

자각성 이명 환자에서 Ginkgo biloba extracts (Ginexin-F)의 제 3상 임상 효과

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
임현호·정근·최종욱

= Abstract =

Phase III Clinical Trial for Efficacy of Ginkgo Biloba Extracts (Ginexin-F) in Idiopathic Tinnitus

Hyun-Ho Lim, Keun-Chung, Jong-Ouck Choi
*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
Korea University, College of Medicine*

Tinnitus is an aberrant perception of sound unrelated to an external source of stimulation. Because of inadequate understanding of the etiology, treatment of tinnitus has been disappointing. Various treatment protocols have been attempted for tinnitus including medication, tinnitus masker, psychological counseling, but no single treatment was proven to be the most effective method. Recently Extracts from ginkgo biloba leaf (GBE) has been reported to be effective in treatment of tinnitus. In this clinical study we used GBE for the treatment of tinnitus and evaluated its efficacy and safety. Fourty patients who have idiopathic, subjective tinnitus were divided into two group. Twenty patients were treated with GBE (Ginexin-F) for 3 months, while another twenty patients were treated with adenosin triphosphate disodium (ATP) for same peirod as control group. Nine of 16 patients (56%) had a symptomatic improvement after 3 months trial of Ginexin-F, while control group showed 25 % improvement. During the clinical trial there was no significant adverse effect of Ginexin-F except mild gastrointestinal discomfort. With this results we suggest that GBE might be effective and safe drug for treatment of tinnitus of idiopathic origin.

KEY WORDS : Ginkgo biloba extracts · Tinnitus

서 론

이명이란 외부의 음 자극과 관계없이 환자가
잡음을 느끼는 것으로 환자 자신의 귀에서 또

는 머리 가운데서 들리는 것 같이 느끼기도
한다. 포괄적 의미로는 다른 사람이 들을 수
없는 내적인 청감각이라고 말할 수 있다. 이명
은 두통이나 통증, 발열, 난청이나 현훈과 같

은 한 증상의 일종이다. 그러나 다른 증상과는 달리 이명은 환자 자신만 느끼고 실제로 검사자가 정확하게 조사하여 기록하기가 어려운데 문제가 있다. 이명은 객관적인 측정방법과 적절한 실험동물이 없어서 그 원인을 규명하는데 많은 어려움이 있으며, 원인에 대한 학설이 다양하며 이론적인 것이 대부분이다. 현재까지 알려진 바로는 청신경의 감각이상, 자율신경계의 부조화, 내이 혈관의 순환장애 등에 의하여 손상된 감각세포나 청각중추의 위치에 따라 다양한 음높이와 강도의 이명이 발생한다고 주장하고 있다. 이명은 그 원인에 따라 분류를 하는데 이 분류법은 진단과 치료에 도움을 준다. 타각적 이명은 다른 사람도 같이 들을 수 있는 이명으로 혈관장애, 중이내 근육의 강직 수축, 이관의 확장등의 원인으로 생기며, 약물요법이나 수술적 요법으로 그 원인을 제거하면 쉽게 치유 될 수 있으나, 그에 비해 전체 이명환자의 80% 이상을 차지하는 자각적 이명은 그 원인을 파악하기가 대단히 어렵고 많은 학자들이 다양한 치료법을 주장하지만 특별한 정설이 없는 실정이다. 최근 은행잎에서 추출한 ginkgo biloba extracts (GBE)가 중추신경계의 뇌혈관 장애^{11,15)}를 비롯한 만성변성 장애⁷⁾의 예방 및 치료에 효과가 있다는 보고와 함께 이과학 분야에서 이명^{5,12,17)}, 현훈¹⁴⁾, 난청¹³⁾의 치료 효과에 대한 기초적, 임상적 연구가 활발히 진행되어지고 있다. 본 연구에서 저자들은 자각적 이명 환자를 대상으로 이명치료제로 탁월한 효과를 지니고 있다고 알려지고 있는 GBE (Ginexin-F) 투여 후 임상효과와 안전성을 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

1995년 10월 1일 부터 1996년 3월 31일까지 고려대학교 부속병원 이비인후-두경부외과에 이명을 주소로 내원한 환자중 병력 청취 및 이학적 검사상 중이염등의 염성성 병변, 혈관성,

중이근육의 긴장성 강직, 이관장애등에 의한 타각적 이명환자는 제외하였고, 측두골 x-선 검사 및 청력검사 결과 특별한 원인을 찾을 수 없는 자각성 이명을 호소하는 40명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 투여 방법

대상 환자중 20명에게는 GBE 40 mg을 1일 3회씩 3개월간 경구 투여하였고 대조군으로 20명의 환자에게는 대사개선제로 이명 치료제로 사용되어 오고 있는 ATP (adenosine triphosphate disodium) 20 mg을 1일 3정씩 3개월간 경구 투여 하였다. 약물 투여 중에는 약제의 효과 판정에 영향을 미칠 수 있는 약물 복용을 금지시켰으며 투약 전 및 투약 3개월 후에 혈액 및 요검사등의 일반 임상병리검사를 시행하여 약물에 의한 이상 유무를 관찰하였다.

3. 관찰 방법 및 임상효과 판정

투약 전에 청력검사와 이명검사 (pitch and loudness matching)를 실시하였고, 이명의 특성을 조사하기 위하여 설문지 (Table 1)를 사용하였다. 설문지의 내용으로는 이명의 방향, 지속기간, 증상의 심한 정도, 강도, 질, 악화 및 완화 상황등에 대하여 조사하였고, 투약후 1개월, 3개월째에 청력검사, 이명검사와 설문지를 조사하여 증상의 변화를 관찰하였다.

4. 대상 환자와 이명의 분석

가. 성별 및 연령분포

대상 이명 환자들의 연령분포는 23세부터 62세까지 였으며 평균 연령은 42세였고, 남자 22례, 여자 18례였다. (Table 2)

나. 이명의 방향

이명의 방향은 우측 13례, 좌측 14례, 양측성은 13례였다 (Table 3).

다. 이명의 지속 기간

이명의 증상을 가지고 있던 기간은 1년 이하부터 10년 이상까지 다양하였으며, 1년 이하가 16례로 가장 많았고, 31례 (77%) 에서 5년 이하의 병력을 가지고 있었다 (Table 4).

Table 1. Questionair for tinnitus evaluation

이명에 관한 설문지 고려대학교 이비인후-두경부외과학 교실

작성일자: 년 월 일 차트번호:
 이 름: 나이 성별 직업
 전화번호:

1. 귀울음으로 병원에 가보신 적이 있나요? 1) 예 2) 아니오
2. 귀울음 이외의 질병은? 1) 고혈압 2) 당뇨 3) 알레르기 4) 기타
3. 위의 질환으로 투약 중인가요? 1) 예 2) 아니오
4. 담배를 피우시나요? 1) 예 2) 아니오
5. 통증으로 아스피린이나 진통제를 드시나요? 1) 예 2) 아니오
6. 전에 머리를 다치신 적이있나요? 1) 예 2) 아니오
 만약 있다면 몇 년 전이며 의식의 소실도 있었나요?
7. 폭음에 노출된 적이 있습니까? 1) 예 2) 아니오
8. 소음에 장기간 노출된 적이 있습니까? 1) 예 2) 아니오
9. 컷병을 앓으신 적이 있습니까? 1) 예 2) 아니오
10. 청력장애가 있습니까? 1) 예 2) 아니오
11. 보청기를 사용하신 적이 있습니까? 사용기간은?
12. 보청기를 사용하면 귀울음에 어떤효과가 있습니까? 1) 증가 2) 감소 3) 비슷
13. 처음 귀울음을 느끼신 때는 언제입니까? 년 전
14. 지금의 귀울음의 지속기간은? 1) <1년 2) 1~2년 3) 3~5년 4) 5년이상
15. 현재의 귀울음 이전에도 귀울림을 경험하신 적이 있나요? 1) 예 2) 아니오
16. 귀울음이 들리는 귀는? 1) 오른쪽 2) 왼쪽 3) 양쪽
17. 귀울음의 정도를 수치로 나타내면 (1에서 10까지)?
18. 귀울음의 크기 변화는? 1) 동일 2) 큰 변동 3) 가끔 작아짐 4) 일중 변화 심함
19. 귀울음의 높이는 (1에서 10까지)?
20. 귀울음은 어떤 소리와 비슷한가요? (예. 휘파람, 종, 전화, 파도, 맥박)
21. 귀울음이 심해지는 때? (예. 피곤할 때, 쉴 때, 신경을 많이 쓴 후, 아침)
22. 귀울음으로 잠이 들기 힘든가요? 1) 예 2) 아니오
 귀울음으로 잠을 설치는 경우는 1주일에 몇회?
23. 귀울음이 없어지는 경우는? (예 차량소음을 들을 때, 등산 시, 투약 시)
24. 귀울음이 약해지는 경우는? (예. 피곤할 때, 술마실 때, 쉴 때, 시끄러울 때)
25. 그 외 하고 싶으신 말씀은?

Table 2. Age and Sex Distribution

Age	Male	Female	Total
<20		0	0
21~30	3	3	6
31~40	5	4	9
41~50	7	4	11
51~60	4	5	9
>60	3	2	5
Total		22	18

Table 3. Side of Tinnitus

Side	Number of patients
Right	13
Left	14
Bilateral	13
Equal	(8)
Right worse	(3)
Left worse	(2)
Total	40

Table 4. Duration of Tinnitus

Duration	Number of patients
<1 year	16
1~2 years	4
2~3 years	6
3~5 years	3
3~10 years	7
>1 year	4
Total	40

라. 이명의 성상

이명의 성상은 다양하게 표현되고 있으며, 전체 40례중 귀뚜라미 소리가 17례로 가장 많았고, 그의 뻑- 소리 (9례), 김빠지는 소리 7례, 라디오 다이알 맞추는 소리 3례, 기타 4례였다.

마. 이명의 심한 정도

이명의 심한 정도는 설문지에서 1에서 10의 수로 심한 정도를 표시한 것을 크게 4단계 (1-2; mild, 2-4; moderate, 5-7; troublesome, 8-10; severe) 로 나누어 표시하였다. 전체 40명

의 환자중 실험군과 대조군에서 각각의 약제에 대한 투약 전, 후의 결과를 비교하였다.

바. 청력검사 및 이명차폐검사 결과

순음청력검사 결과 회화음역에서 경도이상의 난청을 동반한 경우는 23례였으며, 감각신경성난청이 17례, 혼합성 난청이 6례였다. 회화음역에서 정상 소견을 보인 17례중 11례에서 고음역의 청력 손실을 나타내었다. 이명차폐검사 결과에서 이명의 주파수는 40례중 22례에서 4,000Hz 이상의 고음역의 주파수 특성을 가지고 있었으며, 이명의 크기는 5 dBSL이내가 21례로 가장 많았고, 5-10 dBSL 7례, 10-20 dBSL 8례, 20 dBSL이상이 4례였다. 전체 40명의 환자중 실험군과 대조군에서 각각의 약제에 대한 투약 전, 후 이명 주파수 및 강도의 변화를 비교하였다 (Table 6).

결 과

1. 투여 후 이명의 심한 정도 (severity)의 변화

GBE를 투여한 후에 이명에 대한 심한 정도의 변화는 투약 1개월 후부터 호전되는 소견을 보였으며, 3개월 후에는 troublesome이상의 환자 16명중 9명 (56%)에서 중등도 이하의 경미한 이명으로 호전된 소견을 보인 반면, ATP를 투여한 대조군에서는 12명중 3명 (25%)에서 증상의 호전을 보였다 (Table 5, Fig. 1)

2. 이명의 크기 (loudness)의 변화

GBE 투여후 3개월 후에 측정된 이명검사 결과, 주파수의 변화는 관찰되지 않았으며, 이명의 크기를 측정 결과 5 dB SL이상을 보인 10례중 4례 (40%)에서 5 dBSL 이내로 이명의 크기가 감소하였으며, 대조군 (ATP투여군)에서는 9명중 2명 (22%)에서 크기가 감소하였다 (Table 6, Fig. 2).

3. 부작용 및 임상검사의 이상 유무

GBE를 투여하는 과정중 2명의 환자에서 경

Table 5. Severity of Tinnitus before and after Treatment

Severity	pretreatment		post-treatment (1 month)		post-treatment (3 months)	
	G	C	G	C	G	C
mild	2	2	2	3	5	4
moderate	2	6	7	6	8	7
troublesome	9	8	7	7	4	6
severe	7	4	4	4	3	3
Total	20	20	20	20	20	20

G=GBE group C=control group (ATP)

mild : minor tinnitus symptoms hardly disturbing patients

moderate : complaints disturbing communication

troublesome : complaints restricting communication

severe : severe complaints restricting communication

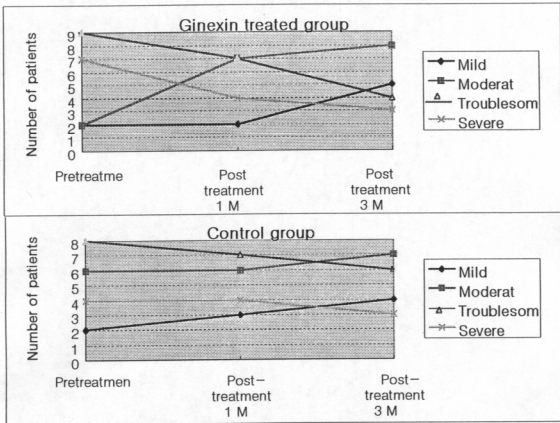


Fig. 1 Changes of Severity of Tinnitus after Treatment

미한 소화장애를 호소한 이외에는 특별한 부작용은 발견되지 않았으며, 투여후 3개월후에 실시한 일반 임상병리학 검사에서도 특이한 이상소견은 관찰되지 않았다.

고찰

이비인후과 질환중 난청과 더불어 흔히 접할 수 있는 이명은 아직 발생기전과 원인이 명확

Table 6. loudness of Tinnitus before and after Treatment

Intensity	pretreatment		post-treatment (3 months)	
	G	C	G	C
<3 dB SL	6	3	7	4
5 dB SL	4	8	7	9
5~10 dB SL	4	3	3	3
10~20 dB SL	4	4	2	3
>20 dB SL	2	2	1	1
Total	20	20	20	20

G=ginexin group C=control group (ATP)

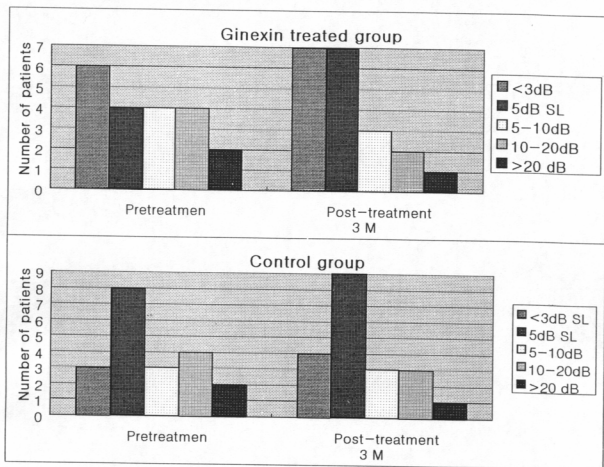


Fig. 2 Changes of loudness of Tinnitus after Treatment

하게 밝혀져 있지 않아 효과적인 치료법이 없는 실정이다. 현재 이명의 치료법으로 널리 사용되고 있는 방법으로는 이명차단법, 심리치료, 약물요법등을 들 수 있다. 이 중 약물치료법은 손쉽게 환자에게 투여하며 임상 경과를

판정하기 용이하므로 현재 임상에서 많이 시도되고 있다. 약물치료제⁴⁾로 많이 사용되고 있는 약제로는 국소마취제, 세포막전위 안정제, 대사개선편제, 혈류개선편제, 신경안정제등이 있으나 치료 효과에 관하여는 논란이 많다.

국소마취제로 널리 쓰이는 lidocaine¹¹⁾은 내이와 중추에서 과도한 신경전도를 억제함으로써 이명을 일시적으로 차단하나, 지속 시간이 수 분에서 수 시간으로 짧은 단점이 있어서 지속적으로 사용하기에는 어려움이 있으며 일부 학자들은 lidocaine투여후 오히려 이명의 강도가 증가하는 경우가 있다고 보고하고 있다¹²⁾. 경구용 lidocaine제제인 tocainide¹³⁾는 이명의 치료에서 어느 정도 지속적인 효과가 있다고 보고되고 있지만 이명을 억제할 정도의 용량 사용시 부작용이 나타나는 경우가 있다.

항 경련제인 carbamazepine, dilantin, primidone등도 이명의 치료에 시도되어 왔으나²⁴⁾ 현훈, 피로감, 위장장애등의 부작용이 보고되어 현재는 이명의 치료제로 권장되지 않고 있다.

신경안정제인 benzodiazepin계의 약제인 diazepam, clonazepam, alprazolam등은 이명이 신경을 건드리는 정도로 악화시키는 긴장, 불안, 불면 등과 같은 요소가 있을 때 사용되고 있다. 또한 이명의 원인중 하나로 생각되고 있는 구심성 청각 경로의 신경세포에 대한 억제기능의 저하를 benzodiazepine이 억제성 신경 전달물질인 GABA의 기능을 증가시킴으로써¹⁰⁾ 예방할 수 있다는 학설로 인하여 효과적인 치료법이라고 여겨지고 있다. 그러나 이러한 신경안정제들은 습관성과 함께 금단증상으로 오히려 심해 질 수 있으므로 투여 용량에 주의하여 사용하여야 한다. 그의 자율신경의 흥분이나 다른 원인으로 혈류장애가 있는 경우 혈관확장제를 사용하기도 하고, 비타민, ATP등 대사개선편제, 혈류개선편제, calcium channel blocker등이 사용되고 있으나 그 효과에 대하여는 논란점이 많다.

최근 은행잎에서 추출한 ginkgo biloba extracts (GBE)가 중추신경계의 뇌혈관 장애^{11,12)}를 비롯한 만성병성 장애⁷⁾의 예방 및 치료에 효과가 있다는 보고와 함께 이과학 분야에서 이명^{5,12,17)}, 현훈¹⁴⁾, 난청¹³⁾의 치료 효과에 대한 기초적, 임상적 연구가 활발히 진행되어지고 있다. GBE는 고대 중국의 한방의학에서 그 유래

를 찾을 수 있으며, 현대의학에서의 사용은 1965년 독일의 Schwabe가 뇌혈류장애 환자에게서 치료 목적으로 사용한 이래 여러가지 이름의 약제로 개발되어 사용되고 있다. GBE의 약리효과는 혈류를 증가시키고, 대사를 개선시키며, 혈소판 응집을 억제하여 혈액의 점도를 향상시키는 작용을 하며, 신경계에서 신경전달작용을 향상시키는 역할을 하며, 그의 세포의 손상을 초래하는 oxygen free radical을 제거하는 역할을 한다고 알려져 있다. 이러한 GBE의 다양한 약리 작용으로 인하여 중추신경계에서는 뇌손상후 회복의 촉진, 신경독성으로 부터의 뇌세포 방어작용, 노인성 치매¹⁶⁾의 예방등에 효과가 있으며, 말초 감각신경계에서는 허혈성 말방 손상, 전정기능 장애, 청각장애의 예방및 치료에 탁월한 효과가 있다고 보고되었다. 이명의 치료 효과에 관한 연구로는 Meyer¹²⁾, von Wedel등¹⁶⁾은 placebo를 이용한 이중맹검법을 시행하여 이명 환자에게서 증상의 완화에 좋은 효과가 있다는 보고를 하였으며, 특히 발병한 달 이내의 편측성, 간헐적 이명에 탁월한 효과가 있다고 하였다. 본 연구의 결과로서 GBE를 투여한 후에 이명을 느끼는 괴로운 정도 (severity)의 변화는 투약 1개월 후 부터 호전되는 소견을 보였으며, 3개월 후에는 troublesome이상의 환자 16명중 9명 (56%)에서 중등도 이하의 경미한 이명으로 호전된 소견을 보였으며, ATP를 투여한 대조군에서는 12명중 3명 (25%)에서 증상의 호전을 보며, GBE가 ATP와 같이 비특이적 치료제로 사용되는 대사개선편제에 비하여 치료효과가 우수한 것을 알 수 있었다. 이명의 크기에서도 실험군 (GBE 투여군)에서는 5 dBSL 이상을 보인 10례중 4례 (40%)에서 5 dBSL 이내로 이명의 강도가 감소하였으며, 대조군 (ATP투여군)에서는 9명중 2명 (22%)에서 강도가 감소하여, 환자가 느끼는 이명의 크기에 대하여도 대조군에 비하여 어느 정도 효과가 있는 것으로 보여진다. 그러나 GBE 단독으로 치료한 본 임상 연구에서 효과가 없는 경우도 약 44%나 되고, 이명의 주파수나 느끼는 성상의 변화는 관찰되지

않아 원인에 따른 치료 효과에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다. ginkgo biloba extracts의 부작용으로는 소화장애, 피부장애, 두통 등을 들 수 있으며 그 정도는 경미한 것으로 알려져 있다. 저자들의 경우에는 GBE를 투여하는 동안에 투약을 중단할 정도로 심한 부작용을 호소한례는 없었으며, 20명중 2명에서 경미한 정도의 소화장애만을 호소하였으며, 투약 3개월 후에 실시한 일반 임상병리검사에서도 특이한 이상 소견은 발견되지 않은 점으로 미루어 보아 GBE가 이명 치료에 효과적이고 안정성이 있는 약물로 생각되며, 현재까지 특별한 치료법이 없는 원인불명의 이명의 치료에 단독으로 혹은 다른 여러가지 치료법과 병행하여 사용함으로써 좋은 효과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

1995년 10월부터 1996년 3월까지 6개월간 고려대학교병원 이비인후-두경부외과 외래에 내원한 자각성 이명 환자 50명중 30명의 환자에서는 ginkgo biloba extracts (Ginexin-F) 40mg을 하루 3회씩 3개월간 투여하고, 대조군으로 20명의 이명 환자에게 ATP 20mg을 하루 3회씩 3개월간 투여한 후 임상증상의 변화와 부작용을 비교, 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 투여 후 이명의 심한 정도 (severity)의 변화

GBE를 투여한 후에 이명에 대한 심한 정도의 변화는 투약 1개월 후 부터 호전되는 소견을 보였으며, 3개월 후에는 toublesome 이상의 환자 16명중 9명 (56%)에서 중등도 이하의 경미한 이명으로 호전된 소견을 보인 반면, ATP를 투여한 대조군에서는 12명중 3명 (25%)에서 증상의 호전을 보였다.

2. 이명의 크기 (loudness)의 변화

GBE 투여후 3개월 후에 측정된 이명검사 결과, 주파수의 변화는 관찰되지 않았으며, 이명의 크기를 측정된 결과 5 dBSL 이상을 보인 10례중 3례 (37%)에서 5 dBSL 이내로 이명의 강도가 감소하였으며, 대조군 (ATP투여군)에서는 9명중 2명 (22%)에서 강도가 감소하였다.

3. GBE 투여중 경미한 위장장애를 호소한 2례를 제외하고는 특별한 부작용은 나타나지 않았으며, 투약 전, 후에 실시한 일반임상병리검사 소견에서도 특이한 변화를 보이지 않았다.

이상의 결과로 보아 GBE는 원인불명의 자각성 이명환자의 치료제로 일반 대사개선제에 비하여 보다 효과적이고 부작용이 없는 안정성있는 약제라 사료된다.

References

1. Arrigo A : Die Behandlung der chronischen zerebrovaskuralen insuffizienz mit Ginkgo biloba extrakt. Therapiewoche 3 : 5208~5218, 1986
2. Donaldson I : Tinnitus : a theoretical view and therapeutic study using amylobarbiturate. J Laryngol Otol 92 : 123~130, 1978
3. Duckert LG, Rees TS : Treatment of tinnitus with intravenous lidocaine : a double-blind randomized trial. Otolaryngol Head Neck Surg 91 : 550, 1983
4. Goodey RJ : Drugs in the treatment of tinnitus. In tinnitus (Ciba Foundation Symposium 85), London, 1981
5. Holgers KM, Axelsson A, Prongle I : Ginkgo biloba extract for the treatment of tinnitus. Audiology, 33 (2) : 85~92, 1994
6. Hulshof JH, Vermeij P : The effect of several dose of oral tocainide HCL on tin-

- nitus. *Laryngol Otol (suppl)* 9 : 257~258, 1984
7. Itil T, et al. Natural substances in psychiatry (Ginkgo biloba in dementia). *Psychopharmacol Bull*, 1995
 8. Karcher L, Zagermann P and Kriegelstein J : Effect of an extracts of Ginkgo biloba on rat brain energy metabolism in hypoxia. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 327 : 31~35, 1984
 9. Koltringer P, Langsteger W, Lind P, Klima G, Florian W, Schbert B, Pierer G, Reisecker F and Eber O : Ginkgo Biloba-Spezialextrakt EGb 761 und Folsaure bei diabetischer Polyneuropathie. *Therapeutische Erfahrungen Z Allg Med* 68 : 69~102, 1992
 10. Krnjevic K : Significance of GABA in brain function. In : GABA mechanisms in epilepsy. Eds : Tunncliffe et al. Wiley Liss, NY, 1991
 11. Melding PS, Goodey RJ, Thorne PR : The use of intravenous lognocaine in the diagnosis and treatment of tinnitus. *J Laryngol Otol* 92 : 115~121, 1978
 12. Meyer B : A-Multicenter Randomized Double-Blind Study of Ginkgo Biloba Extracts Versus Placebo in the Treatment of Tinnitus. *Presse Med* 15 : 1562~1564, 1986
 13. Plath P, et al. Results of combined low-power laser therapy and extracts of Ginkgo biloba in cases of sensorineural hearing loss and tinnitus. *Adv Otorhinolaryngol*, 1995
 14. Tighilet B, et al. Pharmacological activity of the Ginkgo biloba extracts (EGb 761) on equilibrium function recovery in the unilateral vestibular neurectomized cat. *J Vestib Res*, 1995
 15. Vorberg G. : Ginkgo Biloba Extracts (GBE*) : A long-term study of chronic cerebral insufficiency in geriatric patients. *Clinical Trials Journal* Vol. 22 No. 2, 1985
 16. Weitbrecht WN, Jansen W : Primar degenerative demenz : Therapie mit GBE. Plazebokontrollierte doppelblinde-und vergleichsstudie. *Fortschr Med* 104 : 199~202, 1986
 17. von Wedel H, et al. Soft-laser/Ginkgo therapy in chronic tinnitus. A placebo-controlled study. *Adv Otorhinolaryngol*, 1995.