmonatiger Gabe des Ginkgospezialextrakts EGb 761 ( $2 \times 120$  mg/Tag, Rökan<sup>®</sup> novo, Spitzner Arzneimittel, Ettlingen, Deutschland) deutlich erkennbar. Die verbesserte Blutperfusion ist vor allem auf eine Gefässerweiterung der vorgeschalteten Arterien und Arteriolen durch erhöhte Spiegel von zirkulierendem cGMP und cAMP zurückzuführen (vgl. 12, 20). Beide zyklischen Nukleotide sind intrazellulär in Endothel- und glatten Muskelzellen gebildete, sekundäre Botenstoffe, die auf eine verbesserte Endothelfunktion schliessen lassen. Die NO- und PGI<sub>2</sub>-Freisetzung sind erhöht. Die Beseitigung der endothelialen Dysfunktion ist ein erster und wichtiger Schritt bei arteriosklerosevorbeugenden Massnahmen.

Die Bildung von Superoxidanionen \*O<sub>2</sub><sup>-</sup>, die entscheidenden Schlüssel-ROS (ROS, reactive oxygen species) bei der endothelialen Zellschädigung, wird durch EGb 761 konzentrationsabhän-

gig gehemmt (*Abbildung 2*). Die Entstehung der freien Sauerstoffradikale ist bei einer Ginkgokonzentration von 400 mg/l bereits zu 50 Prozent blockiert (16). Diese Radikalfänger-eigenschaften des Ginkgoextrakts sind für die Erhaltung eines funktionierenden Endothels von grundlegender Bedeutung.

### Entwicklung der Arteriosklerose

Die Entwicklung arteriosklerotischer Plaque von einer ersten subendothelialen Lipidablagerung bis zum von einer Deckplatte (fibrous cap) abgeschirmten Atherom ist in *Abbildung 3* schematisch illustriert. Die Deckplatte kann randständig einreissen, ein Thrombus entsteht und kann das Gefässlumen verlegen. In *Abbildung 4* ist ein arterielles Blutgefäss längs aufgeschnitten, die glatten Muskelzellen sind quer getroffen. Cholesterinrezeptoren (Heparansulfat-Proteoglykane der Syndecan-Superfamilie) besetzen die Plasmamembranen der Endothelzellen, Andockstellen für die Blutlipide. Wenn sich bei zu hoher LDL-Konzentration oder zu niedriger HDL-Konzentration (LDL/HDL > 3 bis 4), vornehmlich aber, wenn die LDL-Partikel durch ROS-Radikale oxidiert wurden, ternäre Komplexe mit Ca<sup>2+</sup>-Ionen an den Rezeptoren bilden (Nanoplauebildung), wandern Makrophagen (Fresszellen) ein (*Abbildung 5*). Diese erkennen oxLDL nicht mehr als körpereigen und inkorporieren die Lipidkomplexe, sie werden zu Schaumzellen. Die Atherogenese nimmt jetzt einen inflammatorischen Verlauf (13). Präventiv kommt es darauf an, diesem Paradigmenwechsel entgegenzusteuern.

### Wirkung von Ginkgoextrakt auf Nanoplauebildung

Mit lasergestützter, nanotechnologischer Biosensor-Ellipsometrie konnten wir die allerersten Stufen der arteriosklerotischen Nanoplauebildung simulieren und quantitativ messen (Patent EP 0 946 876) (18). An eine Silikatoberfläche adsorbierte HS-PG-Rezeptormoleküle binden die aus Patientenblut isolierten Lipoproteinpartikel in ihrer natürlichen Konzentration zusammen mit Ca<sup>2+</sup>-Ionen zu ternären Aggregatkomplexen, deren Bildung und Grösse ellipsometrisch verfolgt werden kann (12). In einer Pilotstudie mit 8 aortokoronaren Bypasspatienten

### Kasten 1:

#### Fragestellung

- Ist es möglich, auch bei Hochrisikopatienten mit dem Ginkgospezialextrakt Rökan (EGb 761) die Bildung arteriosklerotischer Nanoplaques zu verhindern?
- Was ist der zugrunde liegende Mechanismus?

### Kasten 2:

#### Studienprotokoll

- **n = 8 Patienten**  
Zustand nach Bypass-OP bei hochgradiger Arteriosklerose der Herzkranzgefässe
- **Therapie**  
Standardtherapie:
  - ASS,  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer
  - + 2 x 120 mg Rökan über 2 Monate
  - Keine Statine, keine Kalziumantagonisten, keine Nitratverbindungen
- **Messparameter**
  - Nanoplaquebildung und -grösse
  - Veränderungen der Blutfettfraktionen
  - Entwicklung der Radikalfängerenzyme und deren Auswirkungen
  - Konzentration gefässerweiternder Substanzen (cAMP/cGMP)

### Kasten 3:

#### Schlüsseigenschaften von Ginkgo biloba

- Der Ginkgo-Spezialextrakt Rökan<sup>®</sup> vermindert wirksam die Bildung von arteriosklerotischen Nanoplaques bei Hochrisikopatienten und reduziert die Plaquegrösse
- Der Spezialextrakt verändert die Zusammensetzung der Blutfette nicht
- Der arteriosklerosehemmende Effekt ist vermutlich auf eine Verstärkung der körpereigenen Radikalfängersysteme und die Senkung der Risikofaktoren oxLDL/LDL sowie Lp(a) zurückzuführen
- Rökan<sup>®</sup> steigert die Konzentration der gefässerweiternden Substanzen cAMP und cGMP

Der Ginkgo-biloba Extrakt EGb 761 ist in der Schweiz unter dem Namen Teboka<sup>®</sup> im Handel.

prüften wir, ob sich die arteriosklerotische Nanoplaquebildung durch Applikation des Ginkgospezialextrakts EGb 761 bei diesen kardiovaskulären Hochrisikopatienten einschränken lässt (*Kas-*

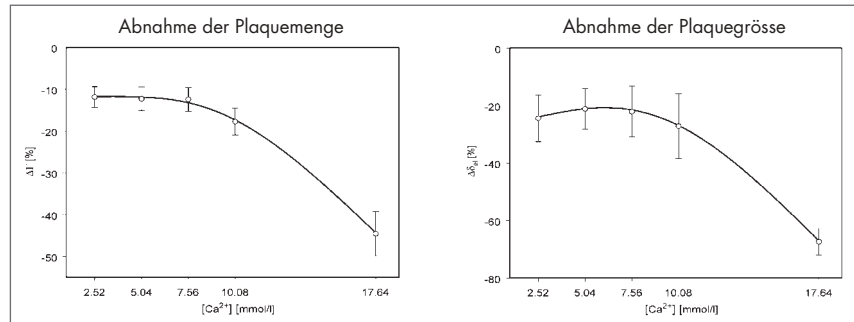


Abbildung 6: Reduktion  $\text{Ca}^{2+}$ -induzierter Änderungen der Plaquebildung (links) und Plaquegrösse (rechts). Die Verminderungen nach Zugabe der VLDL/IDL/LDL-Fractionen von 8 Patienten, die mit 2 x 120 mg/d Ginkgo biloba 2 Monate lang behandelt wurden, wurden als Verhältnis zu den Kontrollwerten derselben unbehandelten Patienten berechnet.

ten I). Um sicherzugehen, dass ein eventuell zu beobachtender Effekt ginkgospezifisch ist, wurden den Patienten keine Statine, Kalziumantagonisten oder Nitratverbindungen verabreicht. Zusätzlich zur Standardtherapie ASS,  $\beta$ -Blocker und ACE-Hemmer erhielten sie 2 x 120 mg Rökan<sup>®</sup>novo täglich über zwei Monate (*Kasten 2*). Das Studienprotokoll war von der Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg in Cottbus genehmigt worden.

Tatsächlich ergaben diese Untersuchungen mit der isolierten, atherogenen apoB100-Lipoproteinfraktion (VLDL + IDL + LDL), dass die Langzeitbehandlung mit Ginkgo Bildung und Grösse arteriosklerotischer Nanoplaques teilweise verhindern kann. *Abbildung 6* illustriert das Ausmass der Hemmung. Die  $[\text{Ca}^{2+}]$ -abhängige Reduktion der Plaquebildung und -grösse zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf mit einer stärkeren Inhibition bei hohen  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen. Dies ist besonders bedeutsam, da die extrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration in unmittelbarer Plaquenähe bis auf Werte von 25 mmol/l ansteigen kann (10). Der Grad der Hemmung variiert zwischen 11,9 und 44,5 Prozent für die Nanoplaquebildung und zwischen 21,1 und 67,4 Prozent für die Nanoplaquegrösse.

Als wir die LDL-Subfraktionen der Patienten vor und nach Therapie genauer untersuchten, entdeckten wir völlig unerwartet einen weiteren pleiotropen Effekt von Ginkgo. Die Konzentration von Lipoprotein(a), die als unabhängiger, potenter, atherothrombotischer Risikofaktor gilt, wurde im Mittel um 23,4 Prozent ( $p < 0,0234$ ) gesenkt, und zwar von 52,4 auf 42,0 mg/dl ( $p < 0,0359$ ) (*Abbildung 7*). Dieser Befund ist klinisch sehr bedeutsam, da Lp(a) therapeutisch kaum beein-

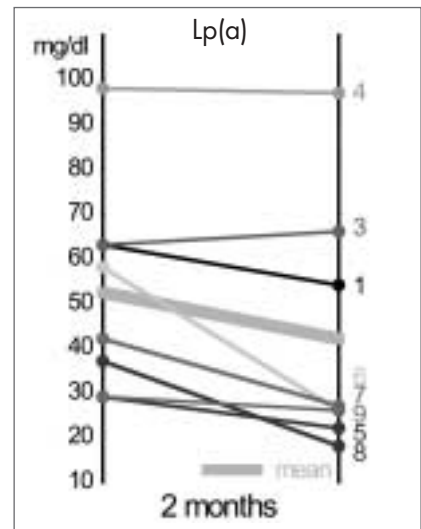


Abbildung 7: Lipoprotein(a) [Lp(a)]-Plasmakonzentrationen bei 8 kardiovaskulären Hochrisikopatienten vor und nach 2-monatiger Ginkgotherapie. Der mittlere Zeitverlauf wird durch die dick ausgezogene graue Linie repräsentiert.

flussbar ist; es ist zu rund 70 Prozent genetisch determiniert (15). Heute wissen wir, dass die Lp(a)-Reduktion sehr eng mit einer Abnahme von oxLDL/LDL und IL-6 sowie mit einer Zunahme von TNF- $\alpha$  und TGF- $\beta$ 1 im physiologischen Regulationsbereich korreliert ist (7, 8, 11).

Um arterielle Gefässe weit zu halten und eine den Erfordernissen angepasste Organperfusion zu gewährleisten, ist eine physiologische Endothelfunktion unabdingbare Notwendigkeit. Nach zweimonatiger Ginkgotherapie fanden wir eine Erhöhung der zirkulierenden cAMP- und cGMP-Konzentrationen, die mit 37,5 Prozent ( $p < 0,0078$ ) beziehungsweise 27,7 Prozent ( $p < 0,0156$ ) überraschend hoch ausfiel (*Abbildung 8*). Beide zyklischen Nucleotide regulieren Ionenkanäle und sind äusserst wirksame Dilatatoren glatter Gefässmuskulzellen. cAMP scheint über den PGI<sub>2</sub>-Re-

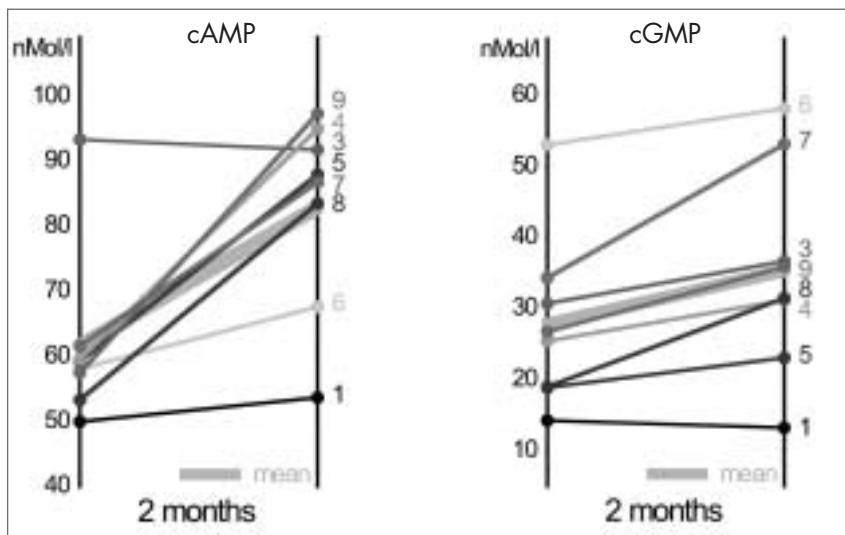


Abbildung 8: cAMP- und cGMP-Konzentrationen im Blut von 8 kardiovaskulären Hochrisikopatienten vor und nach 2-monatiger Ginkgotherapie. Die mittleren Zeitverläufe werden durch die dick ausgezogenen grauen Linien repräsentiert.

zeptor, cGMP über eine verstärkte NO-Freisetzung hochreguliert zu sein. Für Gefäße wurde stets dieser PGI<sub>2</sub>/NO-«co-release» beschrieben. Dadurch wurde die endotheliale Dysfunktion bei diesen kardiovaskulären Hochrisikopatienten deutlich gebessert. Daher mag es nicht erstaunen, dass dreieinhalb Jahre nach Operation alle Bypässe der Patienten offen sind.

Obwohl dies eine Pilotstudie ist, konnten wir bemerkenswerte Befunde nach zweimonatiger Ginkgo biloba (EGb 761-)Medikation an diesen Bypasspatienten erheben (Kasten 3):

- die arteriosklerotische Nano- plaquebildung und -grösse waren vermindert
- der Spezialextrakt veränderte bis auf Lp(a) nicht die Zusammensetzung der Blutlipide
- der antiarteriosklerotische Effekt ist wahrscheinlich auf eine Stärkung körpereigener Radikalfängerenzyme und eine Reduktion der Risikofaktoren oxLDL/LDL und Lp(a) zurückzuführen
- Ginkgo steigerte die Konzentration der vasodilatierenden Nukleotide cAMP und cGMP. Weitere klinische Studien sollten diese wichtigen Befunde erhärten. ■

Anschrift des Referenten:  
**Prof. Dr. med. Günter Siegel**  
 Charité-Universitätsmedizin Berlin  
 Campus Benjamin Franklin  
 Institut für Physiologie  
 D-14195 Berlin

An diesen Forschungsarbeiten beteiligte Co-Autoren:

**Dr. Franziska Sauer**  
**Petra Schäfer**  
 Charité-Universitätsmedizin Berlin  
 Campus Benjamin Franklin  
 Institut für Physiologie  
 D-14195 Berlin

**Prof. Dr. med. Karl Winkler**  
 Universitätsklinik Freiburg  
 Institut für Klinische Chemie  
 D-79106 Freiburg

**Dr. Lovisa Ringstad**  
**Prof. Dr. Martin Malmsten**  
 Institute of Pharmacy  
 Department of Physical Chemistry  
 Uppsala University  
 S-75123 Uppsala, Schweden

**Dr. med. Sören Just**  
 Herzzentrum Coswig  
 Klinik für Herzchirurgie  
 D-06869 Coswig

Literaturverzeichnis:

1. Abletshaus C, Klüßendorf D, Schmidt A, Winkler K, März W, Buddecke E, Malmsten M, Siegel G. Biosensing of arteriosclerotic nano- plaque formation and interaction with an HMG-CoA reductase inhibitor. *Acta Physiol Scand* 2002; 176: 131–145.
2. Chung HS, Harris A, Kristinsson JK, Ciulla TA, Kagemann C, Ritch R. Ginkgo biloba extract increases ocular blood flow velocity. *J Ocul Pharmacol Therap* 1999; 15: 233–240.
3. Erdinçler DS, Karakoç Y, Toplan S, Önen S, Sukyasyan A, Beğler T, Demiroğlu C. The effect of ginkgo biloba glycoside on the blood viscosity and erythrocyte deformability. *Clin Hemorheol* 1996; 16: 271–276.
4. Hanefeld M, Metzler W, Köhler C, Schaper F. Das metabolische Syndrom: «common soil» für Diabetes und Atherosklerose. Neue Möglichkeiten für eine integrierte Therapie. *Herz* 2006; 31: 246–254.
5. Heiss W-D, Zeiler K. Medikamentöse Beeinflussung der Hirndurchblutung. *Pharmakotherapie* 1978; 1: 137–144.

6. Huang S-Y, Jeng C, Kao S-C, Yu JH-H, Liu D-Z. Improved haemorrhological properties by *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy. *Clin Nutr* 2004; 23: 615–621.
7. Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): An emerging cardiovascular risk factor. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40: 1–42.
8. Lippi G, Targher G, Guidi GC. *Ginkgo biloba*, inflammation and lipoprotein(a). *Atherosclerosis* 2007; 195: 417–418.
9. Maass B, Silberzahn J, Simon R. Zur Wirkung von Ginkgo-biloba-Extrakt (Tebonin\*) auf die Wasserstoff-Auswaschvorgänge an der Cochleabasis unter hypotensiver Ischämie. *Extr otorhinolaryngol* 1987; 9: 169–172.
10. Manning GS. Limiting laws and counterion condensation in polyelectrolyte solutions. I. Colligative properties. *J Chem Phys* 1969; 51: 924–933.
11. Ramharack R, Barkalow D, Spahr MA. Dominant negative effect of TGF-β1 and TNF-α on basal and IL-6-induced lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) mRNA expression in primary monkey hepatocyte cultures. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 984–990.
12. Rodríguez M, Ringstad L, Schäfer P, Just S, Hofer HW, Malmsten M, Siegel G. Reduction of atherosclerotic nano- plaque formation and size by *Ginkgo biloba* (EGb 761) in cardiovascular high-risk patients. *Atherosclerosis* 2007; 192: 438–444.
13. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–809.
14. Schäfer P, Rodríguez M, Siegel G. Atherosclerosis, an inflammatory and fibroproliferative disease. A prophylactic phytochemical approach with *Ginkgo biloba* (EGb 761). *Atherosclerosis* 2007; 195: 419–422.
15. Scholz M, Kraft HG, Lingenhel A, Delpont R, Vorster E, Bickeböller H, Utermann G. Genetic control of lipoprotein(a) concentrations is different in Africans and Caucasians. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 169–178.
16. Sellak H, Marquety C, Pasquier C. Endothelial-cell protection against oxygen free-radical injury by *Ginkgo biloba* extract. *EGb 761*. In Clostre F, deFeudis FV (eds): *Advances in Ginkgo biloba Extract Research*, vol 3. *Cardiovascular Effects of Ginkgo biloba Extract (EGb 761)*. Paris: Elsevier 1994, pp 69–78.
17. Siegel G, Abletshaus C, Malmsten M, Schmidt A, Winkler K. Reduction of atherosclerotic nano- plaque formation and size by fluvastatin in a receptor-based biosensor model. *Cardiovasc Res* 2003; 58: 696–705.
18. Siegel G, Malmsten M. Molecular model for athero/arteriosclerosis, patent EP 0 946 876, 2005.
19. Siegel G, Schäfer P, Just S, Malmsten M, Winkler K. Prevention of arteriosclerosis and promotion of well-aging. A phytochemical approach with *Ginkgo biloba* (EGb 761). *Phytotherapie* 2007; 7: 3–11.
20. Siegel G, Schäfer P, Rodríguez M, Weber T, Malmsten M. New developments in phytochemical nutrition for anti-aging: prevention of atherosclerosis. *Anti-Aging Therap* 2007; IX: 313–333.
21. Yan LJ, Droy-Lefaix MT, Packer L. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects human low density lipoproteins against oxidative modification mediated by copper. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212: 360–366.