

# Vitex agnus castus

Dhyan Groen

**De Monnikspeper of Kuisboom (Vitex agnus castus, lid van de Verbena-familie) is een forse heester die groeit in landen rond de Middellandse Zee, in Centraal-Azië en Noord-Amerika. De gedroogde vruchten (bessen) van monnikspeper lijken wat uiterlijk, geur en smaak betreft op gewone peperkorrels. In Europa en Noord-Amerika worden deze gedroogde bessen al meer dan 2000 jaar toegepast als fytotherapeuticum, met name bij spijsverteringsklachten, acne, een afwijkende menstruatiecyclus, premenstruele klachten, mastalgie (pijn aan de borsten), verminderde vruchtbaarheid. Na de bevalling om de placenta uit te drijven of de lactatie te bevorderen [1,2]. De bewering dat monnikspeper het libido zou onderdrukken - in de Middeleeuwen reden voor monniken om de gemalen bessen toe te voegen aan hun voedsel - is in wetenschappelijk onderzoek niet bevestigd. Wel is gebleken dat monnikspeperbes een harmoniserende invloed heeft op de (vrouwelijke) hormoonhuishouding.**

Vandaag de dag wordt monnikspeper(bes) nog steeds gebruikt bij 'vrouwenkwaaltjes'. De gezaghebbende Duitse Kommission E adviseert Vitex agnus castus bij ontregeling van de menstruatiecyclus, bij premenstruele klachten en cyclische mastodynie [1-3]. Secundaire indicaties zijn verminderde vruchtbaarheid en miskramen door corpus luteum insufficiëntie, hormonale acne en (peri)menopauzale klachten [2,4]. Monnikspeper is in Duitsland één van de meest gebruikte fytotherapeutica.

## Inhoudsstoffen en werking

De gedroogde monnikspeperbes bevat een grote verscheidenheid aan werkzame stoffen, onder meer [1-8]:

- Diterpenen (zoals rotundifuranen, vitexilactone, viteagnusines, vitetrifolines): in-vitro studies hebben aangetoond dat deze verbindingen een milde dopaminerge activiteit bezitten.
- Iridoïde glycosides (zoals agnuside, aucubine, eurostoside): deze stoffen hebben vermoedelijk een indirect effect op de (vrouwelijke) hormoonstofwisseling.
- Flavonoïden (zoals apigenine, casticine, quercetagine, vitexine, isovitexine, orientine): de juist genoemde flavonoïden zijn antioxidanten en fyto-oestrogenen. Ook bevat de monnikspeperbes luteoline, dat een antioxidatief en ontstekingsremmend effect heeft.
- Alkaloïden (viticine).
- Essentiële oliën (met onder meer alfa-pineen, bèta-pineen, limoneen, cineool, terpinool, sabinen, bèta-caryofylleen, bèta-selineen, bornylacetaat): verschillende bestanddelen in de olie hebben antimicrobiële activiteit.

Het totaal aan (synergetische) ingrediënten in de gedroogde bessen is verantwoordelijk voor de medicinale effecten van Vitex agnus castus [2]. De kwaliteit van Agnus castusextracten wordt beoordeeld op basis van het gehalte aan agnuside en casticine [2].

## Werkingsmechanismen

De werkzaamheid van extracten van de monnikspeperbes wordt hoofdzakelijk toegeschreven aan directe en indirecte effecten op neurotransmitters en hormonen.

**Verlaging prolactine- en verhoging progesteronspiegel:** in de tweede helft van de menstruele cyclus, na de eisprong, ontstaat het gele lichaam (corpus luteum) dat oestrogeen en progesteron produceert. Latente (veelal stressgeïnduceerde) hyperprolactinemie kan leiden tot disfunctie van het corpus luteum met (sterke) daling van de progesteronsynthese [9]. Verhoging van de prolactinespiegel en het daarmee samenhangende progesterontekort door corpus luteum insufficiëntie kan een belangrijke rol spelen bij cyclische mastalgie/mastodynie en andere klachten van PMS (premenstrueel syndroom), ontregeling van de menstruatiecyclus waaronder een korte cyclus (door een kortere luteale fase) en verminderde vruchtbaarheid [1,4,9]. Verminderde activiteit van het dopaminerge systeem in de hersenen bevordert vermoedelijk psycho-emotionele symptomen van PMS [3].

De prolactinesecretie door de hypofyse staat onder controle van dopaminerge neuronen [3]. Monnikspeperextract verhoogt de dopaminerge activiteit in de hersenen en gaat (latente) hyperprolactinemie tegen waardoor de luteale fase van de menstruele cyclus beter verloopt en de progesteronsecretie toeneemt. Diterpenen in monnikspeper binden aan dopamine-2-receptoren in de hypothalamus en hypofysevoorkwab met als gevolg dat de basale en (thyrotropin releasing hormone) TRH-gestimuleerde secretie van prolactine wordt geremd [4,10-12]. Dit is aangetoond in in-vitro onderzoek en dierstudies [3-5,10,13]. Het effect op de prolactinesecretie is mogelijk afhankelijk van de gebruikte dosis: experimenteel onderzoek bij gezonde mannen liet zien dat een dosis van 120 mg van een Agnus castusextract de prolactinespiegel verhoogde, 240 mg geen effect had op de prolactinespiegel en 480 mg de >>

prolactinespiegel significant verlaagde vergeleken met placebo [9]. Er zijn geen aanwijzingen dat Agnus castusextract een directe invloed heeft op de spiegels van FSH (follikel stimulerend hormoon) en LH (luteïniserend hormoon) [2].

**Beïnvloeding endogene opiaatsysteem:** monnikspeperbes kan ontregelingen van de menstruele cyclus en PMS-klachten beïnvloeden via het endogene opiaatsysteem. Nog niet geïdentificeerde bestanddelen in monnikspeperbes binden aan zogenaamde mu-opiaatreceptoren en hebben daarmee een activiteit die vergelijkbaar is met bèta-endorfine [4,5,10,14]. Monnikspeper bevat daarnaast structuren die affiniteit hebben met delta- en kappa-opiaatreceptoren [12,15].

De ernst van PMS-klachten (eetbuien, angst, neerslachtigheid, stemmingswisselingen, migraine, vochtretentie) is gerelateerd aan de snelheid en mate van daling van de oestrogeen- en de bèta-endorfinespiegel in de (late) luteale fase [9,12,14]. Het opiaatsysteem speelt een essentiële rol in de regulatie van pijnperceptie, stemming en eetlust en is tevens betrokken bij regulatie van de menstruatiecycclus (vermoedelijk via inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras). Het is ook mogelijk dat monnikspeperextract menopauzale klachten verlicht door stimulering van het opiaatsysteem [12]. Afname van de endogene opiaatactiviteit tijdens de menopauze is geassocieerd met stemmingsdaling en opvliegers door centrale noradrenerge instabiliteit [12].

**Beïnvloeding GABA systeem:** monnikspeperbes bevat neuroactieve flavonoïden die mogelijk een gunstige invloed hebben op het premenstrueel syndroom door stimulering van het GABA (gamma-aminoboterzuur) systeem [7]. GABA is de belangrijkste inhibitorische neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel en heeft een ontspannende en angstremmende activiteit.

**Beïnvloeding acetylcholine systeem:** de neurotransmitter acetylcholine geeft prikkels door tussen zenuwcellen of tussen zenuwcellen en spiercellen. Acetylcholine is onder meer belangrijk voor het geheugen, leren, stemming en gedrag. De monnikspeperbes bevat vermoedelijk bestanddelen die binden aan acetylcholinereceptoren of de afgifte van acetylcholine moduleren [4,5,10,15].

Fyto-oestrogenen in monnikspeperextract: de monnikspeperbes bevat flavonoïden met (fyto)oestrogeen-activiteit waaronder apigenine, casticine, quercetagine, vitexine, isovitexine en penduletine. Deze stoffen binden selectief aan bèta-type oestrogeenreceptoren (ER-bèta), die overheersen in hart, bloedvaten, botten en blaas. In onderzoek zijn tevens bestanddelen (mogelijk vetzuren) in monnikspeper aangetroffen die zowel aan ER-alfa als ER-bèta binden [16-18]. De betekenis van deze

fyto-oestrogenen voor bijvoorbeeld menopauzeklachten is nog niet goed onderzocht. Onderzoekers vermoeden de aanwezigheid van fyto-oestrogenen in monnikspeperbesextract nadat zij hadden ontdekt dat het extract de groei remt (in-vitro) van oestrogeengevoelige borstkankercellen [19].

**Verhoging melatoninesecretie:** uit experimenteel (placebogecontroleerd) onderzoek met 20 gezonde mannen (20-32 jaar) is gebleken dat inname van Agnus castusextract (120 of 480 mg per dag gedurende 14 dagen) de melatoninesecretie dosisafhankelijk verhoogt zonder het circadiane ritme te beïnvloeden [20]. De totale dagelijkse melatoninesecretie was bij de dosis van 480 mg per dag bijna 60% hoger vergeleken met de placebogroep. Het is denkbaar dat Agnus castusextract invloed heeft op menopauze gerelateerde slaapproblemen [12]. Daarbij zijn er aanwijzingen dat verhoging van de melatoninespiegel leidt tot uitstel van de endocriene veranderingen die het begin markeren van de menopauze en daarmee samenhangende klachten [12].

**Antioxidantactiviteit en ontstekingsremmende werking:** Agnus castusextract bevat diverse antioxidanten. Tanninen en flavonoiden zijn vermoedelijk de belangrijkste bestanddelen met antioxidantactiviteit [21]. Verschillende metabolieten uit monnikspeperbes hebben in-vitro een significante ontstekingsremmende en lipoxygenase remmende activiteit [22].

*"Monnikspeperbes heeft een harmoniserende invloed op de (vrouwelijke) hormoonhuishouding"*

**Anticonvulsieve activiteit:** in het oude Perzië werd Vitex agnus castus gegeven aan mensen met epilepsie. In recent proefdieronderzoek is een dosisafhankelijke anticonvulsieve activiteit van monnikspeperextract vastgesteld [15]. De onderzoekers denken dat de anticonvulsieve werking mede verklaard kan worden door bestanddelen in monnikspeper die het opiaatsysteem stimuleren (door hechting aan kappa-opiaatreceptoren), een dopaminerge activiteit bezitten (en binden aan dopamine-2-receptoren) of de afgifte van acetylcholine verlagen. Monnikspeper wordt in westerse landen niet ingezet bij epilepsie.

## Primaire indicaties

**Cyclische mastalgie:** in diverse klinische studies is aangetoond dat monnikspeperextract effectief is bij één van de meest voorkomende premenstruele klachten, namelijk premenstruele mastodynie of cyclische mastalgie (pijnlijke, gevoelige, gezwollen borsten) [3,4,23-26]. Bij de meeste vrouwen nemen de klachten significant af na drie cycli, waarschijnlijk door het tegengaan van (stressgeïnduceerde) milde hyperprolactinemie en modulatie van oestrogeenreceptoren door monnikspeperextract [1-4,23]. Monnikspeperextract is net zo effectief als het reguliere medicijn bromocriptine (een D<sub>2</sub>-dopaminereceptoragonist) in het verminderen van mastalgie en het verlagen van de prolactinespiegel. Het kruidenpreparaat is veiliger, goedkoper en wordt beter verdragen dan bromocriptine [3,27].

**Premenstrueel syndroom (PMS en PMDD):** dat monnikspeperbes daarnaast andere hormoongerelateerde klachten voorafgaande aan de menstruatie verlicht (waaronder vochtretentie, constipatie, buikpijn, rugpijn, eetbuien, prikkelbaarheid, neerslachtigheid, stemmingswisselingen, hoofdpijn, hartkloppingen en vermoeidheid) is aangetoond in verschillende placebogecontroleerde, vergelijkende en observatoire studies [1-4,24,28,30,31,37]. In één van deze studies (n=170) werd monnikspeperbes gebruikt tijdens drie opeenvolgende cycli. Het resultaat was een significante vermindering van psychische en lichamelijke klachten van PMS (geïrriteerdheid, stemmingsverandering, boosheid, hoofdpijn en mastalgie). Bij 52% van de vrouwen die monnikspeperbes gebruikten en bij 24% in de placebogroep namen de klachten met minimaal 50% af [9,31].

Onlangs is in een Chinese placebogecontroleerde studie opnieuw aangetoond dat *Agnus castus*extract effectief is bij matige tot ernstige PMS [28]. Ruim 200 vrouwen namen gedurende 3 maanden dagelijks 40 mg monnikspeperextract in of placebo. De score van PMS-klachten, bijgehouden in een dagboek, was in de derde cyclus vergeleken met de beginsituatie significant gedaald: in de verumgroep van gemiddeld 29,3 naar 6,4 punten en in de placebogroep van 28,1 naar 12,6 punten. In beide groepen namen de PMS-klachten dus significant af. De klachten waren bovendien significant sterker gedaald in de groep die monnikspeperextract had ingenomen vergeleken met de placebogroep. Dit bevestert dat monnikspeperextract een aangetoonde werkzaamheid heeft bij PMS boven op het placebo-effect.

Circa 30% van de vrouwen heeft wel eens last van PMS en 3 tot 9% van de vrouwen krijgt te maken met Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD), de ernstigste vorm van PMS. Monnikspeper is ook effectief bij PMDD. Onderzoekers vergeleken de werkzaamheid van de standaard medicatie fluoxetine (Prozac, 20-40 mg per dag) met monnikspeperextract (20-40 mg per dag) bij 41 vrouwen met PMDD [32]. Na twee maanden was in beide behandelgroepen bij 60% van de vrouwen een significante verbetering opgetreden vergeleken met de beginsituatie. De resultaten van monnikspeperextract en fluoxetine waren even goed. Fluoxetine was net iets effectiever in het verlichten van psychische klachten (neerslachtigheid, angst, geïrriteerdheid, agressie, labiliteit, desinteresse), terwijl monnikspeperextract iets beter scoorde bij lichamelijke klachten (gevoelige borsten, oedeem, krampen, eetbuien).

**Ontregelde menstruatiecycclus:** sinds de jaren vijftig is - vooral in Duitsland - onderzoek gedaan met monnikspeperextract waaruit is gebleken, dat monnikspeper de hormonale balans ondersteunt en een normale, regelmatige en evenwichtige menstruatie bevordert [1-3,9]. Verschillende klinische studies tonen een significant effect aan van monnikspeperextract bij cyclusstoornissen door corpus-luteuminsufficiëntie en latente hyperprolactinemie [2,9,11,24]. Monnikspeperextract (20 mg ethanolextract per dag) of placebo werd gedurende drie maanden ingenomen door 52 vrouwen met een onregelmatige cyclus en corpus-luteuminsufficiëntie door hyperprolactinemie. Monnikspeper zorgde voor significante verlaging van de prolactinesecretie, normali-

sering van de luteale fase met significante verbetering van de luteale progesteron- en 17- $\beta$ -oestradiolsynthese. In de placebogroep werden deze veranderingen niet waargenomen [9,11].

Monnikspeperextract kan worden ingezet bij een onregelmatige cyclus, oligomenorroe (cyclus langer dan zes weken), polymenorroe (cyclus korter dan 21 dagen), secundaire amenorroe (uitblijvende menstruatiebloeiding), anovulatoire cyclus (cyclus zonder eisprong), menorrhagie (duur van het bloedverlies is langer dan zeven dagen) en bij dysmenorroe (pijnlijke menstruatie), menorrhagie (sterk bloedverlies) en metrorragie (onregelmatig bloedverlies tussen de menstruaties). *Agnus castus*extract kan na het stoppen met de pil helpen om de hormonale balans te herstellen en de natuurlijke menstruatiecycclus weer op gang te brengen.

## Secundaire indicaties

**Verminderde vruchtbaarheid:** verschillende studies van beperkte omvang suggereren dat monnikspeperextract de zwangerschapskans verbetert bij vrouwen met een verminderde vruchtbaarheid door secundaire amenorroe of door corpus-luteuminsufficiëntie. Het extract dient dan wel minimaal 3 tot 7 maanden te worden gebruikt [3,9,24,33].

**Hormonale acne:** acne vulgaris die sterk wordt beïnvloed door de vrouwelijke hormonale cyclus, kan verbeteren door het gebruik van *Vitex agnus castus*extract. Dit blijkt onder meer uit observationeel onderzoek in Duitsland [1,34-36]. Monnikspeperextract kan het beste de hele cyclus worden ingenomen voor een optimaal resultaat.

**Overgangsklachten:** in de perimenopauze (de overgang) zijn de menstruaties onregelmatig en krijgen veel vrouwen door de wisselende hormoonspiegels last van allerlei overgangverschijnselen zoals opvliegers, nachtelijk zweten, stemmingswisselingen, prikkelbaarheid, angst, depressie en slaapproblemen. Gezien de effecten van monnikspeperextract op neurotransmitters en hormonen is het goed denkbaar dat monnikspeperextract werkt bij typische menopauzeklachten zoals opvliegers en nachtelijk zweten [12]. Dit is echter nog onvoldoende onderzocht [1,12,18]. Monnikspeper wordt vaak in combinatie met andere kruiden zoals zilverkaars, rode klaver en sint janskruid geadviseerd aan vrouwen in de (peri)menopauze, zodat moeilijk is na te gaan wat het afzonderlijke effect is van monnikspeperextract [38,39]. >>



Sommige onderzoekers opperen dat symptomen die aan de overgang worden toegeschreven eigenlijk horen bij PMS en dat Vitex agnus castusextract vooral helpt tegen deze PMS-achtige klachten in de vroege perimenopauze [39]. Vrouwen zijn in de perimenopauze vermoedelijk gevoeliger voor PMS-achtige klachten (zoals geïrriteerdheid, angst, vochtretentie, stemmingsveranderingen, hoofdpijn, mastalgie en een opgeblazen gevoel) of ze verdragen deze minder goed [12,39].

**Ondersteuning lactatie:** kruiden zoals monnikspeper worden van oudsher gebruikt om de lactatie te stimuleren; ze worden galactagogues genoemd in de Engelstalige literatuur. Toch vinden diverse onderzoekers dat monnikspeper juist niet moet worden gebruikt omdat in humane studies is aangetoond dat het zorgt voor verlaging van de prolactinespiegel [4,41]. Wellicht is een lage dosis nodig of is de situatie na een zwangerschap anders: in een Duitse studie verbeterde een Agnus castusextract de melkproductie vergeleken met placebo zonder negatieve bijwerkingen [40]. Meer onderzoek is nodig naar de effectiviteit en veiligheid van monnikspeperextract bij vrouwen die borstvoeding geven.

### Bijwerkingen en veiligheid

Preparaten met Vitex agnus castus zijn veilig, ook bij langdurig gebruik, en worden in de regel goed verdragen [41]. Bijwerkingen komen niet vaak voor (bij minder dan 2% van de gebruiksters) en zijn mild en reversibel van karakter. Gemelde bijwerkingen zijn onder meer maagdarmklachten, vermoeidheid, hoofdpijn, droge mond, urticaria, tachycardie en gewichtstoename [2,3,9,41].

### Interacties en contra-indicaties

In de wetenschappelijke literatuur zijn geen interacties met geneesmiddelen beschreven. Gezien het werkingsmechanisme wordt het gebruik van monnikspeperextract afgeraden bij een behandeling met dopamine-antagonisten (antipsychotica) of dopamine-agonisten (Parkinsonmedicatie). Monnikspeperextract kan de werking beïnvloeden van hormoonpreparaten (anticonceptiepill, hormonale suppletie therapie, IVF-behandeling) [2,4,41,42]. Het gebruik van monnikspeper is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap [9]. Als Vitex agnus castus wordt ingenomen om de kans op zwangerschap te vergroten, dient het gebruik gestopt te worden na de eerste gemiste menstruatie [41]. Gebruik van monnikspeperpreparaten tijdens het geven van borstvoeding is omstreden [2,41].

### Dosering en gebruik

In wetenschappelijke studies is gebruik gemaakt van uiteenlopende preparaten (onbewerkt poeder, ethanol-extracten) in uiteenlopende doseringen. Meer dosis-respons studies zijn wenselijk [9].

Dr. Geert Verhelst adviseert in het standaardwerk Groot handboek geneeskrachtige planten (3e druk):

- Het equivalent van 1 tot 2 gram bessen per dag of 30 tot 40 mg extract per dag.
- Een dagdosis van 400 mg van een extract, gestandaardiseerd op 0,5% agnuside en 0,6% aucubine.
- Moedertinctuur in een dosis van 3 maal 40 druppels per dag.
- Vloeibaar extract (1:1 g/ml): 0,03-0,04 ml/dag.

Supplementen met monnikspeperextract worden het beste 's morgens (eventueel op de lege maag) ingenomen. Therapeutische effecten van suppletie zijn te verwachten na een tot drie maanden; sommige vrouwen merken pas een effect na vier tot zes maanden [2]. De klachten kunnen terugkomen als de behandeling wordt gestaakt [2]. <<





## Referentias

- Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal Medicine, Expanded Commission E monographs. American Botanical Council 2000;62-64. Integrative Medicine Communications, ISBN 0-9670772-1-4
- Vitex agnus-castus. Monograph. *Altern Med Rev.* 2009;14(1):67-70.
- Wuttke W, Jarry H, Seidlová-Wuttke D et al. Extrakte aus Mönchspfeffer (Vitex Agnus castus), Stellenwert der Therapie in der gynäkologischen Praxis. *Gynäkologische Endokrinologie* 2008;6:82–86
- Wuttke W, Jarry H, Christoffel V et al. Chaste tree (Vitex agnus-castus)- pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine.* 2003;10(4):348-57
- Meier B, Berger D, Hoberg E et al. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. *Phytomedicine.* 2000;7(5):373-81
- Gruenwald J, Brendler J, Jaenicke C ed. PDR for Herbal Medicines. Thomson Physicians' Desk Reference 2nd edition, 2000:176-177. ISBN 1-56363-361-2
- Medina JH, Viola H, Wolfman C et al. Neuroactive flavonoids: new ligands for the benzodiazepine receptors. *Phytomedicine* 1998;5:235-243
- Hoberg E, Meier B, Sticher O. Quantitative high performance liquid chromatographic analysis of diterpenoids in agni-casti fructus. *Planta Med.* 2000;66(4):352-5
- Low Dog T. Chaste tree extract in women's health. A critical review. *Alternative & Complementary Therapies* 2009;15(3):119-125
- Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C et al. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of Agnus castus: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol.* 1994;102(6):448-54
- Milewicz A, Gejdel E, Sworen H et al. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung.* 1993;43(7):752-6
- van Die MD, Burger HG, Teede HJ et al. Vitex agnus-castus (Chaste-Tree/Berry) in the treatment of menopause-related complaints. *J Altern Complement Med.* 2009;15(8):853-62
- Sliutz G, Speiser P, Schultz AM et al. Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Horm Metab Res.* 1993;25(5):253-5
- Webster DE, Lu J, Chen SN et al. Activation of the mu-opiate receptor by Vitex agnus-castus methanol extracts: implication for its use in PMS. *J Ethnopharmacol.* 2006;106:216-221
- Saberi M, Rezvanizadeh A, Bakhtiarian A. The antiepileptic activity of Vitex agnus castus extract on amygdala kindled seizures in male rats. *Neurosci Lett.* 2008;441(2):193-6
- Jarry H, Spengler B, Porzel A et al. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of Vitex agnus-castus and isolated flavones. *Planta Med.* 2003;69(10):945-7
- Liu J, Burdette JE, Sun Y et al. Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of Vitex agnus-castus L. (chaste-berry). *Phytomedicine.* 2004;11(1):18-23
- Liu J, Burdette JE, Xu H et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem.* 2001;49(5):2472-9
- Dixon-Shanies D, Shaikh N. Growth inhibition of human breast cancer cells by herbs and phytoestrogens. *Oncol Rep.* 1999;6(6):1383-7
- Dericks-Tan JS, Schwinn P, Hildt C. Dose-dependent stimulation of melatonin secretion after administration of Agnus castus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes* 2003;111:44–46
- Sağlam H, Pabuçcuoğlu A, Kivçak B. Antioxidant activity of Vitex agnus-castus L. extracts. *Phytother Res.* 2007;21(11):1059-60
- Choudhary MI, Azizuddin, Jalil S et al. Antiinflammatory and lipoxigenase inhibitory compounds from Vitex agnus-castus. *Phytother Res.* 2009;23(9):1336-9
- Carmichael AR. Can Vitex Agnus Castus be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008;5(3):247-50
- Gorkow C, Wuttke W, Marz RW. Effectiveness of Vitex agnus-castus preparations. *Wien Med Wochenschr.* 2002;152(15-16):364-72
- Halaska M, Beles P, Gorkow C et al. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast.* 1999;8(4):175-81
- Halaska M, Raus K, Beles P et al. Treatment of cyclical mastodynia using an extract of Vitex agnus castus: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska Gynekol.* 1998;63(5):388-92
- Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:292-3
- He Z, Chen R, Zhou Y et al. Treatment for premenstrual syndrome with Vitex agnus castus: a prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas* 2009;63:99–103
- Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing Vitex agnus castus. *J Womens Health Gen Based Med.* 2000;9(3):315-20
- Berger D, Schaffner W, Schrader E et al. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet.* 2000;264(3):150-3
- Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ.* 2001;322(7279):134-7
- Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2003;18(3):191-5
- Gerhard I I, Patek A, Monga B et al. Mastodynon(R) bei weiblicher Sterilität. *Forsch Komplementarmed.* 1998;5(6):272-278
- Amann W. Improvement of acne vulgaris following therapy with agnus castus (Agnolyt). *Ther Ggw.* 1967;106(1):124-6
- Amann W. Acne vulgaris and Agnus castus (Agnolyt). *Z Allgemeinmed.* 1975;51(35):1645-8
- Yarnell E, Abascal K. Herbal medicine for acne vulgaris. *Alternative & Complementary Therapies,* december 2006;303-309
- Lauritzen CH, Reuter HD, Repges R et al. Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus: controlled-double blind versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997;4:183-9
- Rotem C, Kaplan B. Phyto-female complex for the relief of hot flushes, night sweats and quality of sleep: randomized, controlled, double-blind pilot study. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:117–122
- Van Die MD, Bone KM, Burger HG et al. Effects of a combination of Hypericum perforatum and Vitex agnus-castus on PMS-like symptoms in late-perimenopausal women: findings from a subpopulation analysis. *J Altern Complement Med.* 2009;15(9):1045-8
- Abascal K, Yarnell E. Botanical galactagogues. *Alternative & Complementary Therapies,* december 2008:288-294
- Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH et al. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. *Drug Saf.* 2005;28(4):319-32
- Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Koren G, Mills E. Safety and efficacy of chastetree (Vitex agnus-castus) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol.* 2008;15(1):e74-9.