

# Ginkgo-biloba-Extrakt verbessert die koronare Arterienzirkulation bei Patienten mit koronarer Arterienerkrankung

## Beitrag von Plasmastickoxid und Endothelin-1

Beim folgenden Artikel handelt es sich um eine deutsche Kurzfassung des Originalartikels Wu.-Z., Li S.Q., Zu X.-G., Du J. und Wang F.F.: *Ginkgo biloba Extract improves Coronary Artery Circulation in Patients with Coronary Artery Disease: Contribution of Plasma Nitric Oxide and Endothelin 1*, *Phytother Res* 2008; 23: 734–739.

Übersetzung und Kürzung:

Dr. C. Bachmann

Bei Patienten mit CAD ist der koronare Blutfluss oft wegen eines Ungleichgewichts vasoaktiver Substanzen wie NO und ET-1 behindert. Eine Therapie mit Ginkgo-biloba-Extrakt erhöht den Blutfluss in der LAD, was auf eine Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen NO und ET-1 zurückgeführt werden kann.

### Einleitung

Es gibt tierexperimentelle Studien, die sich mit der möglichen Wirkung von GBE auf den koronaren Blutfluss befassen (Chatterjee and Gabard 1982; Liebgott et al. 2000; Pietri et al. 1997) sowie auf die Regulation von NO (Chen et al. 1997; Delalotte et al. 1984; Krieglstein et al. 1986; Kubota et al. 2006a und 2006b; Satoh und Nishida 2004) und Endothelin-1-Gehalt. Der Zusammenhang zwischen diesen beiden Wirkungen wurde aber bisher nicht erforscht. Auch der Einfluss von GBE auf den koronaren Blutfluss bei Patienten mit einer Erkrankung der Koronararterien wurde bisher nicht untersucht. Die vorliegende Studie befasst

te sich mit der Frage, ob GBE den LAD-Blutfluss verbessern und bei CAD-Patienten das Gleichgewicht zwischen NO und ET-1 wiederherstellen kann, und ob es zwischen Veränderungen im koronaren Blutfluss und den Veränderungen dieses gestörten Gleichgewichts einen Zusammenhang gibt.

### Methode

#### Probanden

Die Studie wurde mit 80 demografisch genau dokumentierten Patienten durchgeführt, die alle bei mindestens einer Koronararterie eine Stenose von mindestens 50 Prozent aufwiesen. Es wurden genau dokumentierte Ausschlusskriterien definiert.

#### Design

Die Studie wurde als randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Studie angelegt. Vasoaktive Arzneipräparate wurden 24 Stunden vor Behandlungsbeginn abgesetzt.

Die Probanden erhielten während 14 Tagen täglich als intravenöse Anwendung entweder 87,5 mg GBE<sup>1</sup> (n = 42) oder physiologische Kochsalzlösung (n = 38). Vor und nach der Infusion wurden die Probanden untersucht, der LAD-Blutfluss wurde mit Doppler-Echokardiografie gemessen. Gleichzeitig wurden im venösen Blut die Plasmakonzentrationen von NO und ET-1 gemessen. Die Daten wurden statistisch ausgewertet.

### Resultate

#### Verlauf

Die GBE- und die Kontrollgruppe unterschieden sich in der demografischen Verteilung nicht und wiesen bei Baseline sehr ähnliche klinische Para-

meter auf. Es gab keine Studienabbrüche, alle 80 Probanden ertrugen die Behandlung gut und beendeten die Studie.

#### Einfluss auf LAD-Blutfluss

Bei Baseline gab es bei den beiden Studiengruppen für MDPV, MSPV und DTVI keine feststellbaren Unterschiede. Die GBE-Behandlung von zwei Wochen erhöhte MDPV, MSPV und DTVI der Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant (p < 0,01) (vgl. *Tabelle 1*).

Es wurde eine multivariate Linearregression für die geschätzte MDPV, MSPV- und DTVI-Verbesserung unter Einbezug von MDPV, MSPV und DTVI bei Baseline, Alter, Geschlecht, Herzfrequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck, NO- und ET-1-Plasmakonzentration, NO/ET-1-Verhältnis und der Verumgruppe durchgeführt. Die GBE-Behandlung erwies sich als signifikante Wirkungsvariable für die MDPV-, MSPV- und DTVI-Verbesserung.

### Schlüsselwörter:

- GBE:** Ginkgo-biloba-Extrakt
- CAD:** Coronary artery disease: Koronare Arterienerkrankung
- NO:** Stickstoffoxid
- ET-1:** Endothelin-1
- LAD:** Left anterior descending coronary artery: Ramus interventricularis anterior, Kranzarterie am linken Seitenast
- DTVI:** Diastolic time velocity integral: diastolisches Geschwindigkeits-Zeit-Integral
- MDPV:** Maximal diastolic peak velocity: maximale diastolische Spitzengeschwindigkeit
- MSPV:** Maximal systolic peak velocity: maximale systolische Spitzengeschwindigkeit

<sup>1</sup> Ginaton-Injektionslösung 17,5 mg GBE/5 ml, Willmar Schwabe GmbH & Co. – Chi Sheng Chemical Corp. Ltd. Taiwan, China.

Tabelle 1:  
Veränderung von MDPV, MSPV und DTVI durch GBE (%)

Gruppe	MDPV	MSPV	DTVI
EGB	14,61 ± 4,51	9,03 ± 4,81	14,69 ± 5,08
Plazebo	0,67 ± 2,66	0,34 ± 2,67	0,68 ± 3,00

Tabelle 2:  
Veränderung von NO, ET-1 und NO/ET-1-Verhältnis durch GBE (%)

Gruppe	NO	ET-1	NO/ET-1-Verhältnis
EGB	12,42	-5,82	19,47
Plazebo	1,2	-0,7	2,1

### **Einfluss von GBE auf NO, ET-1 und NO/ET-1**

Ähnlich sieht das Bild auch hier aus: EGB verbesserte die erfassten Parameter signifikant ( $p < 0,01$ ) und resultierte in einer Erhöhung des NO-Gehaltes, einer Erniedrigung des ET-1-Gehaltes und einer Erhöhung des NO/ET-1-Verhältnisses (vgl. *Tabelle 2*)

Auch hier zeigte die multivariate Linearregression GBE als signifikante Wirkungsvariable für die Verbesserung der Zielparame-ter an.

### **Korrelation zwischen dem Ansprechen auf eine Verbesserung von vasoaktiven Substanzen und LAD-Blutfluss**

Alle Plasmamarker, also NO, ET-1 und NO/ET-1, korrelierten mit einer Verbesserung des LAD-Blutflusses. Der Zusammenhang wurde bei der Zunahme von NO und dem LAD-Blutfluss bei MSPV, MSPV und DTVI beobachtet. Die prozentuale Veränderung des ET-1-Gehaltes erwies sich als umgekehrt proportional zur prozentualen Veränderung bei MDPV, MSPV und DTVI. Die Autoren konnten auch eine positive Proportionalität zwischen der Erhöhung von MSPV, MSPV und DTVI und der Erhöhung der NO/ET-1-Rate feststellen ( $p < 0,01$ ).

### **Diskussion**

Die vorliegende Studie zeigte einen positiven Zusammenhang zwischen der Anwendung von Ginkgo-biloba-Extrakt und einer Erhöhung des diastolischen Geschwindigkeits-Zeit-Integrals, der maximalen diastolischen Geschwindigkeit sowie der maximalen systolischen Geschwindigkeit im Ramus interventricularis anterior bei Patienten mit einer Erkrankung der Koronararterien. Die Resultate zeigen, dass GBE die Wirkung des Vasokonstriktors Endothelin-1 hemmt. Gleichzeitig führt er zu einer Erhöhung des LAD-Blutflusses. Dies deutet auf einen Zusammenhang dieser beiden Effekte hin. Neulich publizierte Studien (Sun et al. 2003; Zhang et al. 2004) unterstützen diese Vermutung. Die Studie lässt auch vermuten, dass die kardioprotektive Wirkung von GBE auf eine Verbesserung des NO/ET-1-Verhältnisses zurückzuführen ist.

Die Autoren folgern aus dieser Studie, dass GBE einen therapeutischen Nutzen für den koronaren Blutfluss hat, der mindestens teilweise auf eine Regulierung des Gleichgewichts zwischen NO und ET-1 zurückzuführen ist. ■

Verfasser der Übersetzung und Kürzung:  
**Dr. Christoph Bachmann**  
Hirschmattstrasse 46  
6003 Luzern  
c.a.bachmann@bluewin.ch

### Literaturreferenzen:

- Chatterjee SS, Gabard B. 1982. Studies on mechanism of action of an extract of Ginkgo biloba, a drug used for treatment of ischemic vascular diseases. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 321(suppl): 207.
- Chen X, Salwinski S, Lee TJ. 1997. Extracts of Ginkgo biloba and ginsenosides exert cerebral vasorelaxation via a nitric oxide pathway. Clin Exp Pharmacol Physiol 24: 958–959.
- Delafloffe S, Auguet M, DeFeudis FV et al. 1984. Endotheliumdependent relaxations of rabbit isolated aorta produced by carbachol and by Ginkgo biloba extract. Biomed Biochim Acta 43: S212–S216.
- Kriegelstein J, Beck T, Seibert A. 1986. Influence of an extract of Ginkgo biloba on cerebral blood flow and metabolism. Life Sci 39: 2327–2334.
- Kubota Y, Tanaka N, Kagota S et al. 2006a. Effects of Ginkgo biloba extract on blood pressure and vascular endothelial response by acetylcholine in spontaneously hypertensive rats. J Pharm Pharmacol 58: 243–249.
- Kubota Y, Tanaka N, Kagota S et al. 2006b. Effects of Ginkgo biloba extract feeding on salt-induced hypertensive Dahl rats. Biol Pharm Bull 29: 266–269.
- Liebgott T, Miollan M, Berchadsky Y, Drieu K, Culcasi M, Pietri S. 2000. Complementary cardioprotective effects of flavonoid metabolites and terpenoid constituents of Ginkgo biloba extract (EGb 761) during ischemia and reperfusion. Basic Res Cardiol 95: 368–377.
- Pietri S, Maurelli E, Drieu K, Culcasi M. 1997. Cardioprotective and anti-oxidant effects of the terpenoid constituents of Ginkgo biloba extract (EGb 761). J Mol Cell Cardiol 29: 733–742.
- Sato H, Nishida S. 2004. Electropharmacological actions of Ginkgo biloba extract on vascular smooth and heart muscles. Clin Chim Acta 342: 13–22.
- Sun BL, Zhang J, Wang XC et al. 2003. Effects of extract of Ginkgo biloba on spasms of the basilar artery and cerebral microcirculatory perfusion in rats with subarachnoid hemorrhage. Clin Hemorheol Microcirc 29: 231–238.
- Zhang C, Zu J, Shi H, Liu J, Qin C. 2004. The effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on hepatic sinusoidal endothelial cells and hepatic microcirculation in CCl4 rats. Am J Chin Med 32: 21–31.