

D,L-Kavain im Vergleich zu Oxazepam bei Angstzuständen

Doppelblindstudie zur klinischen Wirksamkeit

Von D. Lindenberg und H. Pitule-Schödel

Das außerordentlich häufige Auftreten von psychogenen Störungen, welche unter dem Bild psychischer oder vegetativer und psychosomatischer Syndrome in der ambulanten ärztlichen Versorgung erscheinen, ist seit längerem aus entsprechenden epidemiologischen Untersuchungen bekannt [3]. Lange Zeit war dies die Domäne der Tranquilizer vom Benzodiazepin-Typ, sofern das Erscheinungsbild nicht durch eine depressive Symptomatik, sondern vorwiegend durch Angst- und Spannungszustände und deren vegetative oder somatische Korrelate geprägt war. Da sich das Abhängigkeitsrisiko jedoch als erheblich größer herausgestellt hat als ursprünglich angenommen – was sicher auch mit der extrem hohen Verordnungshäufigkeit dieser Stoffklasse zusammenhängt –, wurde nach Auswegen aus diesem therapeutischen Dilemma gesucht. Besondere Probleme bereitet hier neben dem typischen Suchtverhalten vor allem die sogenannte Low-dose-Dependency [2].

Beim Ausweichen auf niedrigdosierte Neuroleptika besteht bei Dauermedikation ein kleines, aber unübersehbares Risiko für Spätdyskinesien.

Die Anwendung von Antidepressiva mit sedierend-anxiolytischer Komponente birgt zwar diese Gefahr nicht, diese Substanzen werden aber wegen ihrer anticholinergen und sedierenden Begleitwirkungen immer wieder von der in dieser Hinsicht sehr sensiblen Gruppe der neurotisch und psychosomatisch gestörten Patienten abgelehnt.

* Neuronika®

Hersteller: Klinge Pharma GmbH,
D-8000 München 80.

Dr. med. D. Lindenberg, Psychiatrische Abteilung
(Chefarzt: Dr. med. D. Lindenberg) am Kreiskrankenhaus Tauberbischofsheim, Dr. med. H. Pitule-Schödel, Ludwigshafen.

Zusammenfassung

An 38 Patienten mit Angstzuständen im Zusammenhang mit neurotischen oder psychosomatischen Störungen wurde die Wirkung von D,L-Kavain (Neuronika®) im Vergleich zu Oxazepam im Rahmen einer kontrollierten Doppelblindstudie in einer Allgemeinpraxis klinisch getestet. Die Beurteilung der Wirksamkeit wurde mit dem

Angst-Status-Inventar (ASI) beziehungsweise der Selbstbeurteilungs-Angst-Skala (SAS) von Zung vorgenommen. Es ergaben sich gleichartige und gleich starke Wirkungen beider Präparate. Nebenwirkungen traten nicht auf.

Schlüsselwörter: D,L-Kavain – Oxazepam – Angst – Anxiolytika

Summary: D,L-Kavain in Comparison with Oxazepam in Anxiety States. Double Blind Clinical Trial

In a placebo-controlled double blind clinical trial, 38 out-patients with anxiety associated with neurotic or psychosomatic disturbances were treated with D,L-Kavain (Neuronika®) or Oxazepam. The anxiolytic effectiveness of the two preparations was judged by means of the Anxiety Status Inventory (ASI) and the Self-Rating Anxiety Scale (SAS) of Zung. The substances proved to be equivalent in the nature and potency of anxiolytic action. No adverse drug reactions occurred.

Keywords: D,L-Kavain – oxazepam – anxiolytics

Substanz

Synthetisch hergestellter Naturstoff

In bestimmten Regionen der Südsee benutzen die Insulaner im Rahmen von Kultzeremonien den Kawa-Trank, den sie aus dem Rhizom des Kava-Strauches (*Piper methysticum*) zubereiten. Er entfaltet eine sedierende und muskelrelaxierende Wirkung. Das synthetisch hergestellte D,L-Kavain zeigt im Tierversuch außer muskelrelaxierenden antikonvulsive, antiarrhythmische, spasmolytische und lokalanästhetische Effekte. Die antikonvulsive Wirkung ist bei experimentell ausgelösten Anfällen nahezu so stark wie die klinisch bewährter Antiepileptika.

Neuronika®* mit 200 mg D,L-Kavain pro Kapsel wurde 1976 in der Bundesre-

publik Deutschland eingeführt. Mehrere Untersuchungen belegen, daß der anxiolytische Effekt der Substanz nicht mit einer Beeinträchtigung der Reaktionszeit, Aufmerksamkeit oder sonstiger kognitiver Fähigkeiten erkaufte wird [1, 8, 12]. Von allen Untersuchern wird die Verträglichkeit als außerordentlich gut beschrieben.

1986 wurde die klinisch längst bekannte anxiolytische Wirkung von D,L-Kavain erstmals in einer Doppelblindstudie gegen Placebo objektiviert [4]. Bis dahin lagen im wesentlichen nur kasuistische Mitteilungen vor [5, 6, 7]. In der vorliegenden Prüfung sollte eine erneute Objektivierung unter „Alltagsbedingungen“, in der Praxis eines niedergelassenen Arztes, vorgenommen werden.

Symptome einer Überdosierung beziehungsweise einer Intoxikation durch D,L-Kavain beim Menschen sind bislang nicht bekanntgeworden. Im Tierversuch ist eine LD₅₀ nach oraler Gabe nicht zu ermitteln. Wie aus Untersuchungen über die erfolgreiche Anwendung von D,L-Kavain beim protrahierten Abstinenzsyndrom nach chronischem Alkoholabusus bekannt ist, wird durch die Wirkung von D,L-Kavain weder die Entwicklung süchtigen Verhaltens gefördert, noch wird eine Tendenz beziehungsweise ein Wunsch nach Dosissteigerung ausgelöst. Demzufolge liegen bisher auch keine Berichte über eine langfristige Einnahme im Sinne eines Mißbrauchs vor [9].

Studienziel war der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von D,L-Kavain (Neuronika®) und Oxazepam bei Patienten mit einer Angstsymptomatik im Zusammenhang mit psychosomatischen oder neurotischen Störungen.

Patienten und Methodik

Ambulante Patienten einer Allgemeinpraxis

Die Studie wurde in der Zeit vom April 1987 bis zum Juli 1988 in einer Allgemeinpraxis einer Großstadt an ambulanten Patienten durchgeführt.

Von 40 vorgesehenen Patienten gelangten 38 zur Auswertung. Zwei Patienten führten die Studie aus von der Medikation unabhängigen Gründen nicht zu Ende. Die beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht sowie nach den Ausgangswerten der zugrundeliegenden Beurteilungsskalen vergleichbar. Aufgenommen wurden freiwillige, nicht suizidale Patienten beiderlei Geschlechts zwischen 18 und 60 Jahren mit Angstsymptomatik im Zusammenhang mit psychosomatischen oder neurotischen Störungen, deren ASI-Index bei der Eingangsuntersuchung nicht kleiner als 40 war.

In der Behandlungsgruppe „Neuronika®“ waren vier Patienten männlich und 16 weiblich, in der Behandlungsgruppe „Oxazepam“ waren acht Patienten männlich und zehn weiblich. Die Patienten mit psychosomatischen (n = 14 + 14 = 28) oder neurotischen Störungen (n = 6 + 4 = 10) hatten ein Durchschnittsalter von 50,2 Jahren (25 bis 60), ein Durchschnittsgewicht von 72,7 kg (49 bis 105) und eine Durchschnittsgröße von 167,1 cm (153 bis 184).

Tabelle 1: Begleiterkrankung, Begleitmedikation

Pat.-Nr.	Begleiterkrankung	Begleitmedikation
11	Herz-Kreislauf-Insuffizienz	Dilzem® retard
12	degeneratives WS-Syndrom	
13	Herzinsuffizienz, Neuropathie	Digimerck® Thioctacid®
14	Herzinsuffizienz	
15	LWS-Syndrom	
17	Angina pectoris, Hypertonie	Crataegutt®

Nach der ICD der WHO handelte es sich um folgende Diagnosen:

- 300.0 (Angstneurose) 3 Patienten,
- 300.1 (Hysterische Neurose) 2 Patienten,
- 300.4 (Neurotische Depression) 3 Patienten,
- 300.7 (Hypochondrische Neurose) 2 Patienten,
- 305.1 (Nikotinmißbrauch) 3 Patienten,
- 305.2 (Cannabismißbrauch) 7 Patienten,
- 305.3 (Halluzinogenmißbrauch) 12 Patienten,
- 305.5 (Mißbrauch vom Morphintyp) 6 Patienten.

Selbstverständlich wurden Patienten mit Psychosen, pathologischen Organbefunden sowie wegen des Vergleichspräparats Oxazepam, Patienten mit Myasthenia gravis und Engwinkelglaukom und Patientinnen in der Schwangerschaft ausgeschlossen. Sämtliche Patienten wurden vorher ausführlich aufgeklärt. Die Zuordnung zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert.

Eine medikamentöse Begleittherapie, welche keinen Einfluß auf das psychosomatische oder neurotische Beschwerdebild hatte und die Prüfmedikation nicht beeinträchtigte, wurde beibehalten und während der Prüfung konstant erhalten. Andere Psychopharmaka mit zentralen Effekten wurden nicht verwandt.

Von sechs Patienten, die eine Begleiterkrankung aufwiesen, erhielten zwei eine Begleitmedikation; ein Patient erhielt zwei Begleitmedikationen (siehe Tabelle 1).

Den Patienten wurden in doppelblinder randomisierter Zuteilung entweder dreimal 1 Kapsel Neuronika® à 200 mg D,L-Kavain plus zweimal 1 Kapsel Plazebo oder zweimal 1 Kapsel Oxazepam à

10 mg plus dreimal 1 Kapsel Plazebo (Double-dummy-Technik) für die Dauer von 28 Tagen oral verabreicht. Der Codebruch erfolgte unmittelbar, nachdem sämtliche Patienten die klinische Beobachtungsphase durchlaufen hatten. Blutdruck- und Pulsfrequenzkontrollen erfolgten wöchentlich.

Bewertungskriterien

Als Bewertungsskalen wurden ASI (Angst-Status-Inventar) und SAS (Selbstbeurteilungs-Angst-Skala) [13, 14, 15, 16] eingesetzt.

Beim ASI handelt es sich um eine Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung von Angst als gemeinsamem Symptom verschiedener psychischer Erkrankungen. Die Beurteilung erfolgt durch den Untersucher auf der Basis klinischer Beobachtung, der Anamnesedaten und eines Interviews, welches durch einen Leitfaden vorstrukturiert ist. Das Inventar enthält 20 Items, wobei sich die Items 1 bis 5 und 20 auf affektive und die Items 6 bis 19 auf somatische Angstsymptome beziehen. In den zu jedem Item vorgegebenen vier Antwortrubriken sollen Intensität, Dauer und Häufigkeit des Auftretens der Angstsymptome nach folgenden Kriterien berücksichtigt werden:

- 1 = nicht vorhanden, 2 = gering,
- 3 = mäßig, 4 = stark.

Die Summe der Itemwerte ergibt den Gesamtrohwert.

Bei der Selbstbeurteilungs-Angst-Skala (SAS) handelt es sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung von Angst als klinischem Symptom.

Der Proband muß einschätzen, wie sein Befinden in der Woche vor der Untersuchung gewesen ist. Die SAS enthält 20 Kriterien für Angst, von denen fünf affektiv und 15 somatisch sind. Jedes dieser Items wird vom Probanden nach der Häufigkeit ihres Auftretens in den letzten sieben Tagen wie folgt quantifiziert: „nie oder selten“, „manchmal“, „oft“, „meistens oder immer“.

Die Summe der gewichteten Items ergibt den Gesamtrohwert.

Ergebnisse

Zielvariablen und statistische Auswertung

Zielvariablen waren die Summenwerte der beiden Angstskalen von Zung, ASI zur Fremdbeurteilung und SAS zur Selbstbeurteilung, sowie die Globalbeurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit. Zur Darstellung wurde der Sum-

menwert der Skalen berechnet. Die Meßzeitpunkte waren definiert als Eingangsuntersuchung, nach einer Auswaschphase von einer Woche (Beginn der Doppelblindbehandlung) sowie nach ein, zwei, drei und vier Wochen Behandlungsdauer (Schlußuntersuchung). Zur konfirmatorischen Testung der Zielvariablen wurde eine Kovarianzanalyse nach dem 2 faktoriellen Split-Plot-Design gerechnet; dabei wurden sowohl bei der ASI als auch bei der SAS jeweils die Werte bei Start der Behandlung als Kovariate genommen. Die Prüfgröße war somit der F-Wert der Wechselwirkung, da bei vergleichbaren Ausgangswerten (Kovarianzanalyse) eine vergleichbare Abnahme der Werte bei den beiden Gruppen vorhanden sein muß. Die Globalbeurteilungen wurden mit Hilfe des Chi²-Tests auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen getestet.

Tabelle 2: Änderung der einzelnen Items der ASI (Differenz zwischen Behandlungsbeginn und -ende)

	p-Mittelwert der Differenz		p-Wert ¹ (t-Test)
	D,L-Kavain	Oxazepam	
TVÄngstlichkeit	1,200	1,556	0,203
Furcht	0,700	0,222	0,013
Panik	1,100	1,667	0,063
Seelische Desintegration	0,650	0,722	0,809
Ängstigende Vorahnungen	0,650	0,667	0,957
Zittern	0,500	0,556	0,864
Körperliche Schmerzen	0,900	0,833	0,835
Leichte Ermüdbarkeit, Schwäche	0,800	0,778	0,939
Ruhelosigkeit	1,050	1,500	0,216
Herzklopfen	0,750	0,500	0,407
Schwindel	0,550	0,500	0,884
Ohnmacht	0,000	0,056	0,554
Atemnot	0,550	0,389	0,585
Parästhesien	0,400	0,667	0,237
Übelkeit und Erbrechen	0,250	0,778	0,023
Häufigkeit der Blasenentleerung	0,750	0,722	0,922
Schwitzen	0,400	0,833	0,120
Hitzewallung im Gesicht	0,550	0,556	0,984
Einschlafstörungen	1,100	1,000	0,771
Alpträume	0,250	0,444	0,451

¹ p-Wert im deskriptiven Sinn.

Vergleichbare Besserungen in der Fremdbeurteilungsskala

Beim ASI fielen die Mittelwerte für die Summe der Items in beiden Behandlungsgruppen signifikant ab: Bei D,L-Kavain von 40,6 zu Beginn der Medikation auf 27,5 bei der Schlußuntersuchung und bei Oxazepam im gleichen Zeitraum von 40,8 auf 25,8. Zwischen den Behandlungsgruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede (Kovarianzanalyse, Zeit p < 0,001 und Medikation x Zeit p = 0,909). Die Differenz der Summe der Items zwischen Therapiebeginn und -ende lag bei D,L-Kavain im Mittel bei 13,1 (Konfidenzintervall: 9,1 bis 17,1) und bei Oxazepam bei 14,9 (Konfidenzintervall: 11,7 bis 18,2). Bei der gegebenen Überschneidung der Konfidenzintervalle ist die Wahrscheinlichkeit für einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gering und daher eine Gleichheit der Wirksamkeit anzunehmen (beta = 0,11).

Deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich lediglich bei dem Item „Furcht“ zugunsten von D,L-Kavain und beim Item „Übelkeit und Erbrechen“ zugunsten von Oxazepam (siehe *Tabelle 2*).

Keine Unterschiede in der Selbstbeurteilung

Die Mittelwerte für die Summe der Items bei der SAS fielen in beiden Behandlungsgruppen signifikant ab, bei Neuronika[®] von 46,1 bei Beginn der Medikation auf 30,4 am Ende der Behandlung und bei Oxazepam in der gleichen Zeit von 43,7 auf 30,8. Zwischen den Behandlungsgruppen bestanden auch hier keine signifikanten Unterschiede (Kovarianzanalyse, Zeit p < 0,001 und Medikation x Zeit p = 0,629). Die Differenz der Summe der Items zwischen Therapiebeginn und -ende lag bei D,L-Kavain im Mittel bei 15,9 (Konfidenzintervall: 10,5 bis 21,4) und bei Oxazepam bei 13,3 (Konfidenzintervall: 8,3 bis 18,2). Bei den fast gleichartigen Konfidenzintervallen ist die Wahrscheinlichkeit für einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gering und daher eine Gleichheit der Wirksamkeit anzunehmen (beta = 0,12). Deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich lediglich bei den Items „Ohnmacht“ zugunsten von D,L-Kavain und „Einschlafstörungen“ zugunsten von Oxazepam (siehe *Tabelle 3*).

Blutdruck und Herzfrequenz

Die Werte für den systolischen Blutdruck fielen im Verlauf der Studie signifikant ab, bei D,L-Kavain von im Mittel 146,1 bei der Eingangsuntersuchung auf 135,8 am Ende der Behandlung und bei Oxazepam im gleichen Zeitraum von 134,2 auf 128,9. Auch hier bestanden zwischen den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede (Varianzanalyse, Zeit p = 0,007 und Medikation x Zeit p = 0,604).

Die Werte für den diastolischen Blutdruck lagen bei Oxazepam etwas niedriger als bei D,L-Kavain und schwankten im Verlauf der Studie geringfügig (Vari-

Tabelle 3: Änderung der einzelnen Items der SAS (Differenz zwischen Behandlungsbeginn und -ende)

	Mittelwert der Differenz		p-Wert ¹ (t-Test)
	D,L-Kavain	Oxazepam	
TVÄngstlichkeit	1,600	1,222	0,348
Furcht	0,850	0,667	0,544
Panik	1,150	1,556	0,272
Seelische Desintegration	1,000	0,778	0,467
Ängstigende Vorahnungen ²	1,000	0,647	0,489
Zittern	1,050	0,778	0,365
Körperliche Schmerzen	0,750	0,722	0,922
Leichte Ermüdbarkeit, Schwäche	1,100	0,889	0,427
Ruhelosigkeit ²	1,050	0,556	0,280
Herzklopfen	0,950	0,883	0,694
Schwindel	0,600	0,611	0,972
Ohnmacht	0,350	-0,056	0,049
Atemnot ²	0,650	0,667	0,961
Parästhesien	0,800	0,444	0,358
Übelkeit und Erbrechen	0,350	0,778	0,156
Häufigkeit der Blasenentleerung	0,550	0,278	0,353
Schwitzen ²	0,450	0,444	0,989
Hitzewallung im Gesicht	0,650	0,556	0,763
Einschlafstörungen ²	0,500	1,389	0,020
Alpträume	0,550	0,389	0,523

¹ p-Wert im deskriptiven Sinn;

² Die Items sind im Original negativ formuliert, die dargestellten Differenzen bedeuten hier eine Verbesserung.

anzanalyse, Zeit $p = 0,349$ und Medikation \times Zeit $p = 0,871$).

Auch die Werte für die Herzfrequenz blieben während der Behandlung etwa konstant (Varianzanalyse, Zeit $p = 0,486$ und Medikation \times Zeit $p = 0,185$).

Globalurteil: Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die Wirksamkeit des Medikaments wurde von der Prüffärztin bei D,L-Kavain in 55% der Fälle mit „sehr gut“ und in 45% mit „gut“ bewertet; bei Oxazepam wurde in 71% der Fälle mit „sehr gut“ und in 29% mit „gut“ geurteilt. Der Wert für χ^2 betrug 0,40 bei einem Freiheitsgrad ($p < 0,526$).

Die Verträglichkeit des Medikaments wurde von der Prüffärztin bei D,L-Kavain in 75% der Fälle mit „sehr gut“ und in 25% mit „gut“ bewertet; bei Oxazepam in 82% der Fälle mit „sehr gut“ und in 18% mit „gut“. Der Wert für χ^2 betrug 0,02 bei einem Freiheitsgrad ($p < 0,888$).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei keinem Patienten auf.

Resümee der Ergebnisse

Die Studie wurde an 38 ambulanten Patienten doppelblind durchgeführt. Die beiden Behandlungsgruppen „D,L-Kavain“ und „Oxazepam“ waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe sowie den Vorwerten der Skalen ASI und SAS (Zung) vergleichbar.

Die Werte für die Fremdbeurteilungsskala ASI und die Selbstbeurteilungsskala SAS fielen in beiden Behandlungsgruppen um annähernd den gleichen Betrag ab (Konfidenzintervalle vergleichbar, $\beta = 0,11$ bei ASI beziehungsweise $0,12$ bei SAS), daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Gleichheit der Wirksamkeit geschlossen werden. Auch bei den einzelnen Items zeigten sich lediglich relativ geringfügige Unterschiede, die meisten stimmten weitgehend überein.

Die Werte für den systolischen Blutdruck fielen in beiden Behandlungsgruppen ab, zwischen den Gruppen ergaben sich nur geringe Unterschiede. Die Werte für den diastolischen Blutdruck und die Herzfrequenz schwankten während der Behandlung bei beiden Gruppen nur geringfügig. Es traten keine unerwünschten Wirkungen auf.

Die gleichartige und signifikante Abnahme der Werte in den Angstskalen spiegelt sich auch im Globalurteil der Prüffärztin wider. Es konnte somit kein

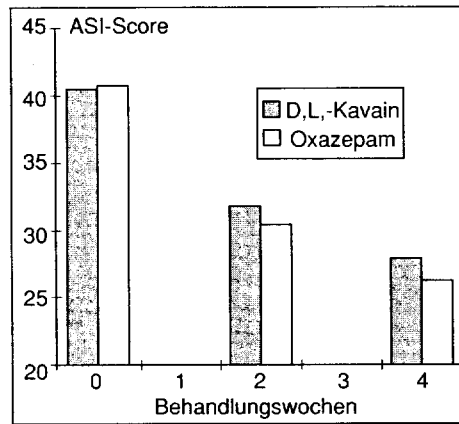


Abb. 1: Mittelwerte der ASI-Summscores (Beurteilung der Angstsymptomatik durch den Arzt).

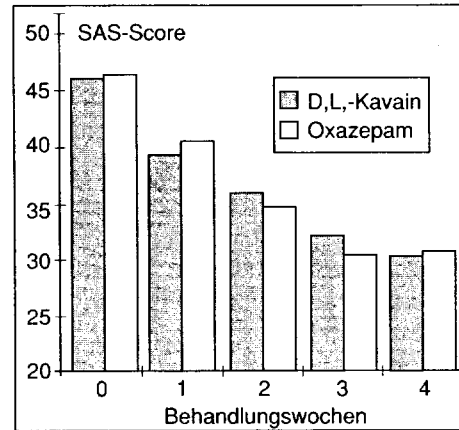


Abb. 2: Mittelwerte der SAS-Summscores (Selbstbeurteilung der Angstsymptomatik).

Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden, wobei die Gleichheit in der Wirksamkeit mit nur geringer Fehlerwahrscheinlichkeit anzunehmen ist.

Diskussion

Anxiolytische Wirksamkeit, kein Suchtpotential

In einer Doppelblinduntersuchung an Patienten mit Angstsymptomatik bei psychosomatischen und neurotischen Störungen in einer Großstadt-Allgemeinpraxis konnte eindeutig die gleichartige und gleich starke Wirksamkeit von D,L-Kavain im Vergleich mit Oxazepam belegt werden.

D,L-Kavain wird, wie Oxazepam, außergewöhnlich gut vertragen; über Nebenwirkungen wurde nicht geklagt. Auch bei der Kontrolle von Blutdruck und Pulsfrequenz zeigte D,L-Kavain keine Nachteile in der Verträglichkeit gegenüber Oxazepam.

Die vorliegende Studie steht in Übereinstimmung mit den bisherigen kasuistischen Mitteilungen, aber auch mit aktuellen Studien von Lehman und Möller [10, 11]. Bei beiden Studien handelt es sich um vierwöchige Doppelblindprüfungen gegen Placebo mit standardisierten Untersuchungsmethoden.

Bei der hier dargestellten Studie gegen ein bewährtes Präparat der Benzodiazepinreihe sind die gleich gute Wirksamkeit und Verträglichkeit insofern besonders hervorzuheben, als sich ja D,L-Kavain im Tierversuch als praktisch nicht toxisch erwiesen hat. Schwerwiegende Überdosierungen in suizidaler Absicht sind also nicht möglich.

Da bisher trotz der bereits viele Jahre dauernden praktischen Anwendung dieser Substanz über Abhängigkeiten nicht berichtet wurde, ist aus der Sicht des Kliniklers beziehungsweise Praktikers zu empfehlen, dieser Substanz erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken.

Literatur

1. Ambrosi, L.: Der Einfluß von D,L-Kavain (Neuronika) auf Konzentrationsfähigkeit, Kurzzeitgedächtnis, Reaktionsicherheit und Reaktionsgeschwindigkeit. Therapiewoche 29 (1979), 5967 – 5970. 2. Böning, J., O. Schrappe: Benzodiazepinabhängigkeit. Ätiologie, Pathogenese und Klinik der Entzugssyndrome. Dtsch. Ärztebl. 81 (1984), 211 – 218 und 279 – 285. 3. Dilling, H., S. Weyerer, I. Enders: Patienten mit psychischen Störungen in der Allgemeinpraxis und ihre psychiatrische Überweisungsbedürftigkeit. In: Häfner, H., (Hrsg.): Psychiatrische Epidemiologie. Geschichte, Einführung und ausgewählte Forschungsergebnisse. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1984, S. 135 – 160. 4. Krach, H.: Wirksamkeit und Verträglichkeit des Naturstoffs Kavain als Psychopharmakon. Z. Allgemeinmed. 29 (1986), 1028 – 1031. 5. Kretschmer, W.: Kavain als Psychopharmakon. Münch. med. Wschr. 4 (1970), 154 – 158. 6. Kretschmer, W.: Psychische Wirkungen von Kavain. Münch. med. Wschr. 14 (1974) 741 – 742. 7. Kretschmer, W.: Stimmungsaufheller individuell dosieren. Ärztl. Praxis 78 (1983), 2324 – 2325. 8. Krueger, H., G. Kell: Die Wirkung von Neuronika auf die motorische Reaktionszeit und die visuell-mentale Verarbeitungszeit. Therapiewoche 27 (1977), 9417 – 9420. 9. Kryspin-Exner, K.: Wirkung von Kavain bei Alkoholkranken in der Entzugsphase. Münch. med. Wschr. 36 (1974), 1557 – 1560. 10. Lehmann, E., E. Klieser, A. Klinke, H. Krach, R. Spatz: The Efficacy of Cavain in Patients Suffering from Anxiety. Pharmacopsychiat. 22 (1989), 258 – 262. 11. Möller, H. J., L. Heuberger: Anxiolytische Potenz von D,L-Kavain – Ergebnisse einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie. Münch. med. Wschr. 37 (1989), 656 – 659. 12. Scholing, W. E., H. D. Clausen: Über die Wirkung von D,L-Kavain. Erfahrungen mit dem Präparat Neuronika. Med. Klin. 72 (1977), 1301 – 1306. 13. Zung, W. W. K.: A Rating Instrument for Anxiety Disorders. Psychosomatics 12 (1971), 371 – 379. 14. Zung, W. W. K.: The Differentiation of Anxiety and Depressive Disorders: A Biometric Approach. Psychosomatics 12 (1971), 380 – 384. 15. Zung, W. W. K.: The Differentiation of Anxiety and Depressive Disorders: A Psychopharmacological Approach. Psychosomatics 24 (1973), 362 – 366. 16. Zung, W. W. K.: 054 SAS Self-Rating Anxiety Scale. In: Guy, W., (Ed.): Ecded Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, Maryland 1976, pp. 337 – 340.

Für die Verfasser:

Dr. med. D. Lindenberg, Chefarzt der Psychiatr. Abt. am Kreiskrankenhaus, Am Heimbergsflur 16, D-6972 Tauberbischofsheim.