

KAVA-KAVA – VYUŽITÍ V PSYCHIATRII

KAVA-KAVA – UTILIZATION IN PSYCHIATRY

JIRÍ PATOČKA¹, ANNA STRUNECKÁ²¹Katedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie, Hradec Králové,²Katedra fyziologie a vývojové biologie, Přírodovědecká fakulta UK, Praha

SOUHRN

Kava-kava je uklidňující a posilující nápoj připravovaný z kořene pepřovníku druhu *Piper methysticum* Forst. Tento druh roste v celém Jižním Pacifiku, kde je domorodci využíván k přípravě nápoje již déle než 3000 let. Kava-kava působí relaxačně, zlepšuje mentální funkce a zvyšuje odolnost proti stresu a úzkosti. Droga tlumí bolest a může být užívána také jako prostředek pro snížení nervozity a při nespavosti. Farmakologické vlastnosti kava-kava jsou podmíněny přítomností několika látek, známých jako kavapyron. Jedná se o směs látek odvozených od pyron-2-onu.

Klíčová slova: kava-kava, kavapyron, myorelaxans, analgetikum, fytoanxiolytikum

SUMMARY

Kava-kava is the cordial natural beverage that is made from the root of *Piper methysticum* Forst, a species of pepper. It is cultivated throughout the South Pacific and it has been used by Pacific Islanders for over 3,000 years. Kava-kava has the ability to relax the body while promoting mental clarity, what makes it a natural choice for the relief of stress and anxiety. Kava's analgesic properties can help to manage pain and drug may also be used for nervousness and insomnia. Pharmacological properties of kava-kava are determined by the family of compounds known as kavapyron. There is a mixture of compounds derived from pyron-2-one.

Key words: kava-kava, kavapyron, herbal remedy, analgesics, phytoanxiolytics

Úvod

Nedávno publikovaný přehled o rostlinných drogách, používaných moderní medicínou při léčbě psychiatrických onemocnění (Beaubrun a Gray, 2000), uvádí pouze čtyři rostliny: třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum* L.), kozlík lékařský (*Valeriana officinalis* L.), jinan dvoulaločný (*Ginkgo biloba* L.) a kava-kava (*Piper methysticum* Forst).

Naše domácí a hojně rozšířená třezalka tečkovaná je příkladem léčivé rostliny, ke které se vztahují mnohé pověsti, která má mnoho lidových jmen a které byly připisovány kouzelné účinky. Vedle široké škály účinků popisovaných v lidovém léčitelství bylo experimentálně prokázáno, že extrakty z třezalky působí antidepresivně (Greenson et al., 2001). Kozlíkový oddenek s kořeny, neboli baldrián, poskytuje typicky zapáchající drogu, používanou např. k přípravě baldriánových kapek (Tinctura valerianae). V medicíně jsou známy jejich sedativní účinky při nespavosti vlivem vyčerpání a přepracování, bušení srdce, žaludeční a střevní neuróze. V tomto přehledném článku bychom chtěli seznámit čtenáře s drogou zvanou kava-kava, která není u nás široce známá, avšak v oblasti Oceánie je používána k přípravě posilujícího a léčivého nápoje déle než 3000 let (Šita, 1975).

Co je kava-kava?

Kava-kava jsou kořeny mladé rostliny pepřovníku opojného (*Piper methysticum*), rostoucí v rozsáhlé oblasti tichomořských ostrovů, zahrnujících Polynézii, Melanézii a Mikronézii (Koch, 1981). Název drogy je odvozen z polynéžského slova „awa“. Awa-awa má v polynéžštině význam „velmi hořký“ nebo „velmi ostrý“, neboť jak droga, tak nápoj z ní připravený, mají hořkou chuť. Pod názvem awa-awa je droga známa na Havajských ostrovech a na Samoi. Název kava či kava-kava, který je používán v Evropě, je domácí na Markézách a ostrovech Tonga. Na ostrovech Fidži je droga a zejména nápoj z ní připravený nazýván „yangona“ nebo „yagona“.

Taxonomická klasifikace
a biologie pepřovníku opojného

Piper methysticum Forst., pepřovník opojný, patří do čeledi rostlin pepřovnickovitých (*Piperaceae*) (Degener, 1945). Tato čeleď zahrnuje téměř 700 druhů rostoucích po celém světě v tropickém a subtropickém pásmu (Trelease a Yunker, 1950) a patří do ní i známý pepřovník černý, *Piper nigrum* L., který poskytuje koření černý pepř (usušené nezralé plody) a bílý pepř (vypraná a usušená semena ze zralých plodů), či pepřovník betelový, *Piper*

betle L., zdroj známého betelu. Pepřovník opojný je keř o výšce 2–5 m, vyrůstající ze silného kořene. Má vejčité až nepravidelně srdčité, 25 cm dlouhé a 10 cm široké listy, které jsou na rubu pokryty chmýřím. Je to dvoudomá rostlina: květenstvím je klas o délce 5–7 cm a plodem je přisedlá bobule (obr. 1). Rostlina se množí převážně vegetativně. Kultivary divoce rostoucího *Piper methysticum* jsou též známy pod botanickým názvem *Piper wichmannii* C DC (Lebot a Levesque, 1989).



Obrázek 1: *Pepřovník opojný*

Etnobotanika

Divoká forma *Piper methysticum* roste na Havajských ostrovech, Samoi, Tahiti, Cookových a Společenských ostrovech, na ostrovech Fidži, Nových Hebridách, Kaledonii, Karolínách, Šalomounových ostrovech, Papui-Nové Guinei a také na Novém Zélandě (Koch, 1981). Kultivar *Piper wichmannii* se pěstuje zejména na Papui-Nové Guinei a Šalomounových ostrovech. Do Evropy se rostlina dostala zásluhou německého přírodovědce J. G. Forstera, který se účastnil druhé expedice kapitána Jamese Cooka do Jižního Pacifiku (1768–1771). Jako léčivá droga byla kava-kava dovezena do Evropy v roce 1857 ze souostroví Samoa a v širší známost vešla zásluhou německého toxikologa a farmakologa Louise Lewina (1850–1929), soukromého docenta na Univerzitě v Berlíně, který vydal v roce 1886 monografii pojednávající o této droze (Lewin, 1886). Podobné účinky jako u *Piper methysticum* jsou známy i u některých dalších druhů čeledi *Piperaceae*, např. *Piper excelsum* Forst. z Nového Zélandu, *Piper plantaginifolium* Schleit. z Antilu a také z Mexika, či *Piper latifolium* Forst. z Marquetzkých ostrovů, kde bývá droga z něj připravená nazývána „avavahai“.

Etnofarmakologie

Jako kava-kava jsou označovány kořeny mladých rostlin *Piper methysticum* Forst., ale také opojný nápoj, který se z nich připravuje. Jeho příprava se místně liší u různých etnik neboť kava-kava je rozšířena a užívána na obrovském území celého Tichomoří. Podle Šity (1975) existují v zásadě dvě metody přípravy nápoje. Při přípravě metodou ostrovů Tonga se čerstvé kořeny drogy nejprve oloupou, potom nakrájí na drobné kousky a poté se žvýkají. Vzniklá kašovitá hmota se zředí vodou a po několika dnech stání a kvašení se filtruje přes tkaninu z kenafového vlákna gambo, vyráběného z ibišku *Hibiscus cannabinus* L.. Zbytek na filtru se pak ještě vylišuje a smíchá s filtrátem. Tím je nápoj připraven k požívání. Údajně nejúčinnější je nápoj tehdy, jestliže žvýkání provádějí mladé dívky. Metoda ostrovů Fidži je odlišná v tom, že kořen se nežvýká, ale mechanicky drtí mezi kameny nebo se strouhá. Další postup je pak již stejný jako u předchozí metody. Tímto postupem je možno zpracovávat i suše-

nou drogu. Podrobně je příprava nápoje popsána v práci Kocha (1981).

V minulosti bylo pití nápoje kava-kava spojováno s rituálními obřady a podléhalo řadě přísných pravidel, předávaných z generace na generaci. Přefiltrovaný nápoj se přechovával v dřevěných nádobách, sloužících pouze tomuto účelu, a k pití byl rozlíván do pohárků, vyrobených ze skořápek semene kokosové palmy o obsahu asi 0,25 litru. Dobře připravený nápoj způsobuje zlepšení nálady, snižuje citlivost k bolesti a umožňuje lépe snášet fyzickou námahu. Větší dávky nápoje mají uklidňující až narkotizující účinek. Po fázi excitační, která se dostavuje již krátce po vypití nápoje a trvá několik hodin, přichází fáze útlumová. Ta je doprovázena pocitem celkové únavy a touhou po spánku. Spánek může trvat 8–10 hodin a po jeho skončení není již účinek drogy pozorován.

Kava-kava v lidovém léčitelství

Nápoj kava-kava je v oblasti svého původu ceněn především pro své opojné a euforické účinky a v této souvislosti bylo jeho užívání od pradávna spojováno s náboženskými rituály. Dlouhodobé užívání nápoje vede však ke ztrátě tělesné hmotnosti až kachexii, snížené odolnosti k infekcím a poškození jater. Na mnoha ostrovech Tichomoří byl nápoj kava-kava uznávaným prostředkem lidového léčitelství. Nejčastěji byl používán při nespavosti. Na Samoi byl používán jako prostředek ke snížení teploty při horečnatých stavech, ke zmírnění symptomů doprovázejících filariózu, vlekou tropickou chorobu vyvolanou parazity ze skupiny vlasovců, a také jako lék proti kapavce (Efron, 1967). Na Havajských ostrovech je rozšířeno pití nápoje kava-kava při potížích s dýcháním, zejména při astmatických záchvatech (Handy, 1940), při poruchách spánku (Titcomb, 1948) a také při tuberkulóze (Degener, 1945). Dalšími indikacemi jsou potíže při močení, bolesti hlavy, menstruační bolesti a revmatismus. Na ostrovech Fidži je pití kavy-kavy doporučováno ženám pro usnadnění porodu a zmírnění obtíží v šestinedělí a také v průběhu kojení ke zvýšení produkce mléka (Sterly, 1967).



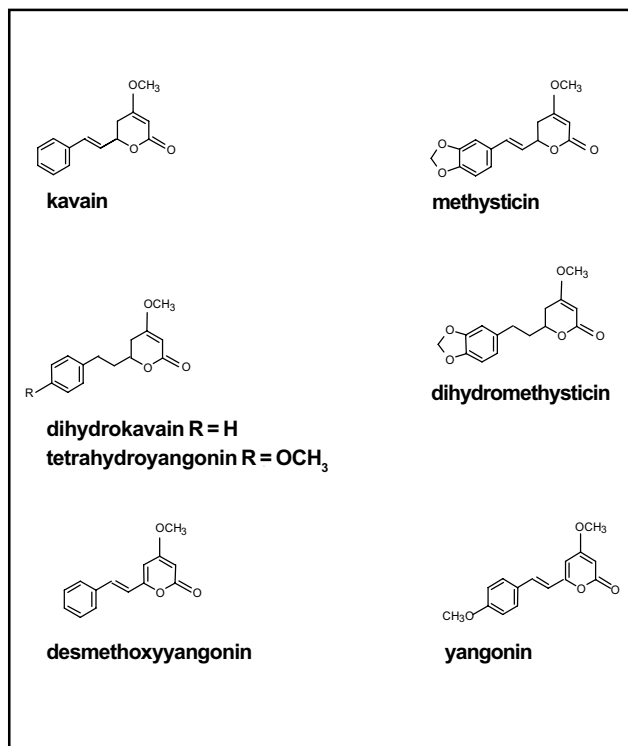
Obrázek 2: *Příprava nápoje*

Obsahové látky kava-kava

Sušená droga obsahuje 64 % uhlohydrátů, zejména škrobu, 3,6 % proteinů, 3,6 % minerálních látek, 12,1 % lipidických látek a kolem 5–10 % tzv. **kavapyronu**, který je rozhodující obsahovou látkou drogy, podílející se na jejím farmakologickém účinku (Duve a Prasad, 1981). Kava-kava je příkladem drogy, která byla velmi detailně prozkoumána a analyzována z hlediska chemie obsahových látek. Po určení jejich struktury byla věnována pozornost farmakologickému testování jednotlivých komponent i jejich směsi a také jejich klinickému testování.

Chemie kavapyronu

Kavapyron není jednotnou látkou, nýbrž směsí látek odvozených od pyron-2-onu, respektive 4-metoxypyron-2-onu. Přehled jejich strukturních vzorců je na obrázku 3.



Obrázek 3: Strukturní chemické vzorce látek tvořících kavapyron

Celkem se jedná o sedm laktonů výše uvedeného typu, které jsou pravidelnou součástí drogy kava-kava (Jössang a Molho, 1970; Smith, 1983; Smith et al., 1984). Zastoupení jednotlivých látek v droze je silně závislé na původu rostliny a v nápoji kava-kava také na způsobu jeho přípravy. Látky odvozené od dihydropyron-2-onu, tj. kavain, dihydrokavain, tetrahydrokavain, metysticin a dihydrometysticin mají v molekule chirální centrum a v droze se vyskytují ve své (+)-formě, látky odvozené od pyron-2-onu, tj. yangonin a desmethoxyyangonin jsou achirální.

Tetrahydroyangonin se vyskytuje jen ve stopách a je možná degradačním produktem vznikajícím při zpracování drogy, stejně jako 11-metoxynoryangonin. Uvedené látky jsou pravidelnou součástí drogy, i když, jak již bylo řečeno, jejich vzájemné zastoupení je závislé jak na původu suroviny, tak na technologii zpracování (Smith et al., 1984). Kavain, dihydrokavain, metysticin, dihydrometysticin a tetrahydroyangonin tvoří bezbarvé krystalky. Dienolidy yangonin a desmethoxyyangonin jsou zabarveny zelenožlutě. Všechny složky tvořící kavapyron jsou velmi dobře rozpustné v etyléteru a dají se tímto rozpustidlem z drogy dobře extrahovat.

Toxikologie kava-kava

Akutní toxicita obsahových látek je nízká. Mezi jednotlivými komponentami nejsou velké rozdíly. Hodnoty středních smrtných dávek (LD_{50}) se pohybují v desítkách až stovkách mg/kg, v závislosti na druhu laboratorního zvířete a způsobu podání (Hänsel a Woelk, 1995). Také chronická toxicita uvedených látek testovaná na laboratorních potkaních a kočkách je nízká, podávání látek je bezpečné a nebylo spojeno s výskytem nežádoucích účinků (Hänsel a Woelk, 1995).

Farmakologie kava-kava

Existují velké rozdíly mezi farmakologickým účinkem kava-enolidpyronů, tj. kavainu, metysticinu

a jejich dihydroderivátů a kava-dienolidpyronů, tj. yangoninu, desmethoxyyangoninu a 11-methoxyyangoninu.

Kava-enolidpyrony se chovají jako trankvilizéry. V dávkách od 50 do 100 mg/kg při i. p. podání myším mají sedativní účinek, o něco slabší než benzodiazepin. Nejsilnější sedativní účinek vykazuje metysticin, nejslabší dihydrokavain. Kava-enolidpyrony mají také antikonvulzivní účinky (Meyer a Meyer-Burg, 1963) a působí jako slabá myorelaxancia (Meyer a Kretzschmar, 1966) a lokální anestetika (Meyer a May, 1963). Kava-enolidpyrony, zejména dihydrokavain, potencují účinek barbiturátů (např. hexobarbitalu) a zvyšují jejich narkotizační účinek (Meyer, 1964), potencují účinek alkoholu (Jamieson a Duffield, 1990), antagonizují účinek strychninu (Kretzschmar et al., 1969a, 1969b) a vykazují antifibrilární a antiarytmický efekt (Kretzschmar, 1968). Významný je neuroprotektivní účinek některých kava-enolidpyronů. Metysticin a dihydrometysticin vykazují neuroprotektivní účinek při ischemickém poškození mozku, srovnatelný s referenční látkou nemantinem. Kavain ani dihydrokavain však tento efekt nemají (Backhaus a Krieglstein, 1992).

Kava-dienolidpyrony mají poněkud jiné farmakologické vlastnosti. Neantagonizují např. účinek hexobarbitalu (Meyer a Kretzschmar, 1966), charakteristický pro kava-enolidpyrony. Jsou více lipofilní, málo rozpustné ve vodě a jejich distribuce v organismu bude odlišná od distribuce enolidových derivátů. Zřejmě snadno pronikají přes hematoencefalickou bariéru a stimulují procesy probíhající v CNS. Zvyšují bdělost, výbavnost z paměti a pohotovost na nejrůznější podněty, aktivují EEG aktivitu (Saletu et al., 1989), stimulují napěťově řízené Na^+ a Ca^{2+} -kanály v neuronální membráně (Gleitz et al., 1996) a vykazují antikonvulzivní účinky (Meyer, 1962).

Droga kava-kava i nápoj z ní připravený jsou vždy směsí všech kava-pyronů a farmakologicky tedy působí jako celek. Mezi jednotlivými komponentami existuje synergismus, takže jejich směs je farmakologicky účinnější než jednotlivé látky.

Farmakokinetika a biologická dostupnost kava-kava

Experimenty na laboratorních zvířatech prokázaly rozdílnou farmakokinetiku jednotlivých složek kavapyronu. Nejrychlejší farmakokinetiku vykazuje kavain a dihydrokavain, pomalejší metysticin a dihydrometysticin, nejpomalejší yangonin (Walter et al., 1990). U lidí byly pro kavain podávaný perorálně naměřeny tyto farmakokinetické parametry: poločas vstřebávání 50 min, poločas eliminace 9 hodin, maximální koncentrace v plazmě (kolem 50 mg/ml) bylo dosaženo mezi 1,7 až 1,8 hod. Z GIT se resorbuje kolem 80 % podané látky a 98 % se metabolizuje v játrech. Při opakovaném podávání kavapyronu ve dvanáctihodinových intervalech dochází ke kumulativnímu zvyšování jeho hladiny v krevním séru a maxima je dosaženo kolem 10. dne (Hänsel a Woelk, 1995).

Metabolizace kava-kava

Kavapyron je metabolizován v játrech a podílí se na něm oxygenázový systém jaterních mikrozomů. Vznikají převážně hydroxylované hydrofilní metabolity (Jank et al., 1990), které se vylučují močí jako konjugáty s kyselinou sírovou (Köppel a Tenczer, 1991). Hlavním

metabolitem kavainu je p-hydroxykavain a dihydrokavainu p-hydroxydihydrokavain (Jank et al., 1990). Metysticin a dihydrometysticin se metabolizují na dihydroxykavain a dihydroxydihydrokavain. Další metabolizace probíhá za otevření pyronového kruhu a vzniku 4-hydroxy-6-fenylhexanon-2-onu, z něž pak vzniká kyselina hippurová (Hänsel a Woelk, 1995).

Kava-kava v současné medicíně

Farmakologický profil kavapyronu nabízí možnosti jeho využití v humánní medicíně, zejména v oblasti psychofarmakologie. Podmínkou pro širší využití kava-kava je však hromadná příprava jeho vhodné lékové formy. Ta se vyrábí podobně jako některá jiná fytofarmaka z tzv. standardizovaných extraktů drogy, které se pak suší lyofilizací. To umožňuje vyrábět lékovou formu ve standardním složení, se zachovaným poměrem jednotlivých látek tvořících kavapyron, bez ohledu na původ drogy (Hänsel a Lazar, 1985).

Preparáty vyráběné z lyofilizovaných standardizovaných extraktů kava-kava (např. WS 1490) se v posledních letech objevují na trhu a rozšiřují tak sortiment fytopřípravků. Jsou to např. preparáty Cefakava 150, Kavatino, Kavasedon, Ardeydystin forte, Kavosporal forte, Laitan 100, Aigin, Nervonocton N, Antares apod.

Podle spektra účinků získaných na zdravých dobrovolnících lze drogu charakterizovat jako fytoanxiolytikum s účinky podobnými benzodiazepinům, ale bez jejich vedlejších účinků. Droga proto může nahradit benzodiazepiny, zejména v dlouhodobé léčbě.

Na základě četných klinických experimentů, z nichž většina probíhala jako dvojité slepé, randomizované a placebem kontrolované studie, byly zjišťovány indikace, ve kterých by mohla droga nalézt uplatnění v současné farmakoterapii. Byla prokázána její užitečnost při léčení chronické nespavosti (Emser a Bartylla, 1991) nebo při potlačování strachu a nervozity před operačním výkonem či přijetím do nemocnice (Bhate et al., 1989; Kinzler et al., 1991; Hofmann a Winter, 1993; Woelk et al., 1993). Droga se také uplatňuje při klimakterických potížích (Warnecke et al., 1990), neboť upravuje psychosomatickou dysfunkci doprovázející velmi často klimakterium (Warnecke, 1991).

Výsledky posledních let ukazují, že kava-kava zřejmě nalezne široké uplatnění v klinické psychofarmakologické praxi (Pittler a Ernst, 2000). Bylo např. zjištěno, že preparát Antares 120 podávaný v denní dávce 2 × 1 tbl. po dobu jednoho měsíce, je vhodnou metodou volby při léčení akutních lehčích forem úzkosti a depresí, reakcí na prodělaný stres, sociálních a izolovaných fobií, různých psychosomatických poruch osobnosti, ke zmírnění abstinčních syndromů při odvykací léčbě alkoholiků a zmírnění adaptačních problémů před zahájením psychoterapie. Antares 120 vykazuje rychlý sedativní a anxiolytický účinek, bez ovlivnění vigility a bez poklesu fyzické, psychické a intelektuální výkonnosti. Ukončení léčby není doprovázeno rebound-syndromem ani abstinčními příznaky (Martišová a Pogády, 1997). Preparáty kava-kava se jeví jako bezpečné, nicméně existují obavy, že jejich dlouhodobé podávání by mohlo vyvolat zdravotní problémy, např. hepatitidu (Escher et al., 2001), myoglobinurii (Donatio et al., 2000) či dermatomyozitidu (Schmidt a Boehncke, 2000).

Závěr

Kava-kava, používaná po staletí v podobě posilujícího a léčivého nápoje původními ostrovními obyvateli

Oceánie, se stala v posledních dvou desetiletích předmětem zájmů chemiků, farmakologů a lékařů. V droze bylo popsáno osm látek s podobnou strukturou odvozenou od 2-pyronu, známých pod souhrnným názvem kavapyron. Droga vykazuje řadu farmakologických účinků, z nichž některé čekají teprve na své objevení, ale celkově ji lze po farmakologické stránce charakterizovat jako bezpečné fytoanxiolytikum s účinky podobnými benzodiazepinům, ale bez jejich nežádoucích účinků, zejména návykovosti. Může proto nahradit benzodiazepiny zejména v dlouhodobé léčbě. Díky moderním technologiím farmaceutického průmyslu, stává se droga dostupnou i pro obyvatele zemí značně vzdálených od prapůvodní oblasti jejího rozšíření a v rukou lékařů se stává užitečným nástrojem při léčení některých psychických poruch, které jsou stále častějším problémem současné generace žijící v hospodářsky vyspělých zemích.

prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.
Katedra toxikologie
Vojenská lékařská akademie
500 01 Hradec Králové
E-mail: patocka@pmfjhk.cz

LITERATURA

- Backhaus C, Krieglstein J. Extract of kava and its methysticin constituents protect brain tissue against ischaemic damage in rodents. *J Pharmacol* 1992;215:265–269.
- Beabrun G, Gray GE. A review of herbal medicines for psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 2000;51:1130–1134.
- Bhate H, Gerster G, Gracza E. Orale Prämedikation mit Zubereitungen aus Piper methysticum bei operativen Eingriffen in Epiduralanästhesie. *Erfahrungsheilkunde* 1989;6:339–345.
- Degener O. Plants of Hawaii National Park illustrative of plants and customs of the South Seas. Ann Arbor: Publishing House, 1945.
- Donatio V, Bonsi P, Zele I, Monari L, Liguori R, Vetrugno R, Albani F, Monragna P. Myoglobinuria after ingestion of extracts of guarana, Ginkgo biloba and kava. *Neurol Sci* 2000;21:124.
- Duve RN, Prasad J. Quality evaluation of Yangona (Piper methysticum) in Fiji. *Fiji Agric J* 1981;43:1–8.
- Efron DH, ed. Ethnopharmacological Search for Psychoactive Drugs. Workshop Series of Pharmacology Section N. I. M. H. Nr. 2. New York: Raven Press, 1967.
- Emser W, Bartylla K. Verbesserung der Schlafqualität. *TW Neurologie Psychiatrie* 1991;5:636–642.
- Escher M, Desmeules J, Giostra E, Mentha G. Hepatitis associated with Kava, a herbal remedy for anxiety. *Brit Med J* 2001;322:139.
- Gleitz J, Friese J, Beile A, Ameri A, Peters T. Anticonvulsive action of (+/-)-kavain estimated from its properties on stimulated synaptosomes and Na⁺ channel receptor site. *Eur J Pharmacol* 1996;315:89–97.
- Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (Hypericum perforatum): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;153:402–414.
- Handy ESC. The Hawaiian planter. I. His plants, methods and areas of cultivation. *Bernice P Bishop Mus Bull* 1940;161:1–227.
- Hänsel R, Lazar J. Kawapyrone. Inhaltsstoffe des Rauschpfeffers in pflanzlichen Sedativa. *Dtsch Apoth Ztg* 1985;125:2056–2058.
- Hänsel R, Woelk H. Arzneimitteltherapie heute. Spektrum Kava-Kava. 2. Auflage. Basel: Aesopus Verlag, 1995.

Hofmann R, Winter U. Therapeutische Möglichkeiten mit einem hochdosierten standardisiert Kava-Kava-Präparat (Antares 120) bei Angsterkrankungen. V. Phytotherapiekongress, Bonn, 1993.

Jamieson DD, Duffield PH. Positive interaction of ethanol and kava resin in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990;17:509-514.

Jank P, Reiter F, Huber HJ, Stanislaus F. Identification of some major metabolites of DL-kavain in human plasma and urine using reversed phase HPLC-photodiode array detection. Fourth European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Geneva, 1990.

Jössang P, Molho D. Etude de constituants des feuilles de Piper methysticum. *Bull Mus His Nat Paris III*, 1970;42:440-447.

Kinzler E, Krömer J, Lehmann E. Wirksamkeit eines Kava-Spezial-Extraktes bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nichtpsychotischer Genese. *Arzneim-Forsch (Drug Res)* 1991;41:584-588.

Koch G. Kava in Polynesien. In: Rausch und Realität. Köln: Rautenstrauch-Jost-Museum, 1981.

Kretzschmar R, Meyer HJ. Der Einfluß natürlicher 5,6-hydrierter Kawa-Pyrone auf isolierte Herzpräparate und ihre antifibrillatorische Wirkung am Ganztier. *Arch Int Pharmacodyn* 1968;175:1-15.

Kretzschmar R, Meyer HJ, Teschendorf HJ. Strychnine Antagonistic Potency of Pyrone Compounds of the Kavaroot (Piper methysticum Forst.). *Experientia* 1969a;26:283-284.

Kretzschmar R, Meyer HJ, Teschendorf HJ, Zöllner B. Antagonistische Wirkung natürlicher Kawa-Pyrone auf die Strychninvergiftung und der experimentellen lokalen Tetanus. *Arch Int Pharmacodyn* 1969b;182:251-268.

Köppel C, Tenczer J. Mass spectral characterization of urinary metabolites of DL-Kavain. *J Chromatogr* 1991;562:207-211.

Lebot V, Levesque J. The origin and distribution of kava (Piper methysticum). A phytochemical approach. *Allertonia* 1989;5:223-281.

Lewin L. Über Piper methysticum (Monographie). Berlin: Verlag Hirschwald, 1886.

Martišová D, Pogády J. Phytopharmacon kava-kava (Antares 120) in clinical psychiatric practice. 39. Czech-Slovak Psychopharmaceutical Meeting, Jeseník Spa, 1997.

Meyer HJ. Pharmakologie der wirksamen Prinzipien des Kawa-Rhizoms (Piper methysticum Forst.). *Arch Int Pharmacodyn* 1962;138:505-536.

Meyer HJ. Untersuchungen über den antikonvulsiven Wirkungstyp der Kawa-Pyrone Dihydromethysticin und dihydrokawain mit Hilfe

chemisch induzierter Krämpfe. *Arch Int Pharmacodyn* 1964;150:118-131.

Meyer HJ, Kretzschmar R. Kawa-Pyrone - eine neuartige Substanzgruppe zentraler Muskelrelaxantien vom Typ des Mephensins. *Klin Wschr* 1966;44:902-903.

Meyer HJ, May HU. Lokalanästhetische Eigenschaften natürlicher Kawa-Pyrone. *Klin Wschr* 1964;42:407-409.

Meyer HJ, Meyer-Burg J. Antikonvulsive Eigenschaften der Kawa-Wirkstoffe Dihydromethysticin und Dihydrokawain im Elektro- und Chemoschock der Maus. Naunyn-Schmiedberg Arch Exp Path Pharmacol 1963;245:122-123.

Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:84-89.

Saletu B, Grünberger J, Linzmayer I, Anderer P. EEG-Brain mapping psychometric studies on central effects of Kavain - a Kava plant derivative. *Human Psychopharmacol* 1989;185:19-24.

Schmidt P, Boehncke WH. Delayed-type hypersensitivity reaction to kava-kava extract. *Contact Dermatitis* 2000;42:363-364.

Smith RM. Kava lactones in Piper methysticum from Fiji. *Phytochem* 1983;2:1055-1056.

Smith RM, Thakrar H, Arowold A, Jafi AA. High performance liquid chromatography of kava lactones from Piper methysticum. *J Chromatogr* 1984;283:303-308.

Sterly J. Kava in Melanesien. *Ethnos* 1967;1-4:94-121.

Šita F. Přehled tropické farmakoetnografie. Hradec Králové: Svaz pro ochranu přírody a krajiny, TIS, 1975.

Titcomb M. Kava in Hawaii. *J Polyn Soc* 1948;57:105-201.

Trelease W, Yunker TG. The Piperaceae of Northern South America. Urbana: University of Illinois Press, 1950.

Walter K, Huber HJ, Janzen N, Riedl H, Stanislaus F. Pharmacokinetics of D,L-Kavain in the rat. Fourth European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. Geneva, 1990.

Warnecke G, Pfaender H, Gerster G, Gracza E. Wirksamkeit von Kawa-Extrakt beim klimakterischen Syndrom. *Zeitschr Phytother* 1990;11:854-863.

Warnecke G. Psychosomatische Dysfunktionen im weiblichen Klimakterium. *Forsch Med* 1991;109:119-122.

Woelk H, Kapoula O, Lehl S, Schröter K, Weinholz P. Behandlung von Angst-Patienten. *ZFA* 1993;69:271-177.