

은행잎 추출성분이 고혈압쥐의 뇌중 신경전달물질 함량에 미치는 영향

박혜영* · 주지연 · 김명희 · 신정희
이화여자대학교 약학대학

Effects of *Ginkgo biloba* Leaf Extracts on the Levels of Neurotransmitters in the Spontaneously Hypertensive Rat Brain

Hea-Young PCHOO*, Jiyeon JU, Myunghee KIM and Jeung Hee SHIN
Ewha Women's University, School of Pharmacy, Seoul 120-750, Korea

(Received November 10, 1994; accepted February 17, 1994)

Abstract—Effects of *Ginkgo biloba* leaf extract (GBE) and its components kaempferol-coumaroyl glucosyl rhamnoside (Kc), quercetin-coumaroyl glucosyl rhamnoside (Qc), ginkgolide (G) and bilobalide (B) on blood pressure and on the levels of neurotransmitters in the spontaneously hypertensive rat brain were examined. Blood pressure decreased about 10 mmHg after administration of GBE but without significance. The concentration of norepinephrine increased (3 times) and that of DOPAC was decreased (38%) after administration of Qc. And 3-MT concentration was increased (36%) by Kc administration in striatum. While Qc administration increased the concentration of Ach (260%) and Ch(29%) significantly, B administration increased Ch concentration in cerebral cortex.

Keywords □ *Ginkgo biloba* extract, kaempferol-coumaroyl glycosyl rhamnoside, quercetin-coumaroyl glucosyl rhamnoside, ginkgolide, bilobalide, catecholamines, indolamines, acetylcholine

Ginkgo biloba extract(GBE)는 은행 *Ginkgo biloba*. L. 의 건조한 푸른잎으로 부터 얻어지며 여러 활성 물질이 풍부하고 특히 ginkgo-flavones-glycoside의 함량이 24%로 표준화되어 있다. 표준화된 ginkgo-flavones-glycoside의 종류에는 kaempferol-coumaroyl glucosyl rhamnoside (Kc)와 quercetin-coumaroyl glucosyl rhamnoside (Qc)가 있다. 이들은 칼슘이온의 농도를 저하시키며 심수축저하 및 free radical 제거작용을 갖는다(Bombardelli와 Spelta, 1990). 또 중요한 활성물질인 ginkgolide (G)와 bilobalide(B)는 각각 terpene과 sesquiterpene계 열로 hydroxylacton구조를 갖고 있다. 지금까지 5개의 ginkgolide(A,B,C,J,M)가 확인되었으며 혈소판응집억제 작용, 허혈시 mouse 뇌의 유리 다중불포화지방산의 축적 감소작용 (Birkle 등, 1988) 및 외상성 뇌 손상시 신경 회복 촉진 작용 (Faden과 Tz xenzalian, 1992) 등을 갖

는다고 보고되었다. Bilobalide는 신경병, encephalopathy, myelopathy 등 신경장애 치료(Chatterjee, 1985)에 유효한것으로 알려져있다.

임상적으로는 이들 각각의 성분보다 추출혼합물로서 시판되며 독일 프랑스 등에서 대뇌기능장애 및 말초혈관장애에 널리 사용되고 있다. 말초 저항을 감소시켜서 조직혈류를 증가시키고(Moreau, 1975) 뇌 피질에 대한 에너지대사를 억제하며 뇌혈류를 증가시켜 허혈과 저산소증으로부터 뇌조직을 보호한다(Krleglstein 등, 1986). 이외에도 감정불안증 해소 및 기억력향상(Subhan와 Hindmarch, 1984)도 보고되고 있다.

그러나 다양한 약리작용에 대한 연구에 비하여 이러한 약리작용과 관계가 깊을것으로 사료되는 신경전달물질의 함량에 미치는 영향은 거의 알려진 바가 없다. 따라서 본실험에서는 은행잎 추출액 및 그분획(Kc, Qc, G 및 B)이 신경전달물질의 함량 변화에 주는 영향을 측정하여 이들의 약리작용을 더욱 확실히 이해하고자 하였다. 또

* To whom correspondence should be addressed.

한 GBE가 혈관확장효과를 가지는 만큼 고혈압 쥐를 사용하여 혈압에 미치는 영향도 살펴보았다.

실험방법

시약

Norepinephrine(NE), epinephrine(EP), dopamine(DA), dihydroxyacetic acid(DOPAC), dihydroxybenzylamine(DHBA), 5-hydroxytryptamine(5-HT), acetylcholine(Ach), chlorine(ch), butyrylcholine(Bch)은 Sigma사(U.S.A.)에서 구입하였다. Amberlite resin-IRA 400은 Rohm and Hass 사(U.S.A.)의 것을 사용하였다. 기타 시약은 특급 또는 일급을 사용하였다.

Ginkgo biloba extract(GBE)와 그 분획인 bilobalides(B), ginkgolides(G), kaempferol-coumaroyl glucosyl rhamnoside(Kc)와 quercetin-coumaroyl glucosyl rhamnoside(Qc)은 신경인더스트리에서 분리정제한 것을 사용하였다.

실험 동물 및 약물의 투여

본 실험에 사용된 동물은 체중 200-300 g의 선천성 고혈압 쥐(SHR) 수컷을 사용하여 대조군, Qc투여군, Kc투여군, G투여군, B투여군으로 나누었으며 각 투여군은 5마리 씩으로 구성하였다.

약물 투여는 각각의 약물을 10% ethanol을 함유한 Krebs-Henseleit medium 에 녹여 B 15 mg/kg, G 10 mg/kg, Kc와 Qc는 각각 6 mg/kg 및 GBE 100 mg/kg의 용량으로 5일간 경구 투여하였다. GBE의 투여량은 Morier-Teissier의 방법(Morier-Teissier 등, 1987)을 따랐으며 분획의 투여량은 GBE 중 존재하는 각성분의 함량비율을 기준으로 하였다.

혈압측정

Pfeffer의 간접법(Pfeffer 등, 1971)을 이용하여 꼬리동맥을 통하여 무마취상태에서 혈압을 측정하였다. 즉 실험동물을 온도조절장치가 부착된 rat housing holder에 넣어 38~40°C에서 10~15분간 안정시켜 꼬리동맥이 완전히 확장된 후 tail occluding cuff와 pneumatic pulse transducer가 부착된 physiograph recording system(Model MK-IV, Narco Biosystem USA)을 사용하여 혈압을 측정하였다. 꼬리동맥에 부착시킨 Korotkoff sound microphone을 통해 맥박이 처음 감지되는 점을 혈압으로 하고 매회 3~5회 반복 측정값의 평균값을 동물개체의 혈압으로 하였다. 혈압은 투약 직전, 그리고 5일간 약물 경구 투여 후 단두 직전에 측정하였다.

Catecholamine계 신경전달물질 추출

Catecholamine계 신경전달물질 추출 및 분석은 김 등의 방법(Kim 등, 1990)을 약간 변형하여 사용하였다. 실험동물은 5일간 약물투여한 후 즉시 단두하여 얼음판 위에서 선조체만을 절취하였다. 절취한 선조체는 차가운 100 mM perchloric acid와 0.3 mM sodium metabisulfite

의 혼합액 510 μ l 및 0.2 μ M dihydroxybenzylamine (내부표준물질) 90 μ l 가한 다음 tissue grinder로 분쇄하였다. 여기서 얻은 조직균등액을 10000 \times g에서 10분간 원심분리하여 상층액을 얻은 후 nitrocellulose막(pore size 0.2 μ M, MF-5658)으로 여과하여 여액 10 μ l를 HPLC에 주입하여 분석하였다.

HPLC분석

High performance liquid chromatograph(Waters 510, USA)를 사용하였는데 electrochemical detector(Bioanalytical system LC-4B, USA)를 부착시켰으며 glass carbon electrode 및 Ag/AgCl reference electrode를 써서 0.82V 전압을 사용하여 1nA/V의 감도에서 측정하였다. Column은 Novapak C₁₈(입자크기 5 μ m)을 사용하였으며 분석시 온도는 30°C로 유지하였다. 이동상으로는 두가지 조건이 이용되었는데 NE, EP, DA, DOPAC의 분리를 위하여는 5.2% methanol을 함유한 150 mM sodium phosphate, 0.1 mM EDTA 및 1.7 mM octanesulfonic acid(pH 3.5)의 혼합액을 사용하였으며 유출속도는 1.0 ml/min이었다. 5-HT, HIAA, 3-MT의 분리를 위하여는 14% methanol을 함유한 150 mM sodium phosphate, 0.1 mM EDTA 및 1.7 mM octanesulfonic acid(pH 3.7) 혼합액을 사용하였으며 유출속도는 1.0 ml/min이었다.

Acetylcholine 및 choline의 추출

Acetylcholine과 choline의 추출 및 분석은 Maruyama 등이 사용한 방법(Maruyama 등, 1979)을 개량하여 사용하였다. 동물을 단두하여 얼음판 위에서 대뇌피질만을 절취하여 15% 1N formic acid/acetone 용액 3 ml 및 내부 표준물질인 butyrylcholine 0.3 mM, 100 μ l를 넣고 tissue grinder로 균질화시켜 얼음에서 30분간 방치하였다. 조직균등액을 0°C에서 17000 \times g로 20분간 원심분리하여, 상등액을 취하고, 용매를 rotary evaporator에서 감압건조시켰다. 잔사에 acetonitrile 100 μ l, propionyl chloride 300 μ l를 넣고 60°C에서 40분간 방치하여 choline을 propylation 시켰다. Potassium periodide 용액 20 μ l(KI 2 g과 I₂ 1.8 g을 증류수 10 ml에 녹인 용액)을 넣고 혼합하여 4급 암모늄염을 침전시킨 후, 10000 \times g로 3분간 원심분리하여 얻은 침전물을 methanol 50 μ l에 녹이고, Amberlite(IRA 400) 5 mg을 넣어 과잉의 iodide를 제거하였다. 추출액 1 μ l를 pyrolyzer로 주입하여, 400°C에서 열분해시켜서 GC로 분석하였다.

GC분석

Gas chromatograph(Hewlett Packard 5890, USA)에는 thermionic nitrogen and phosphorus detector 및 pyrojector II(SGE Co, Australia)를 부착하였다. Column은 methylsilicon wide bore capillary column(30 m \times 0.53 mm \times 0.33 μ m)을 사용하였으며 GC 분석시 split ratio는 10:1로 하였고, 주입기 온도는 200°C, 검출기 온도는 300°C로 두었으며, oven 온도는 120°C 등온에서 20분간 분석하였다. Carrier gas는 질소를 사용하였고 유속은 5

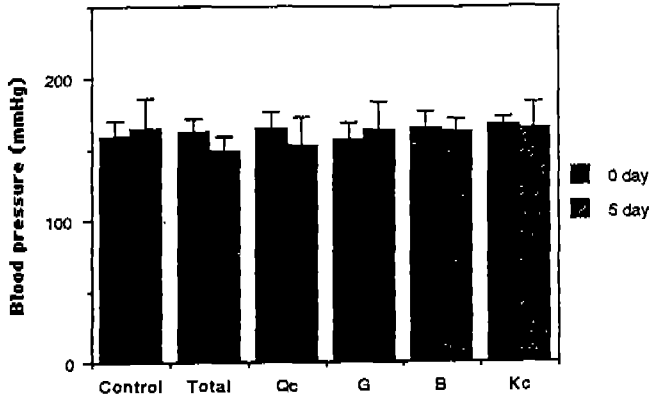


Fig. 1. Effects of Ginkgo biloba extract and its components on blood pressure

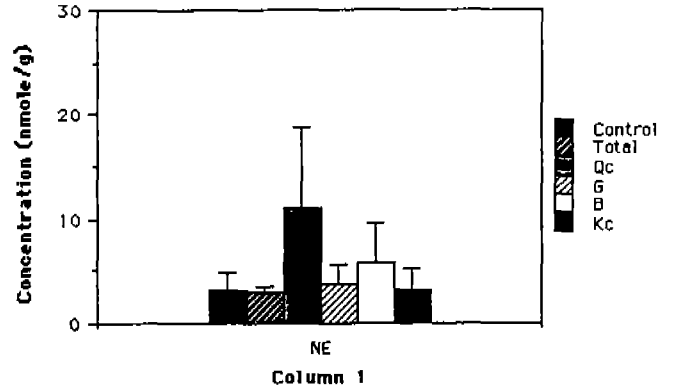


Fig. 3. Effects of Ginkgo biloba extract and its components on concentration of NE in spontaneously hypertensive rat brain.

*Significantly different from control value, $p < 0.05$.

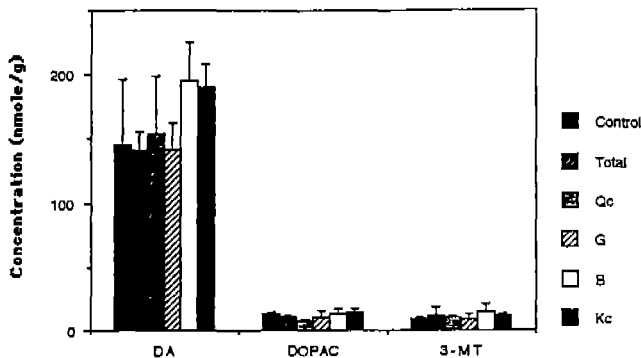


Fig. 2. Effects of Ginkgo biloba extract and its components on dopamine metabolism in spontaneously hypertensive rat brain.

*Significantly different from control value, $p < 0.05$.

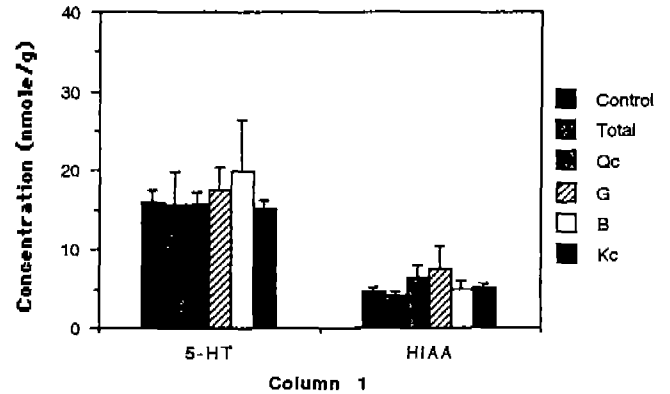


Fig. 4. Effects of Ginkgo biloba extract and its components on concentration of 5-HT and HIAA in spontaneously hypertensive rat brain.

ml/min 이었다.

결 과

혈압

대조군의 혈압은 5일 후 평균 6 mmHg 상승되었고 GBE와 Qc투여군은 평균 10 mmHg 정도 혈압을 내리는 경향이 있었으며 G투여군은 10 mmHg 정도 혈압을 상승시키는 경향이 있었으나 모두 유의성은 없었다 (Fig. 1)

Catecholamine계 신경전달 물질의 함량변화

대조군에 비해 B 투여군과 Kc 투여군에서 dopamine의 함량이 증가하는 경향을 보였다. 그 대사체인 DOPAC은 Qc 투여시 12.5 nmole/g 에서 7.82 nmole/g으로 38% 정도 유의적인 감소를 보였다. 또 Kc 투여로 3-MT가 8.59 nmole/g에서 11.72 nmole/g으로 36% 유의적으로 증가한 것을 확인할 수 있었다 (Fig. 2) Norepinephrine의 함량은 Qc 투여한 경우 현저하게 증가하여 3.21 nmole/g에서 11.05 nmole/g으로 약 3배로 증가하였다(Fig. 3). 그러나 GBE의 투여는 norepinephrine, epinephrine, do-

pamine, serotonin의 함량에 유의적인 영향을 미치지 못하였다. 한편 모든 투여군에서 serotonin과 그 대사체인 HIAA의 유의적인 함량 변화는 나타나지 않았다 (Fig. 4)

Acetylcholine계 신경전달 물질의 함량변화

흰쥐의 대뇌피질내 acetylcholine의 함량은 Kc 투여시 대조군과 비교하여 9.3 nmole/g에서 6.0 nmole/g으로 35% 감소되었다. 반면 Qc 투여군에서는 23.9 nmole/g의 농도를 나타내어 260% 증가함을 보여주었다. 그러나 GBE, B 및 G 투여군에서는 변화를 보이지 않았다. Choline의 함량은 Kc 투여군과 Qc 투여군에서 유의적인 감소를 보였는데 대조군이 520 nmole/g인데 비하여 Kc 투여군은 443.3 nmole/g으로 15%, Qc 투여군은 368.1 nmole/g으로서 29% 감소하였다. 한편 acetylcholine의 함량에는 영향을 미치지 않았던 B 투여도 choline의 함량에는 영향을 주어 801.3 nmole/g으로서 약 54% 증가하였다 (Fig. 5).

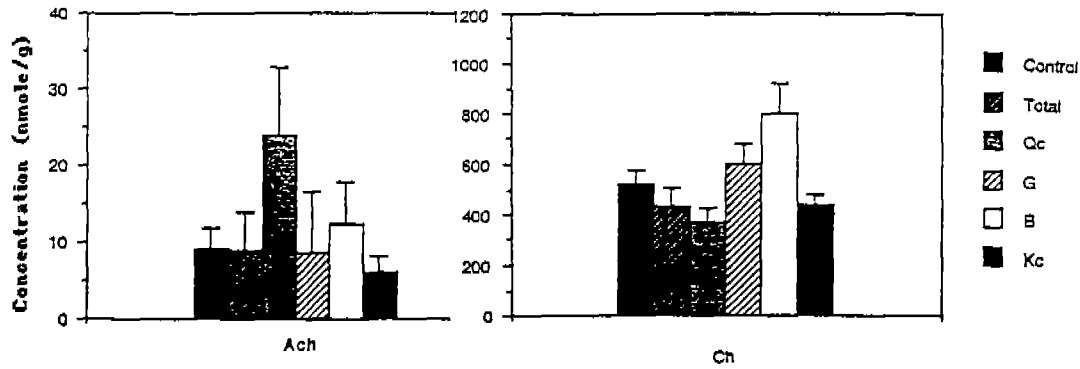


Fig. 5. Effects of Ginkgo biloba extract and its components on concentration of acetylcholine and choline in spontaneously hypertensive rat brain.

*Significantly different from control value, $p < 0.05$.

고 찰

임상적으로 GBE는 말초혈관 개선제로서 말초혈관 순환을 원활케 하여 조직혈류를 증가시키며 혈관이완 작용도 갖는다. 또 GBE는 노인성 뇌혈관부전증 및 허혈에도 쓰여지고 있다. 이러한 약리작용은 다음 기전에 의하여 일어나는 것으로 제시되었다. (Kleijnen과 Knipschild, 1992); (1) 뇌혈류를 증가시키므로 혈액순환을 돕는다. (2) 신경세포의 대사를 변화시킨다 (3) 신경전달물질의 정상화에 영향을 준다 (4) free radical에 의한 membrane의 손상을 막는다.

그러나 GBE 및 각 성분의 신경전달물질 함량변화에 미치는 영향은 별로 연구되지 않았다. Morier-Teissier 등이 mouse에서 catecholamine계 신경전달 물질의 함량을 조사하여 (Morier-Teissier 등, 1987) GBE의 투여 경로, 투여량 및 지속시간에 따라 차이가 있으나 일반적으로 선조체의 DA와 HIAA의 함량이 증가되었고, NA, serotonin 및 DOPAC 함량도 영향을 받는다고 보고하였다. 또 Le Poncin Lafitte 등은 GBE가 해마에서 dopamine의 대사를 증가시킨다 (Le Poncin Lafitte 등, 1980)고 보고 하였다. 본 실험에서는 dopamine계 신경전달물질에 대한 GBE의 영향은 별로 나타나지 않았으나 그 분획 중 Qc는 DOPAC의 함량을 유의적으로 저하시켰고 Kc는 3-MT의 함량을 유의적으로 증가시키는 것으로 나타나서 dopamine의 대사에 영향을 주는 것으로 나타났다. 한편 Ramassamy 등 (Ramassamy 등, 1992)도 GBE의 flavonoid성분 특히 Qc가 synaptosomes에서 dopamine uptake 저하방지효과를 갖는다고 보고하여 이 성분들이 dopamine계 신경대사에 관계한다는 본 실험결과와 유사함을 알 수 있었다. 이러한 예방효과는 Qc가 철과 chelate형성하거나 free radical scavenger로 작용하므로 나타나는 것으로 추정되었으며 neurodegenerative process 예방에 임상적 응용이 기대되었다. 실제로 MPTP에 의한 dopamine계 신경독성에도 GBE가 예방

효과를 나타내었으므로 (Ramassamy 등, 1990) Parkinson's disease 등에 이용될 것을 제시하였다.

혈압에 대한 GBE의 효과는 유의적으로 나타나지는 않았으나 GBE 투여군은 약 10 mmHg의 혈압하강을 관찰할 수 있었으며, catecholamine계 신경 전달물질의 함량도 대체로 감소하는 경향을 나타내었다. 그러나 Qc 투여군에서는 혈압을 내리는 경향을 보였음에도 불구하고 NE의 함량이 유의적으로(3배) 증가하였는데 Brunello 등의 실험(Brunello 등, 1985)에서도 GBE의 투여 45분 후에는 대뇌피질 중 norepinephrine의 농도가 내려갔으나 14일 후에는 증가하였으므로 약물투여 후 경과시간에 따라 효과가 달라질 것으로 사료된다. 고혈압 쥐의 고혈압 발현 기전은 아직 확실히 규명되지 않았으나 norepinephrine성 신경계 뿐만 아니라 dopamine성 신경계 및 serotonin성 신경계도 복합적으로 관계되는 것으로 확인되고(Kim and Ko, 1994) 있으므로 단순한 norepinephrine과 혈압의 관계는 찾기가 어려운 것으로 사료된다. 또 GBE는 혈액의 밀도 및 탄력성을 감소시키며 혈류 증가, 적혈구응집감소 등으로 인한 말초에서의 혈관 저항에도 영향을 미치는 것으로 알려져 (Kleijen 등, 1992) 있으므로 선조체보다 혈압조절과 더 관련이 깊은 시생하부, 연수 또는 말초신경에서의 관찰이 필요하리라 사료된다.

Serotonin계 신경도 GBE에 의하여 영향을 받는 것으로 보고되어 있으나 (Morier-Teissier 등, 1987 ; Ramassamy 등, 1992) 본 실험에서는 terpenoid 성분인 B와 G가 serotonin 함량을 증가시키는 경향은 있었으나 유의성은 없었다. 그러나 GBE가 감정불안증 해소 등에도 효과가 있는 만큼 serotonin계 신경 대사에 깊이 관계되리라 추정된다.

한편 대뇌의 acetylcholine계의 생화학적 변화가 기억력, 학습능력 및 운동량과 아주 밀접한 상관관계를 갖는 것으로 알려져 있으며(Bartus 등, 1982) 실제로 GBE가 일차퇴행성치매에 효과있는 것으로 보고(Weitbrecht와

Jansen, 1985) 되었다. 그러므로 본 실험에서는 이러한 약리작용과 관계가 깊은 acetylcholine 과 choline의 함량도 측정하였는데 GBE 성분중 Kc와 Qc 투여가 acetylcholine과 choline의 함량에 상반되는 효과를 보여주었다. Kc투여는 acetylcholine과 choline의 함량을 모두 감소시키는 반면, Qc투여는 acetylcholine의 함량을 크게 증가시켰으나 choline 함량은 감소시켰다.

이 결과로부터 Qc는 acetylcholinesterase의 억제효과가 있는것으로 추정되나 신경전달물질함량 뿐 만 아니라 cholinacetyltransferase와 acetylcholinestraser의 효소활성에 대한 연구도 병행되어야만 확실히 규명할 수 있을 것이다. 그러나 Qc는 acetylcholine함량을 현저히 증가시키므로 기억력 개선효과가 클것으로 사료된다. GBE의 기억력 및 학습능력 개선효과는 Winter(Winter, 1991), Petkov(Petkov등, 1993) 등에 의하여 보고되었다. 또 GBE는 늙은쥐의 뇌중 acetylcholine muscarinic receptor수를 증가시킬 뿐만 아니라 노화와 연관 있는 결합도 방지한다(Taylor, 1985) 노화에 의한 중추 choline계 신경의 감소는 치매를 유발하는 만큼 GBE는 치매 및 유사한 질병에 유용할 것을 알 수 있다. 이러한 GBE의 효과는 이것이 복합성분인 만큼 여성성분에 의한 상승작용도 물론 고려될 수 있으나 Qc의 acetylcholine상승효과와 잘 일치되므로 Qc에 의한 작용으로도 고려된다.

결론적으로 GBE성분은 뇌에서 여러 신경계에 상반된 효과를 가질 수 있으며 특히 Qc는 dopamine계, norepinephrine계, acetylcholine계 신경의 신경전달물질 함량에 관계하므로 이들 신경계에 대한 약리작용을 가질것이기대된다.

감사의 말씀

이 논문은 1993년도 이화여자대학교 교내연구비의 지원에 이루어졌으며 이에 감사드립니다. 또한 은행잎 추출액 및 분획을 제공해주신 신경인더스트리에 감사드립니다.

참고문헌

- Bartus, R. T., Dean, R. L., Beer, B., and Lipka, A. S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction, a critical review. *Science* **217**, 408-417.
- Birkle, D., Kurian, P., Braquet, P., and Bazan, N. (1988). Platelet-activation factor antagonist BN 52021 decreases accumulation of free polyunsaturated fatty acid in mouse brain during ischemia and electroconvulsive shock. *J. Neurochem.* **51**, 1900-1905.
- Bombardelli, E. and Spelta, M. (1990). *Ginkgo biloba*: chemistry and therapy. 2nd seminar on "Utilization of botanical derivatives in pharmaceuticals, cosmetics and para-pharmaceuticals."
- Brunello, N., Racagni, G., Clostre, F., Drieu, K. and Braquet, P. (1985). Effects of an extract of *Ginkgo biloba* on noradrenergic system of rat cerebral cortex. *Pharmacol. Res. Commun.* **17**, 1063-1072.
- Chatterijee, S. S. (1985). Effects of *Ginkgo biloba* extract on cerebral metabolic processes. In *Effects of Ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment* (A. Agnoli, J. R. Rapin, V. Scapagnini and W. V. Weitrecht Eds.), pp. 5-13, John Libbey Eurotext Ltd.
- Faden, A. and Tzzenzalian, P. (1992). Platelet-activation factor antagonist limit glycine changes and behavioral deficits after brain trauma. *Am. J. Physiol.* **263**, R909-R914.
- Kim, Y. T. and Ko, K. H. (1994). Role of monoaminergic nervous system in regulation of blood pressure : spontaneously hypertensive rats. *J. Appl. Pharmacol.* **2**, 1-10.
- Kim, W. I., Lee, Y. S., Koh, J. K. and Yang, B. H. (1990). Effects of haloperidol on monoamine neurotransmitter metabolism in corpus striatum of immobilized rat. *J. Hanyang Med. Coll.* **10**, 118-127.
- Kleijnen, J. and Knipschild, P. (1992). *Ginkgo biloba* for cerebral insufficiency. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **34**, 352-358.
- Krueglstein, J., Back, T., and Seibert, A. (1986). Influence of an extract of *Ginkgo biloba* on cerebral blood flow and metabolism. *Life Science* **39**, 2327-2334.
- Le Poncin Lafitte, M., Rapin, J. and Rapin, J. R. (1980). Effects of *Ginkgo biloba* on changes induced by contusive cerebral microembolization in rats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **243**, 236-244.
- Maruyama, Y., Kusaka, M. and Mori, J. (1979). Simple method for the determination of choline and acetylcholine by pyrolysis gas chromatography. *J. Chromatogr.* **164**, 121-127.
- Moreau, P. (1975). Un nouveau stimulant circulatoire cerebral. *Nouv Presse Med.* **4**, 2401-2402.
- Morier-Teissier E., L'Helgoual, A., Drieu, K. and Rips, R. (1987). Changes in the levels of catecholamines, indolamines and their metabolites in the brain of mice and rat following acute and chronic administration of *Ginkgo biloba* leaf extract. *Biogenic Amines* **4**, 351-358.
- Petkov, V. D., Kehayov, R., Belcheva, S., Konstantinova, E., Petkov, V. V., Getova, D. and Markovska, V. (1993). Memory effects of standardized extracts of *Panax ginseng* (G 115), *Ginkgo biloba* (GK 501) and their combination Gincosan (PHL-00701). *Planta Medica.* **59**, 106-114.
- Pfeffer, J. M. and Frohlich, E. D. (1971). Validity of indirect tail-coff method for determining systolic arterial pressure in unanesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Lab. Clin. Med.* **78**, 957.
- Pincemail, J., Thirion, A., Dupuis, M., Brquet, P., Drieu, K. and Deby, C. (1987). *Ginkgo biloba* extract inhibit oxygen species production generated by phorbol myristate acetate stimulated human leukocytes. *Birkhauser ver lag Basei. Experientia.* **43**, 181-184.
- Ramassamy, C., Naudin, B., Christen, Y., Clostre, F. and Costentin, J. (1992). Prevention by *Ginkgo Biloba* extract (EGb 761) and trolox C of the decrease in synaptosomal dopamine or serotonin uptake following incubation. *Biochem. Pharmacol.* **44**, 2395-2401.

- Subhan, Z. and Hindmarch, I (1984). The psychopharmacological effects of *Ginkgo biloba* extract in normal healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 4, 89-93.
- Taylor, J. E. (1985). The effects of chronic oral *Ginkgo biloba* extract administration on neurotransmitter receptor binding in young and aged Fischer 344 rats. In *Effects of Ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment.* (A. Agnoli, J. R. Rapin, V. Scapagnini and W.V. Weitbrecht Eds.) pp. 31-34. John Libbey Eurotext Ltd.
- Weitbrecht, W. V. and Jansen, W. (1985). Doubleblind and comparative (*Ginkgo biloba* versus placebo) therapeutic study in geriatric patients with primary degenerative dementia-a preliminary evaluation. In *Effects of Ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment.* (A. Agnoli, J. R. Rapin, V. Scapagnini and W.V. Weitbrecht Eds.) pp. 91-99. John Libbey Eurotext Ltd.
- Winter, E. (1991). Effects of an extract of *Ginkgo biloba* on learning and memory in mice. *Pharmacol. Biochem. & Behavior* 38, 109-114.