



Wirksamkeit eines Kava-Spezial-Extraktes bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht-psychotischer Genese

Doppelblind-Studie gegen Plazebo über 4 Wochen

E. Kinzler^a, J. Krömer^b, E. Lehmann^b

Zusammenfassung

An 58 Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht-psychotischer Genese wurde in einer 4wöchigen doppelblinden Studie die Wirksamkeit von Kava-Spezial-Extrakt WS 1490 (Laitan[®]) (3 × 100 mg) gegen Plazebo geprüft. Die Beurteilung des Behandlungseffektes erfolgte mit der Hamilton-Angst-Skala (Zielvariable) sowie der Eigenschaftswörter-Liste und der Clinical-Global-Impression-Skala (Begleitvariablen) nach 1, 2 und 4 Wochen. Nach einer Woche zeigte sich bei den Patienten, die mit dem Kava-Spezial-Extrakt WS 1490 behandelt wurden, eine im Therapiegruppenvergleich signifikante Verringerung des HAMA-Gesamtscores, die in der Plazebo-Gruppe nicht zu beobachten war. Die Differenz zwischen den Therapiegruppen verstärkte sich nach 4 Wochen weiter. Die Ergebnisse der als Begleitvariablen erfaßten Beurteilungsskalen gingen damit konform. Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Medikation wurden nicht beobachtet.

Summary

Clinical Efficacy of a Kava Extract in Patients with Anxiety Syndrome / Double-blind placebo controlled study over 4 weeks.

In a randomized, placebo-controlled double-blind study two groups each containing 29 patients with anxiety syndrome not caused by psychotic disorders were treated for a period of 4 weeks with kava extract WS 1490 (Laitan[®]) 3 × 100 mg/day or a placebo preparation. Therapeutic efficacy was assessed by the Hamilton-Anxiety-Scale (main target variable), the Adjectives-List and the Clinical-Global-Impression-Scale (secondary target variables) after 1, 2 and 4 weeks of treatment. The HAMA overall score of anxiety symptomatology revealed a significant reduction in the drug receiving group already after one week of treatment. This difference between the two groups of patients increased in the course of the study. The results of the secondary target variables were in agreement with the HAMA-score and demonstrate the efficacy of WS 1490 in patients with anxiety disorders. No adverse experiences caused by the medication were noted during the 4 week administration of WS 1490.

Key words: Anxiety syndrome · Kava extract, clinical pharmacodynamics · Laitan[®] · WS 1490

1. Einleitung

Die erste wissenschaftlich-botanische Beschreibung von Piper methysticum stammt von Johann-Georg Forster (1754-1794), der die entspannende Wirkung des aus dem Wurzelstock dieser Pflanze hergestellten Kava-Kava-Trankes beschrieb.

Bereits früh fand Kava wegen seiner Wirkungen auf das ZNS intensives wissenschaftliches Interesse. So legten Czuzent (1860), O'Rorke und Goble (1860) erste phytochemische Untersuchungen vor. Eine 1886 erschienene Monographie (L. Lewin) faßte Kenntnisse der Botanik, Chemie, Pharmakologie, Toxikologie und bereits erste

tierexperimentelle Befunde zusammen. Zwischen 1913 und 1933 veröffentlichte L. Borsche 14 Arbeiten über die bedeutsamen Inhaltsstoffe von Kava-Extrakt, die Kavalactone. Die Fragen nach den wirksamen Bestandteilen ist seit Meyer u. Kretzschmar (1966) weitgehend aufgeklärt.

Die entspannende Wirkung des Kava-Kava-Trankes beruht auf den sogenannten Kavalactonen Kavain, Methysticin, Yangonin, Dihydrokavain, Dihydromethysticin und Desmethoxyyangonin (Hänsel 1964).

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte die Formatio reticularis des Hirnstamms als ein Angriffsort der Kavalactone herausgearbeitet werden. Ein wesentlicher Unterschied zur Wirkungsweise von Narkotika besteht darin, daß die Kavalactone monosynaptische Reflexe nicht beeinflussen. Sie verursachen eine motorische Dämpfung und Relaxation der Skelettmuskulatur bei unbeeinflusster Atmung (Meyer u. Kretzschmar 1966).

Dem Kavain wurde aufgrund humanpharmakologischer Untersuchungen eine besonders affektiv und muskulär

Gerontopsychiatrische Abteilung des Krankenhauses Moersbroich-Rath GmbH^a, Düsseldorf, und Forschungsstelle für Klinische Psychologie, Psychiatrische Universitätsklinik^b, Düsseldorf

entspannende Wirkung bei gleichzeitiger Anregung von Denken und Handlungsbereitschaft zugeschrieben (Kretschmer 1970, Lehmann et al. 1989).

Die psychotropen Wirkungen der Kavalactone fanden angesichts einer sich rasch entwickelnden Psychopharmakotherapie mit synthetischen Präparaten, insbesondere Tranquilizern vom Benzodiazepin-Typ, Neuroleptika und Antidepressiva, klinisch wenig Beachtung. Erst in jüngster Zeit gewinnen Phytopharmaka wieder mehr an Bedeutung, da synthetische Psychopharmaka häufig mit Nebenwirkungen belastet sind, die eine mehrwöchige Medikation problematisch machen.

Der Kava-Spezial-Extrakt WS 1490¹⁾ ist ein standardisierter, in einem mehrstufigen Verfahren hergestellter Spezialextrakt aus dem getrockneten Kava-Kava-Rhizom. Er enthält die Kavalactone Kavain, Dihydrokavain, Methysticin, Dihydromethysticin, Yangonin und Desmethoxyyangonin als wirksame Substanzen. Eine Kapsel mit 100 mg Trockenextrakt war auf 70 mg Kavalactone eingestellt. Die Kavalactone wirken laut tierpharmakologischen Untersuchungen muskelrelaxierend, spasmolytisch, lokalanästhetisch und antiarrhythmisch (Shulgin 1973, Meyer 1966, Kretschmar u. Teschendorf 1974, Kretschmar u. Meyer 1967 u. 1968, Hänsel u. Haas 1984). In klinischen Studien zeigten sie ein deutlich anxiolytisches Wirkprofil, ohne daß in therapeutischen Dosen Gewöhnungs- oder Abhängigkeitsphänomene auftraten (Bhate 1988, Warnecke 1986 u. 1989).

Ziel der vorliegenden Studie war es, die klinische Wirksamkeit von WS 1490 bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht-psychotischer Genese zu überprüfen und die Verträglichkeit zu dokumentieren.

2. Patienten und Methodik

Die Wirksamkeit von WS 1490 wurde in einer 4wöchigen kontrollierten klinischen Doppelblind-Studie gegen Placebo geprüft. Die Konzeption der Studie entsprach den Grundsätzen für die klinische Prüfung von Arzneimitteln, wie im Bundesanzeiger 243 von 1987 beschrieben.

Nach eingehender Aufklärung und Einwilligung wurden 58 ambulante Patienten (43 weiblich, 15 männlich) untersucht. Je 29 Patienten erhielten 3 × 1 Kps. WS 1490 bzw. Placebo/die. Die Zuweisung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte durch EDV-Zufallszuteilung anhand der Patientennummer. Verum und Placebo unterschieden sich nicht hinsichtlich Farbe, Geruch und Geschmack. Weder Patient noch klinischer Prüfer kannten bis zur Auswertung die Therapiegruppenzugehörigkeit. Für die Auswahl der Patienten galten folgende Kriterien:

2.1. Einschlusskriterien

- Gesamt-Score der Hamilton-Angst-Skala (HAMA) größer als 18 Punkte,
- Alter zwischen 18 und 60 Jahren.

2.2. Ausschlusskriterien

- Suizidalität, endogene Depressionen, organische Psychosen, Psychosen des schizophrener Formenkreises, Psychopathien,
- Demenz-Syndrom,
- schwere Erkrankungen von Nieren, Leber, Lunge, Herz, Kreislauf sowie Neoplasien, gleichgültig welcher Lokalisation,
- Schwangerschaft,
- Einnahme von Medikamenten, die mit der Wirksamkeitsbeurteilung interferieren und als Begleitmedikation untersagt waren.

Das Vorliegen der Ein- und die Abwesenheit der Ausschlusskriterien wurde neben dem klinischen Befund anhand folgender Fragebögen bzw. Tests gesichert:

- Anamnesebogen zur Erfassung früherer psychischer Erkrankungen, der jetzigen Erkrankung im Sinne der ICD 9 sowie der Symptomatik der letzten Woche,

¹⁾ Laitan[®]; Hersteller: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., Karlsruhe.

- Fragebogen zur Lebensgeschichte (Lazarus 1973),
- Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), in der deutschen Kurzform nach Gehring u. Blaser (1982).

Zur Beurteilung des Therapieerfolges dienten als Haupt- bzw. Begleitvariablen die nachfolgend aufgeführten Untersuchungsmethoden, die zu Beginn der Prüfung sowie nach 7, 14 und 28 Tagen durchgeführt wurden.

2.3. Hauptzielvariable

2.3.1. Gesamtscore der Hamilton-Angst-Skala (HAMA)

Die HAMA ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Bewertung von Angstzuständen durch den Arzt. Die 14 Items der HAMA beziehen sich auf psychische und somatische Auswirkungen der Angst (Hamilton 1959, 1986). Jedes Item wird nach dem Schweregrad von „nicht vorhanden“ (0) bis „sehr stark ausgeprägt“ (4) skaliert. Die Ausprägungsgrade aller 14 Items werden zum Gesamtscore aufaddiert.

2.4. Begleitvariablen

2.4.1. HAMA-Subskalen

Aufgrund faktorenanalytischer Untersuchungen gruppieren sich die 14 Items der HAMA zu 2 Faktoren oder Subskalen. Die HAMA-Subskalen „Psychische Angst“ und „Somatische Angst“ wurden deskriptiv bewertet.

2.4.2. Eigenschaftswörter-Liste (EWL)

Die EWL ist ein Selbstbeurteilungsverfahren. Verwendet wurde die skalierte 60-Item-Form (EWL-K 1983), die zu 6 Bereichen verdichtet war (leistungsbezogene Aktiviertheit, allgemeine Desaktivität, Extra-/Introversion, allgemeines Wohlbefinden, emotionale Gereiztheit, Angst/Depression).

2.4.3. Clinical-Global-Impression-Skala (CGI)

Die CGI-Skala (CIPS 1986) beinhaltet 3 globale Aspekte zur Bewertung einer medikamentösen Therapie: den Schweregrad der Erkrankung, den therapeutischen Fortschritt und das therapeutische Ergebnis in Relation zu den Nebenwirkungen.

2.4.4. Fischers-Somatische-oder-Unerwünschte-Effekte-Check-Liste (FSUCL)

Die FSUCL ist eine Fremdbeurteilungsskala (Fischer-Cornelsen, CIPS 1986) zur Erfassung unerwünschter Effekte von Behandlungsverfahren. Nach klinischen Gesichtspunkten werden 6 Item-Gruppen gebildet.

2.5. Begleittherapie

Als Begleittherapie ausgeschlossen waren alle Medikamente, die mit der Wirksamkeitsbeurteilung interferieren könnten, wie Psychotonika, Neuroleptika, Antidepressiva, Tranquilizer und Betablocker. Nach dem Absetzen wurde bis zum Prüfbeginn eine Auswaschzeit von mindestens 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Präparates eingehalten.

2.6. Auswertung

Das Vorgehen bei der biometrischen Auswertung wurde vor Beginn der Studie aufgrund der Prüfungszielsetzung im Rahmen des Prüfplans festgelegt. Die drei statistisch zu prüfenden Null-Hypothesen besagten, daß der Median des HAMA-Gesamt-Score am Tag 28 bzw. am Tag 14 oder am Tag 7 der Therapie in der Verum-Gruppe nicht kleiner als in der Placebo-Gruppe sei. Diese Hypothesen sollten jeweils mit dem U-Test zufallskritisch bewertet werden.

Im Prüfplan war auch festgelegt, daß die Interpretation der Testergebnisse entsprechend der chronologischen Reihenfolge im Rahmen einer sequentiell verwerfenden Abschlußtestprozedur mit a priori geordneten Hypothesen durchgeführt werden sollte. Sofern die Null-Hypothese für den Tag 28 angenommen wird, impliziert dies auch die Annahme der Hypothesen für Tag 14 und für Tag 7. Bei lokalen Alpha-Schwellen von 0,05 wird im Rahmen dieser Prozedur auch ein multiples Signifikanzniveau von 0,05 eingehalten, da ein monotoner Zeitverlauf der Verteilungsverschiebung (shift) zwischen beiden Behandlungsgruppen vorausgesetzt werden kann (Sonnemann, Lehmann). Die CGI-Variable wurde mittels Chi-2-Test bewertet. Urdaten werden aus Platzgründen hier nicht dargestellt, können jedoch auf Anfrage beim Autor eingesehen werden.

In der Auswertung wurden jeweils alle zu den Verlaufszeitpunkten vorliegenden Patientendaten berücksichtigt. Insgesamt 6 Patienten schieden, ohne nähere Gründe anzugeben, im Verlauf der Studie aus, wie im folgenden noch näher dargestellt wird.

3. Ergebnisse

Es wurden insgesamt 58 Patienten (29 Verum, 29 Placebo) untersucht, wobei sich die beiden Gruppen zu Prüfbeginn hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht, Krankheitsdauer, HAMA-Score, EWL-Score sowie dem Schweregrad der Erkrankung gemäß CGI-Item-1 (Tab. 1) nicht unterschieden.

Bezüglich der Hauptzielvariable, dem Gesamt-Score der Hamilton-Angst-Skala, zeigte sich bereits nach einer Woche Behandlung ein Therapiegruppen-Unterschied mit deutlich niedrigeren, mittleren Score-Werten unter WS 1490 ($\bar{x} = 16,2/SD = 7,1$) im Vergleich zu Placebo ($\bar{x} = 21,8/SD = 7,8$). Die Differenz nahm im Laufe der Behandlung zu, der mittlere Gesamtscore betrug nach 4 Wochen für die mit WS 1490 behandelten Patienten $\bar{x} = 12,6$ ($SD = 8,6$) und hatte sich in der Placebogruppe mit $\bar{x} = 21,0$ ($SD = 10,1$) nur unwesentlich verändert (Abb. 1). Zu allen 3 Untersuchungszeitpunkten waren die Unterschiede mit $p < 0,01$ statistisch signifikant.

Für die Subskalen der Hamilton-Angst-Skala „Psychische Angst“ und „Somatische Angst“ konnten ähnliche Verläufe wie für den Gesamtscore beobachtet werden. Der mittlere Score-Wert „Psychische Angst“ sank in der mit WS 1490 behandelten Gruppe von anfänglich $\bar{x} = 15,3$ ($SD = 3,9$) auf $\bar{x} = 7,6$ ($SD = 6,1$) nach 4 Wochen. In der Placebogruppe veränderte sich dieser Parameter in der gleichen Zeit nur geringfügig von $\bar{x} = 15,0$ ($SD = 3,1$) auf $\bar{x} = 12,0$ ($SD = 5,6$). Die Verläufe sind in Abb. 2 dargestellt. Die mittleren Score-Werte für „Somatische Angst“ betragen am Tag 1 in der Verumgruppe $\bar{x} = 10,3$ ($SD = 3,5$) und in der Placebogruppe $\bar{x} = 9,5$ ($SD = 3,6$) im Vergleich zu $\bar{x} = 5,0$ ($SD = 3,6$) bzw. $\bar{x} = 9,0$ ($SD = 3,6$) am Tag 28. Die beobachteten Therapiegruppenunterschiede waren statistisch bedeutsam ($p < 0,01$) (Abb. 3). Die Mittelwerte der selbstbeurteilten „leistungsbezogenen Aktivität“ stiegen in der Verum-Gruppe deutlich an (Abb. 4). Der Grad der selbstbeurteilten „Angst/Depression“ fiel unter WS 1490 progredienter ab als unter Placebo (Abb. 5). Der Therapiegruppenunterschied war statistisch deutlich ($p < 0,05$). Die anderen Bereiche der EWL-Skala zeigten keine Veränderungen unter WS 1490 bzw. Placebo.

Der mit der Clinical-Global-Impression-Skala (CGI-Skala) beurteilte Schweregrad der Erkrankung nahm unter Behandlung mit WS 1490 deutlicher ab als unter Placebo (Abb. 6, 7). Nach 4 Wochen wies die Mehrzahl der Patienten unter Verum-Therapie einen Schweregrad von 4 (nur leicht krank), die überwiegende Anzahl der Patienten aus der Placebo-Gruppe einen Schweregrad von 6 (deutlich krank) auf. Es waren nach der Behandlung 15 Patienten der Verumgruppe nicht bzw. nur leicht krank, während lediglich 5 Patienten der Placebogruppe diesen leichten Schweregraden zugeordnet werden konnten. Die Variablen „Zustandsänderung“ und „Nutzen/Risiko-Index“ veränderten sich im Verlauf der Studie ebenfalls zugunsten der Behandlungsgruppe mit WS 1490.

Unerwünschte Ereignisse, die mittels FSUCL und UAW-Erfassungsbogen dokumentiert wurden, traten während

der 4wöchigen Behandlung nicht auf. Je ein Patient der Verum- und der Placebogruppe brachen die Prüfung nach 2 Wochen ab, zur Abschlußuntersuchung erschienen 3 Patienten der Verum- und 1 Patient der Placebogruppe nicht mehr. Insgesamt waren bei Studienende unter Verumbehandlung 4 Patienten und unter Placebo 2 Patienten ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausgeschieden. Diese Ausfallquote unterschied sich zwischen den

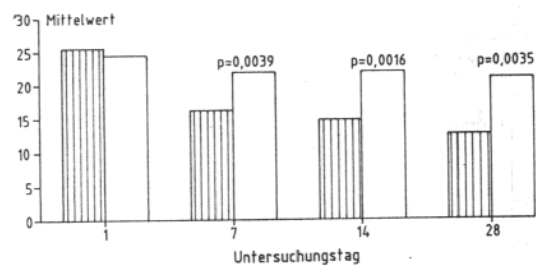


Abb. 1: Hamilton-Angst-Skala, Gesamtscore (Mittelwerte). ■ WS 1490, □ Placebo.

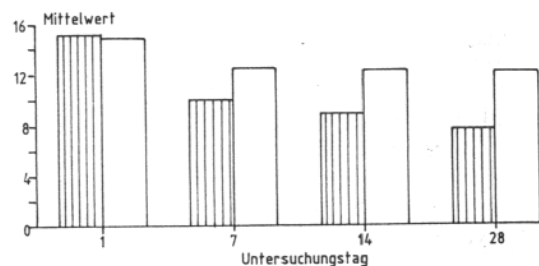


Abb. 2: Hamilton-Angst-Skala, „Psychische Angst“ (Mittelwerte). ■ WS 1490, □ Placebo.

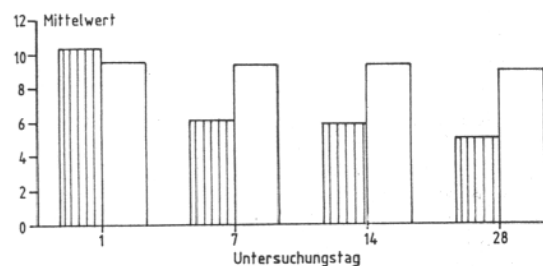


Abb. 3: Hamilton-Angst-Skala, „Somatische Angst“ (Mittelwerte). ■ WS 1490, □ Placebo.

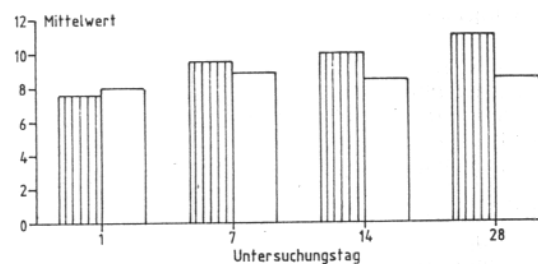


Abb. 4: Eigenschaftswörterliste (EWL), „Leistungsbezogene Aktivität“ (Mittelwerte). ■ WS 1490, □ Placebo.

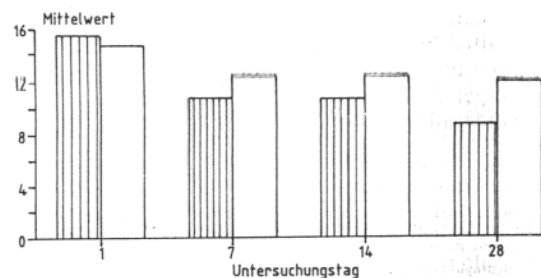


Abb. 5: Eigenschaftswörterliste (EWL), „Angst/Depression“ (Mittelwerte). ■ WS 1490, □ Placebo.

Tab. 1: Patientendaten zu Beginn der Studie.

	WS 1490	Placebo
Alter (Jahre)	43,8 (10,5)	41,9 (10,8)
Größe (cm)	169,1 (7,5)	164,9 (14,9)
Gewicht (kg)	67,1 (11,7)	69,2 (12,2)
Krankheitsdauer (Monate)	18,2 (20,3)	16,6 (24,9)
HAMA-Score	25,3 (5,7)	24,3 (5,1)
CGI-Item 1:		
Schweregrad 5	8	6
Schweregrad 6	21	23

Oben: Mittelwerte und Standardabweichungen, unten: Anzahl der Patienten.

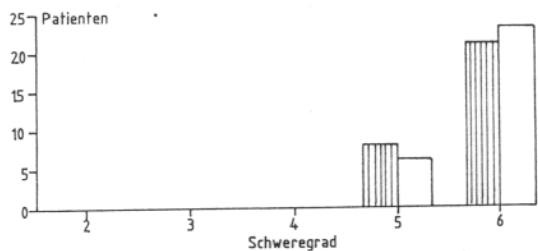


Abb. 6: Klinischer Gesamteindruck (CGI), Studienbeginn. ■ WS 1490, □ Placebo.

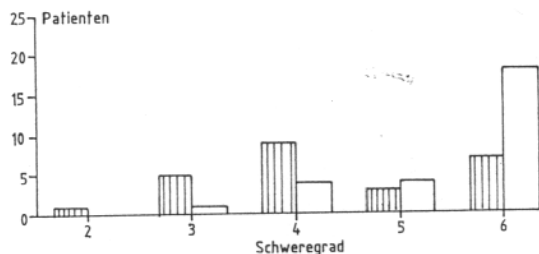


Abb. 7: Klinischer Gesamteindruck (CGI), Studienende, 28. Tag. ■ WS 1490, □ Placebo.

Behandlungsgruppen augenscheinlich nicht. Es ist also von einem Ausscheiden aus zufälligen Gründen auszugehen.

4. Diskussion

Die Bedeutung einer möglichst risikoarmen effizienten Therapie von Angstsyndromen ergibt sich allein schon aus der Häufigkeit dieses Krankheitsbildes. In einer großen amerikanischen „Epidemiological Catchment Area Study“ wurde eine Sechsmonats-Prävalenzrate von 8,9 % für Angsterkrankungen ermittelt (Burke, Regier 1988).

Die bisher in der medikamentösen Therapie von Angstzuständen vorrangig eingesetzten Tranquilizer, Neuroleptika bzw. Antidepressiva bergen nicht selten Risiken wie Abhängigkeitsentwicklung oder erhebliche Nebenwirkungen in sich. Besonders im Hinblick auf eine häufig notwendige mehrwöchige Therapie wird deshalb nach Präparaten mit günstigem Nutzen/Risiko-Index gesucht, wobei der Gruppe der Phytopharmaka in den letzten Jahren vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt wird. Die anxiolytische Wirkung von WS 1490 wurde in der vorliegenden Studie bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht-psychotischer Genese untersucht.

WS 1490 zeigte an den untersuchten Patienten bereits nach einwöchiger Behandlungsdauer einen guten anxiolytischen Effekt mit einer signifikanten Verminderung des Gesamtscores der Hamilton-Angst-Skala (HAMA). Die HAMA mit ihren standardisierten Beurteilungsskalen ist als Methode zur Bewertung von Angstzuständen anerkannt und bietet eine gute Möglichkeit zur Verifizierung der vielfältigen Symptome und Beschwerden bei Angstsyndromen (Hamilton).

Die Ergebnisse der zusätzlich erfaßten Skalen — HAMA-Psychische Angst, HAMA-Somatische Angst, Eigenschaftswörter-Liste (EWL) — gingen mit den Resultaten des Gesamt-Scores konform. Der Vergleich des selbstbeurteilten Schweregrades der Erkrankung als Ausdruck der Gesamtbefindlichkeit der Patienten zeigte nach 4wöchiger Behandlung eine Verlagerung zu niedrigeren Schweregraden bei den mit WS 1490 behandelten Patienten.

Die in früheren Untersuchungen beschriebenen anxiolytischen Effekte der Kavalactone (Krach 1986, Kretschmar 1974 und 1983, Bhate 1989, Warnecke 1989 u. 1990) konnten in Übereinstimmung mit neueren klinischen Studien (Warnecke, Johnson) für WS 1490 bestätigt werden. Johnson fand in neurophysiologischen Untersuchungen mit WS 1490 ein für Anxiolytika typisches Pharmako-EEG-Profil.

Der bereits nach einer Woche feststellbare Behandlungseffekt nahm im Verlauf der 4wöchigen Beobachtung weiter zu. Da während des gesamten Prüfungszeitraumes keine unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Prüfsubstanz beobachtet wurden, kann der Nutzen/Risiko-Index für die behandelten Patienten als günstig beurteilt werden. Aufgrund der im Rahmen dieser Studie bestätigten anxiolytischen Wirkung und guten Verträglichkeit von WS 1490 kann dieses Präparat bei der Behandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen in der allgemeinärztlichen Praxis eingesetzt werden.

5. Literatur

- Benecke, M., *Pharmacopsychiatry* 20, 249 (1987) — Bhate, H., Gerster, G., Gracza, E., *Erfahrungsheilkunde* 38, 339 (1989) — Burke, J. D., Regier, A., in: Talbot, J. A., Hales, R. E., Yodofsky, S. C. (eds.), *Textbook of Psychiatry*, American Psychiatric Press, Inc., Washington DC (1988) — Clinical Global Impression (CGI), in: CIPS, Internationale Skalen für die Psychiatrie, Beltz-Verlag, Weinheim (1981) — Fischers Somatische Symptome oder unerwünschte Effekte Check List (FSUCL), in: CIPS, Internationale Skalen für die Psychiatrie, Beltz-Verlag, Weinheim (1981) — Gehring, A., Blaser, A., „MMPI“ — Deutsche Kurzform für Handauswertung, Huber-Verlag, Bern (1982) — Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, *Bundesanzeiger* 243, 16617 (1987) — Hänsel, R., Haas, H., *Therapie mit Phytopharma*, S. 219, Springer-Verlag, Heidelberg—New York etc. (1984) — Hänsel, R., *Dtsch. Apoth. Ztg.* 104, 459 (1964) — HAMA (Hamilton Anxiety Scale), in: CIPS, Internationale Skalen für die Psychiatrie, Beltz-Verlag, Weinheim (1981) — Hamilton, M., *Brit. J. Med. Psychol.* 32, 50 (1959) — Johnson, D., Untersuchungen zu neurophysiologischem Wirkprofil und klinischer Verträglichkeit von Kava-Spezial-Extrakt WS 1490, in press — Krach, H., *Z. Allgemeinmed.* 29, 1028 (1986) — Kretschmar, R., Teschendorf, H. J., *Chemiker-Ztg.* 98, 24 (1974) — Kretschmar, R., Meyer, H. J., *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.* 177, 261 (1969) — Kretschmar, R., Meyer, H. J., *Arch. Int. Pharmacodyn.* 175, 15 (1968) — Kretschmar, R., Meyer, H. J., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 250, 267 (1965) — Kretschmar, W., *Ärzt. Praxis* 78, 2324 (1983) — Kretschmar, W., *Münch. Med. Wschr.* 14, 741 (1974) — Kretschmar, W., *Münch. Med. Wschr.* 4, 154 (1970) — Lazarus, A. A., *Fragebogen zur Lebensgeschichte*, Mat. Nr. 8, Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie, Tübingen (1973) — Lehmacher, W., *Schrittweises Testen a priori geordneter Hypothesen mit Kontrolle des experimentweisen Niveaus*, unveröff. Manus., Neuherberg (1989) — Lehmann, E., *Pharmacopsychiat.* 22, 258 (1989) — Maurer, W., Die Messung von Veränderungen mittels Beurteilungsskalen bei Medikamentenprüfungen, Vortrag Seminar der Region Österreich, Schweiz der Internationalen Biometrischen Gesellschaft, Basel (1983) — Meyer, H. J., *Pharmakologie der Kava-Droge (Piper methysticum Forst)*, Habilitationsschrift, Freiburg i. Br. (1966) — Shulgin, A. T., *Bulletin on Narcotics*, XXV, 59 (1973) — Sonnemann, E., *EDV in Medizin und Biologie* 13, 120 (1982) — Warnecke, G., Untersuchungen über die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kava-Spezial-Extrakt WS 1490 bei psychovegetativen und psychosomatischen Dysfunktionen im weiblichen Klimakterium, in press — Warnecke, G., *Erfahrungsheilkunde* 38, 333 (1989) — Warnecke, G., et al., *Z. Phytother.* 11, 81 (1990)

Korrespondenz: Prof. Dr. E. Lehmann, Forschungsstelle für Klinische Prüfungen Psychologie Haus II, Psychiatrische Universitätsklinik, Bergische Landstr. 2, W-4000 Düsseldorf

Redaktion: Prof. Dr. Hans Georg Classen, Viktor Schramm, Redaktions-Sekretariat: Waltraud Frey, Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH & Co. KG, Postfach 12 55, W-7960 Aulendorf, Tel.: (0 75 25) 20 60, Fax: (0 75 25) 2 06 80. Druck: Vereinigte Buchdruckereien A. Sandmaier u. Sohn, W-7952 Bad Buchau. Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich. Pro Jahr 2 Bände (I u. II). 6 Hefte ergeben einen Band (keine Berechnung zusätzlicher Sonderhefte). Die Zeitschrift kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Jahresabonnement (mindestens 12 Hefte): 472,— DM plus Versandkosten, Auslands-Jahresabonnement: 514,— DM plus Versandkosten. Einzelheft: 45,— DM plus Versandkosten. Mehrwertsteuer jeweils inklusive. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

Printed in the Federal Republic of Germany · ISSN 0004-4172