



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Munkpeppar - är det försvarbart att använda på problemston och vid Ekvin Cushing's sjukdom?

Mimmi van Rooijen

*Uppsala
2015*

Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet

Kandidatarbete 2015:42

Munkpeppar - är det försvarbart att använda på problemston och vid Ekvin Cushing's sjukdom?

Chasteberry – is it viable to use for horses with behavioral problems and Cushing's disease?

Mimmi van Rooijen

Handledare: Lars-Erik Appelgren, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Delnummer i serie: Kandidatarbete 2015:42

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: munkpeppar, Vitex Agnus Castus, problemsto, brunst, cushing's sjukdom, traditionellt växtbaserat läkemedel, häst

Key words: chasteberry, Vitex Agnus Castus, mare, estrous, cushing's disease, herbal medicine, horse

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metod.....	3
Litteraturoversikt.....	4
Historik och användningsområden.....	4
Ämnen i Munkpeppar.....	5
Verkningsmekanism.....	6
Munkpeppar och dess effekt på problemston.....	8
Ekvin Cushing's sjukdom – Är munkpeppar relevant vid behandling?	9
Diskussion	11
Referenslista	14

SAMMANFATTNING

I denna litteraturstudie undersöks det populära örtpreparatet munkpeppar och dess användningsområden inom hästvärlden. Idag administreras munkpeppar till problemston hos vilka det sägs minska brunstbeteende. Det försäljs även till hästägare vars hästar lider av Cushing's sjukdom där växten påstås lindra symptomen. Munkpeppar har i *in vitro* försök visats ha dopaminerg, opioidagonistisk och viss östrogen effekt. Det är den dopaminerga effekten i adenohipofysen man vill åtgärda vid behandling av problemston och hästar med Cushing's sjukdom. Många problemston lider av hyperprolaktinemi. Denna hypersekretion av prolaktin inhiberas av dopamin via D2-receptorer. Hos dessa hästar skulle munkpeppar potentiellt kunna minska utsöndringen av prolaktin via sin dopaminerga effekt men studier inom området saknas. Hos hästar med Cushing's sjukdom används munkpeppar för att via sin dopaminerga effekt minska utsöndringen av ACTH. Vid försök har munkpeppar dock inte visats ha någon inhiberande effekt på ACTH-frisättning. Resultaten från dessa studier visar att administration av munkpeppar till hästar med Cushing's sjukdom inte har några fördelar jämfört med att ge dessa hästar befintliga läkemedel för indikationen.

SUMMARY

This literary study investigates the properties of and field of application for the popular herbal preparation chasteberry within equine medicine. Chasteberry is administered to mares with serious estrous-like behavioural problems and to horses suffering from Cushing's disease. In vitro-testing has proven that chasteberry extract has dopaminergic, opioidergic and some estrogenic effect. It is the dopaminergic effect that chasteberry is believed to exert on the pituitary pars intermedia that is desired in the treatment of the two diseases. Many mares with estrous-like behavioural problems suffer from hyperprolactinemia. Prolactin is inhibited by dopamine via D2-receptors. Chasteberry could potentially inhibit the elevated prolactin release by its dopaminergic effect but experimental studies are necessary for further knowledge within the subject. For horses with Cushing's disease chasteberry is administered because of the plant's dopaminergic effects that are believed to inhibit ACTH release. This belief has been rejected since experimental testing on horses *in vivo* has not been able to prove this. Results strongly indicate that there are no benefits with administration of chasteberry to horses with Cushing's disease compared to existing, approved drugs.

INLEDNING

Idag är det populärt att använda traditionellt växtbaserade läkemedel vid behandling av både djur och människor (Bradaric *et al.*, 2013; Prilepskaya *et al.*, 2006). Munkpeppar är ett sådant läkemedel vars indikationer främst är relaterade till symptom vid premenstruellt syndrom (PMS) men som också blivit stort inom hästvärlden (Wynn & Fougère, 2007). Hästägare använder det framför allt till ston som har brunstrelaterade problem. Dessa leder ofta till nedsatt prestation vid tävlingssammanhang och hanteringssvårigheter i vardagen (Siliart *et al.*, 2008). Hästar som lider av dessa symptom kallas problemston. Munkpeppar används också för att lindra symptomen vid ekvin Cushing's sjukdom (Bradaric *et al.*, 2013).

Det finns stora ekonomiska intressen i handeln med växtbaserade läkemedel. Människor är ofta villiga att lägga mycket pengar på produkter som skulle kunna göra deras djur friska och mer välmående. Då traditionella växtbaserade läkemedel inte måste genomgå samma tester som övriga läkemedel för att godkännas finns det en oklarhet kring hur vissa av dessa produkter verkar och i vilken utsträckning de faktiskt har effekt (Läkemedelsverket, 2015). Mina frågeställningar är därför: Hur verkar munkpeppar och vad gör växten medicinskt intressant? Kan munkpeppar vara ett alternativ vid behandling av Cushing's sjukdom hos häst? Kan munkpeppar reglera hormoner hos hästar på sådant sätt att det lindrar besvären hos problemston?

MATERIAL OCH METOD

För att hitta artiklar till denna litteraturstudie har jag främst använt mig av sökdatabaserna Web of Science, PubMed och Google Scholar. Jag började med att söka efter beståndsdelar i munkpeppar med sökorden "Vitex Agnus Castus" OR chasteberry OR "chaste tree" AND bioactive OR Compounds OR "chemical compounds" OR composition OR constituents. Jag valde några studier som undersökt de vanligast förekommande beståndsdelarna och några studier där man endast letat efter specifika bioaktiva ämnen i växten. Jag valde sedan att gå vidare med de ämnen som var bioaktiva och använde här sökorden "vitex agnus castus" Or chasteberry OR "chaste tree" AND Pharmacodynamic* och Rotundifuran AND Effect* OR Pharmaco*. För att avgränsa mig lite och för att hitta *in vivo*-studier med munkpeppar utförda på häst sökte jag på "vitex agnus castus" Or chasteberry OR "chaste tree" AND horse OR Equine. Med hjälp av dessa sökord hittade jag studier gjorda på hästar med Cushing's sjukdom men inga studier på problemston. Då studier på munkpeppars påverkan på problemston verkar saknas så valde jag att leta efter studier där man undersökt hormonella avvikelser hos problemston. Sedan tittade jag på hur munkpeppar *in vitro* påverkar hormoners utsöndring och reglering för att komma fram till hur munkpeppar potentiellt skulle kunna användas hos problemston. Dessa sökord användes: Equine OR horse OR mare AND Estrous behaviour AND Prolactin OR estrogen och Hyperprolactinemia AND Equine OR horse OR mare.

LITTERATURÖVERSIKT

Historik och användningsområden

Vitex Agnus-castus, mer känd under namnet munkpeppar, förekommer naturligt i västra Asien och syd-västra Europa. Idag odlas busken i trädgårdar i hela Europa, Asien och Nordamerika. Arten hör till släktet *Vitex* och familjen kransblommiga växter. Redan 400 år före Kristus användes växten till medicinskt bruk av Hippokrates. Frukterna kallas ibland kyskhetsbär vilket kommer från tron att intag av växten leder till återhållsamhet. Munkpeppar har använts just med syftet att stilla sexuella begär av såväl de antika grekerna och romarna som av medeltidens munkar vilket inspirerade till namnet munkpeppar. (Wynn & Fougère, 2007)

I Persien användes munkpeppar för behandling av sinnessjukdomar och epilepsi. Andra användningsområden traditionellt sett är menstruationsrelaterade problem, problem med mjölknedsläpp och digestionsstörningar. Växten har också använts som lugnande och antibakteriellt medel. Den moderna användningen av munkpeppar startade på 1930-talet i Tyskland då man studerade växtens effekt på det kvinnliga hormonsystemet och tog fram läkemedel innehållande munkpeppar. Sedan 1950 säljs läkemedel innehållande munkpeppar i Tyskland med indikationerna ovariell insufficiens och uterin blödning (Wynn & Fougère, 2007). I en studie av Jarry *et al.* (2006) studerades potensen hos olika medicinska preparat baserade på munkpeppar. En signifikant skillnad i potens observerades mellan preparaten. Troligen beror detta på olika extraktionsmetoder och beredningssätt.

Munkpeppar ingår i kategorin växtbaserade läkemedel. I denna kategori ingår växtbaserat material så som hela eller delar av växter, alger, svampar och lavar. Munkpeppar är ett så kallat traditionellt växtbaserat läkemedel vilket betyder att läkemedlet inte genomgått de tester som övriga läkemedel måste göra som exempelvis toxicitetstester. Effekten och säkerheten hos traditionella läkemedel baseras istället på att de har använts under en lång tid – minst 30 år och av dessa minst 15 år i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES). Traditionellt växtbaserade läkemedel är alltid receptfria och får försäljas fritt i detaljhandeln (Läkemedelsverket, 2015).

Munkpeppar används även idag som ett alternativt läkemedel främst till behandling av PMS hos kvinnor. Man har vid flera studier sett att administration av munkpeppar till kvinnor med PMS har gett en signifikant lindring av symptomen (Prilepskaya *et al.*, 2006). Ett av de vanligaste symptomen vid PMS är mastodynin vilket tros orsakas av hyperprolaktinemi. Mastodynin innebär smärta i bröstet. Även andra symptom skulle kunna orsakas av en hypersekretion av prolaktin. Munkpeppar har i studier visats minska prolaktinnivåer *in vitro* och *in vivo* genom en dopaminerg verkan på Dopamin2-receptorer (D2-receptorer), vilket inhiberar prolaktinutsöndring (Jarry *et al.*, 2006).

Det forskas mycket kring munkpeppar och man försöker hitta andra användningsområden för växten. Man har funnit att munkpeppar har en cytotoxisk verkan på flera typer av tumörceller. Detta tros bero på att munkpeppar orsakar en ökad intracellulär oxidation hos tumörcellerna vilket leder till apoptos (Wynn & Fougère, 2007). Man har även gjort studier på munkpeppars antioxidativa förmågor (Sarikurcu *et al.*, 2009) och anti-inflammatoriska egenskaper men det

står klart att fler försök behövs för att veta om det har någon klinisk relevans (Choudhary *et al.*, 2009). Stojkovic *et al.* (2011) har föreslagit att munkpeppar kan användas för att konservera mat genom sina antimikrobiella egenskaper. I denna studie visades *in vitro* att munkpeppar har skyddande, antimikrobiell verkan men fler studier behövs *in vivo* för att klargöra om munkpeppar kan nyttjas inom detta område.

Det är svårt att fastställa när man började använda munkpeppar på hästar. Idag finns det mängder med internetsidor som erbjuder krossade och hela munkpeppar eller vätskor som innehåller munkpeppar till hästägare. Försäljarna skriver att de lindrar besvärliga brunster och ger stabilare beteende men uppger inte hur produkterna fungerar (Timotej och Andersen, 2009; MD Kleen, 2006; Equishop, 2011). Besvärliga brunster och brunstlikt beteende som uttrycks trots att stoet ej är i östrus är idag ett vanligt upplevt problem. Dessa hästar kallas problemston och leder ofta till en minskad prestation hos tävlingshästar. Att problemet är så vanligt har gjort att många letar efter behandlingar som minskar symptomen till exempel administration av progesteron eller intrauterina glaskulor (Siliart *et al.*, 2008). Många söker sig även till mer traditionella behandlingsmetoder och munkpeppar har blivit stort inom området (Timotej och Andersen, 2009; MD Kleen, 2006; Equishop, 2011). Studier på hur munkpeppar påverkar hästar med besvärliga brunster har dock inte gjorts.

En annan klinisk indikation till munkpeppar på häst är Cushing's sjukdom. Ekvin Cushing's sjukdom orsakas av en funktionell störning i adenohipofysen som kallas Pituitary Pars Intermedia Dysfunktion (PPID) - en tumörsjukdom som främst drabbar äldre hästar. Vid PPID sker en hypersekretion av ACTH som leder till ökade plasmakortisolnivåer. Tumören och de förhöjda kortisolnivåerna orsakar sekundära symptom som förhöjd blodsockerhalt, ökad hårväxt, överdriven svettning, trötthet och fång. Hästarna får ofta avlivas i förtid då symptomen blir allvarliga. Munkpeppar tros genom en dopaminerg verkan kunna minska frisättningen av ACTH från adenohipofysen och på så vis lindra sjukdomen. Försök har dock inte visat på någon fördel med att använda munkpeppar istället för befintliga läkemedel (Bradaric *et al.*, 2013; Beech *et al.*, 2002).

Ämnen i munkpeppar

Flera studier ägnas åt att isolera fram enskilda komponenter av munkpeppar. Att isolera fram komponenter är grundläggande för att sedan kunna identifiera vilka av dessa som potentiellt sett har fysiologiska effekter *in vitro* och *in vivo* (Li *et al.*, 2013). I munkpeppar finns både primära och sekundära metaboliter. Primära metaboliter är sådana ämnen som växten syntetiserar och behöver för sin direkta överlevnad och för att kunna fortplanta sig. Sekundära metaboliter syntetiseras för att skydda växten från angrepp och från att bli uppäten av växtätare. Dessa ämnen är inte livsnödvändiga för växten men är i många fall användbara för oss då de skapar en fysiologisk förändring hos den som konsumerar dem (Nobelmuseet, 2011).

De vanligaste förekommande primära metaboliterna i munkpeppar är 1,8-cineol, sabinen och andra. (Stojkovic *et al.*, 2011; Sørensen & Katsiotis, 2000; Senatore *et al.*, 1996; Duymus *et*

al., 2014; Sarikurcu *et al.*, 2009; Novak *et al.*, 2005) Dessa ämnen förekommer i mogna och omogna frukter samt i de övriga växtdelarna av munkpeppar (Novak *et al.*, 2005; Sørensen & Katsiotis, 2000). Sekundära metaboliter förekommer i en mindre mängd än de primära och är därför svårare att isolera och identifiera om man inte specifikt letar efter dem. Eftersom munkpeppar länge använts som traditionellt läkemedel med många olika indikationer har flera studier gjorts för att identifiera även de sekundära metaboliterna. Denna isolering och identifikation har förenklats för andra forskare att studera vidare kring munkpeppar och dess potentiella verkningsområden. De isolerade sekundära metaboliterna är diterpener, flavanoider, iridoider, fettsyror och essentiella oljor. Flera av dessa ämnen har i studier visat sig ha påverkan på olika endogena receptorer (Li *et al.*, 2013; Choudhary *et al.*, 2009; Azizuddin *et al.*, 2010).

Verkningsmekanism

Fytoöstrogener

Då en av de främsta indikationerna för användning av munkpeppar är PMS och andra sjukdomar relaterade till kvinnans hormoner har flera forskare försökt reda ut om munkpeppar har någon effekt på kvinnliga könshormoner. En parameter som man har tittat på är om munkpeppar kan innehålla några beståndsdelar med östrogen aktivitet och flera studier har gjorts inom detta område (Liu *et al.*, 2004; Wuttke *et al.*, 2003; Jarry *et al.*, 2006). Två östrogenreceptorer har identifierats: Östrogenreceptor-alfa (ER- α) och Östrogenreceptor-beta (ER- β). ER- α s funktion via östrogen och östradiol är väl utredd och inkluderar stimulering av myo- och endometrial proliferation och förhindrande av osteoporos. Vad aktivering av ER- β leder till och vad dess fysiologiska funktion är fortfarande i stort sett okänt (Wuttke *et al.*, 2003).

Olika extrakt av munkpeppar har använts för att undersöka om det finns beståndsdelar i munkpeppar, och vilka dessa i sådana fall är, som kan ersätta ER- α - och ER- β -ligander i experiment *in vitro*. (Liu *et al.*, 2004; Wuttke *et al.*, 2003; Jarry *et al.*, 2006). *In vitro* har endast en studie kunnat visa att en beståndsdel i munkpeppar kan binda till ER- α . Det är Liu *et al.* (2004) som experimentellt sett en bindning av linolsyra till receptorn. Dock har flera studier via Ligand Binding Assays (LBA) konstaterat att det finns ämnen i munkpeppar som har affinitet för ER- β (Wuttke *et al.*, 2003; Ibrahim *et al.*, 2008, Jarry *et al.*, 2006).

I en studie av Ibrahim *et al.* (2008) kunde det påvisas att administration av munkpeppar signifikant ökade plasmakoncentrationen av totala östrogener hos både ovarieektomerade och normala råttthonor. Även progesteronnivåerna ökade signifikant hos båda grupperna medan LH-koncentrationen minskade signifikant. Man kunde också visa att administration av munkpeppar ledde till en ökning av uterusvikt på 229 % hos ovarieektomerade råttor jämfört med en kontrollgrupp som endast fick saltlösning.

De beståndsdelar i munkpeppar som artikelförfattarna har tillskrivit östrogen aktivitet efter sina tester är: den essentiella fettsyran linolsyra (Liu *et al.* 2004); flavanoiderna apigenin (Wuttke *et al.*, 2003; Ibrahim *et al.*, 2008; Jarry *et al.*, 2006), orientin (Ibrahim *et al.*, 2008),

vitexin (Jarry *et al.*, 2006), och pendulentin (Jarry *et al.*, 2003, 2006); och iridoiden aucubin (Ibrahim *et al.*, 2008). Apigenin har högst affinitet för ER- β och har en rent agonistisk verkan på receptorn (Jarry *et al.*, 2006).

D2-receptoragonister

En mängd studier har gjorts för att utreda om munkpeppar har någon dopaminerg effekt (Wuttke *et al.*, 2003; Hoberg *et al.*, 1999; Jarry *et al.*, 2006; Meier *et al.*, 2000). I hypofysen regleras frisättningen av flera hormoner av dopamin via D2-receptorer (Wuttke *et al.*, 2003). Till exempel så regleras utsöndringen av ACTH (Bradaric *et al.*, 2013) och prolaktin (Meier *et al.*, 2000) på detta sätt. Man har undersökt om munkpeppar har någon påverkan på D2-receptorer och därigenom skulle kunna påverka plasmahormonnivåer. Då många av munkpeppars beståndsdelar är lipofila är det stor sannolikhet för att de kan passera blod-hjärn-barriären (BHB) och påverka adenohipofysen. Forskning inom detta område saknas dock (Webster *et al.*, 2011; Wuttke *et al.*, 2003).

In vitro har det i flera studier visats att diterpenerna rotundifuran och 6 β ,7 β -diacetoxy-13-hydroxy-labda-8,14-dien vilka är beståndsdelar i munkpeppar, binder till D2-receptorer (Wuttke *et al.*, 2003; Hoberg *et al.*, 1999; Jarry *et al.*, 2006; Meier *et al.*, 2000). Även den essentiella fettsyran linolsyra har visats ha affinitet till D2-receptorerna (Meier *et al.*, 2000). Ingen av dessa studier har karakteriserat bindningen till receptorn som kompetitiv eller icke-kompetitiv.

Bindning av dopamin till D2-receptorer minskar frisättningen av prolaktin från adenohipofysen vilket utnyttjas vid den hyperprolaktinemi som ofta ses vid PMS. Sådana patienter får dopaminerga läkemedel för att minska plasmakoncentrationen av prolaktin. Dopamin har en agonistisk verkan på D2-receptorer (Jarry *et al.*, 2006). En studie av Jarry *et al.* (2006) visade att munkpepparextrakt minskar utsöndringen av prolaktin *in vitro* om adenohipofysceller från råttor behandlas direkt med extraktet. En *in vivo*-studie av Wuttke *et al.* (2003) på människor stödjer detta resultat då minskade prolaktinnivåer kunde observeras hos patienter som behandlats med munkpepparextrakt i 3 månader. Resultatet är dock inte entydigt. I en studie sågs minskade plasmaprolaktinnivåer hos ovariehypofysectomerade råttor men ingen skillnad sågs på icke-ovariehypofysectomerade råttor efter administration av munkpepparextrakt (Ibrahim *et al.*, 2008).

Opioidagonister

Då minskad aktivering av opioidreceptorer är ett tydligt kännetecken vid PMS har studier genomförts för att undersöka om munkpeppar har någon effekt på opioidreceptorer och på så vis lindrar PMS symptom (Webster *et al.*, 2006). Endogena och exogena opioider är främst kända för sin smärtstillande effekt men spelar också en roll vid reglering av humör, aptit och hypothalamus-hipofys-binjure-axeln (HPA) (Webster *et al.*, 2011). Endogent β -endorfin är viktigt i regleringen av HPA via μ -opioidreceptorn och hypotesen är att det är även här munkpeppar verkar (Webster *et al.*, 2006).

I en studie av Webster *et al.* (2006) studerades affiniteten av munkpeppar till samtliga opioidreceptorer *in vitro*. Webster visade i denna studie att vissa beståndsdelar i munkpeppar

har affinitet för μ - och δ -opioidreceptorer men inte för κ -opioidreceptorn. Bindningen till båda receptorerna karaktäriserades som icke-kompetitiv. Även munkpeppars förmåga att aktivera receptorerna testades och man fann att munkpeppar kunde aktivera δ - men inte μ -opioidreceptorn. Att munkpeppar inte skulle aktivera μ -opioidreceptorn motsägs dock av en senare studie av Webster *et al.* (2011) där det observerades att munkpeppar hade affinitet till μ -receptorn och dessutom utövade agonistisk verkan på denna receptor. Enligt Meier *et al.* (2000) kan munkpepparextrakt dessutom binda till κ -opioidreceptorn vilket motsäger de andra studierna.

I få studier har man tittat specifikt på vilka av munkpeppars beståndsdelar som har en opioid verkan. Dock verkar det som att det är flavanoiderna i munkpeppar som står för denna mekanism. Flavanoiderna casticin, apigenin, luteolin och isokaempferid har alla affinitet till opioidreceptorerna μ och δ . Casticin har högst affinitet (Webster *et al.*, 2011).

Munkpeppar och dess effekt på problemston

Många hästägare upplever att deras ston presterar sämre i samband med brunst. Den främsta skillnaden som observeras är en beteendeförändring hos hästarna som gör att de blir mindre samarbetsvilliga och svårare att ha att göra med. Andra beteenden som ses är sparkande, överdriven urinering och vokalisering (Siliart *et al.*, 2008). Hästar som uttrycker dessa symptom kallas pissmarrar eller problemston.

Ett brunstlikt beteende måste dock inte bero på brunst. Överdriven urinering kan förekomma om hästen upplever någon form av urogenitalt obehag. Ston som är mycket svårhanterliga och uppvisar ett hingstlikt beteende kan ha ovariella, testosteronproducerande neoplasier (McDonnell, 2005). Ston med minskad prestation i samband med brunst kan också lida av perioovulatoriska smärtor som kan vara allt från ömhet i ryggen till koliklika symptom vilket gör hästen fysiskt begränsad under denna period (Cox & DeBowes, 1987). Hästar är unika bland de domesticerade djuren i och med att de kan uttrycka brunstbeteende trots att de inte är i östrus. Detta har observerats hos både anovulatoriska och ovariehysterektomerade ston och sker på grund av utsöndring av könshormoner från binjurebarken (Asa *et al.*, 1980) I vissa länder är det tillåtet att ge tävlande ston progesteron under tävlingssäsongen för att skjuta upp brunsten och på så vis försöka undvika problemen (Siliart *et al.*, 2008).

På internet finns det otaliga sidor som erbjuder munkpeppar till försäljning specifikt till hästägare som upplever att deras ston är bråkiga i samband med brunst eller uttrycker brunstbeteende trots att de inte är i östrus. De påstår ofta saker som: ”kan lugna hormonstinna hästar” eller ”stabiliserar hästar med hormonproblem” (Timotej och Andersen, 2009; MD Kleen, 2006; Equishop, 2011). Ingen av dessa hemsidor förklarar dock hur munkpeppar skulle verka och kontrollerade studier inom ämnet hos häst verkar inte finnas.

Problemston är vanligt förekommande och något som hästägare ofta upplever besvärande. Därför har studier genomförts för att ta reda på om det är en hormonell obalans som leder till problemen eller något annat. I en studie uppmättes hormonhalter hos 100 ston som uppvisat

”problemstosymptom”. Mätningarna gjordes en gång i veckan i fyra veckor och hormonerna som studerades var prolaktin, östradiol, testosteron, progesteron, 17OH-progesteron och androstendion. Flera av dessa ston uppvisade brunstlikt beteende trots att de inte var i brunst. Den vanligaste uppmätta hormonella abnormiteten var i denna studie hyperprolaktinemi som kunde ses hos 58 % av hästarna. Andra hormonella abnormaliteter var ovanliga och sågs endast hos 7 % av hästarna (Siliart *et al.*, 2008). Burgmann (1994) har visat att hyperprolaktinemi kan ses hos hästar med olika ovariella och hypofysrelaterade sjukdomar som kan ge ett brunstlikt beteende och fertilitetsproblem.

Hyperprolaktinemi ses ofta hos kvinnor som lider av PMS och Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) (Prilepskaya *et al.*, 2006) Prolaktin utsöndras från adenohipofysen. Utsöndringen stimuleras av Prolactin-Releasing Factor (PRF) och inhiberas av dopamin (Sjaastad *et al.*, 2010). Dopamin i sin tur utsöndras av tuberoinfundibulära dopaminneuron som kopplar hypothalamus till hypofysen och den inhibitoriska effekten fås då dopamin binder till D2-receptorer i adenohipofysen (Wuttke *et al.*, 2003). Bindningen av dopamin till D2-receptorn leder till en minskning av cAMP vilket inhiberar prolaktinutsöndringen. Den vanligaste behandlingen av hyperprolaktinemi i samband med PMS och PMDD är därför administration av olika dopaminagonister vilka man sett normaliserar prolaktinhalterna (Jarry *et al.*, 2006).

Som ovan nämnts har flera studier visat att beståndsdelar ur munkpepparextrakt, främst diterpener, har affinitet för D2-receptorer (Wuttke *et al.*, 2003; Hoberg *et al.*, 1999; Meier *et al.*, 2000; Jarry *et al.*, 2006). I en studie av Jarry *et al.* (2006) kunde man tydligt se en minskad prolaktinutsöndring hos adenohipofysceller från råttor *in vitro* som behandlats med munkpepparextrakt. Här kunde man dessutom observera att LH- och ACTH-nivåer inte minskade. Detta anses positivt då man vid behandling av hyperprolaktinemi vill undvika att påverka andra hormoner. En studie av Ibrahim *et al.* (2008) visade att administration av munkpepparextrakt ledde till en minskad nivå av prolaktin *in vivo* hos ovarieektomerade råttor men dock inte hos icke-ovarieektomerade individer. I denna studie observerades också minskning av LH-nivåer medan FSH-nivåerna var oförändrade. Tyvärr finns inga studier gjorde inom detta område på hästar och om munkpeppar kan minska prolaktinhalterna hos ston med hyperprolaktinemi är inte klarlagt.

Som tidigare nämnts är det i vissa länder tillåtet att behandla sitt problemsto med progesteron under tävlingssäsongen för att skjuta upp brunsten (Siliart *et al.*, 2008). Munkpepparextrakt har visats kunna signifikant höja plasmaprogesteronnivåer hos både ovarieektomerade och icke-ovarieektomerade råttor. I samma studie kunde man också observera en signifikant ökning av plasmaöstrogener (Ibrahim *et al.*, 2008). Inga studier inom detta område har dock gjorts på häst.

Ekvin Cushing's sjukdom – Är munkpeppar relevant vid behandling?

Adenom med ursprung från adenohipofysen är den vanligaste hypofystumören hos häst och leder oftast till PPID. Tumören drabbar äldre hästar och orsakar Cushing's sjukdom– ett

sjukdomstillstånd med förhöjda plasmakortisolnivåer. Tumörerna kan orsaka Cushing's sjukdom på två olika sätt. Vissa adenohypofysadenom är endokrinologiskt aktiva och utsöndrar adenokortikotrop hormon (ACTH) (La Perle, 2012). Endokrinologiskt inaktiva tumörer kan också orsaka Cushing's sjukdom genom att trycka på den överliggande hypothalamus. Dessa tumörer är så pass stora att den dopaminerga hämningen av adenohypofysen uteblir vilket leder till en ökad produktion av pro-opiomelanokortin (POMC) och därmed produceras bland annat ACTH (Bradaric *et al.*, 2013). Vidare finns det tumörer som är kombinationer av ovanstående (La Perle, 2012). Den onormalt höga ACTH-nivån i plasma som följer vid dessa hypofystumörer verkar på zona fasciculata i binjurebarken och ökade mängder kortisol produceras (Sjaastad *et al.*, 2010).

Symptomen vid ekvin Cushing's sjukdom utvecklas under en lång tid och det kan ibland vara svårt för ägare att upptäcka de generella symptomen på sjukdom såsom ökad hunger, ökad törst, ökad urinering och dåsighet. Symptom som uppkommer efter längre tid är ofta lättare att upptäcka. Dessa är muskelsvaghet, intermitterent feber och överdriven svettning. En kraftig ökning av hårremmen utvecklas också då hästen inte lyckas fälla vinterpälsen (La Perle, 2012). Andra symptom som kan ses är skelettmuskelförtvining, onormal fettdistribution, svankryggighet och fång (Beech *et al.*, 1999). Den ständigt förhöjda plasmakortisolnivån leder också till att hästarna lättare drabbas av olika infektioner på grund av det nedreglerade immunförsvaret. Hos hästar med väldigt stora tumörer ses ibland en insulinresistent förhöjd blodsockerhalt och glukos i urinen. Detta orsakas av det kroniska överintaget av föda och den efterföljande hyperinsulinemin som leder till en nedreglering och desensitisering av insulinreceptorer (La Perle, 2012).

Då PPID är relativt vanligt förekommande är behovet av effektiv behandling stort. Det man främst riktar in sig på är preparat som kan minska den ökade utsöndringen av ACTH (Beech *et al.*, 2002). Hos friska hästar stimuleras frisättningen av ACTH av ACTH-Releasing Hormone (ACTH-RH) från hypothalamus och inhiberas via negativ feedback. Förhöjda kortisolhalter i plasma leder till en hämmad frisättning av både ACTH-RH och ACTH där dopamin hindrar att ACTH frisätts (Sjaastad *et al.*, 2010). Hos hästar som lider av endokrinologiskt aktiva adenohypofystumörer produceras så pass mycket extra ACTH att den normala hämningen inte räcker till för minska den förhöjda ACTH-nivån. Hos hästar med stora, inaktiva tumörer är den normala ACTH-hämningen störd på grund av en blockad av dopaminerga nervbanor och plasmakoncentrationen av ACTH ökar därmed (Bradaric *et al.*, 2013).

Idag är den vanligaste behandlingsmetoden för ekvin Cushing's sjukdom administration av pergolid-mesilat. I Sverige är preparatet Prascend, som innehåller pergolid-mesilat, godkänt för indikationen ekvin Cushing's sjukdom (FASS Vet, 2014). Pergolid-mesilat är en Dopamin2-receptor-(D2-receptor)agonist som verkar på adenohypofysen och minskar produktionen av POMC och därmed även ACTH. Det är på liknande sätt det har föreslagits att munkpeppar skulle kunna vara effektiv i behandlingen mot Cushing's sjukdom (Bradaric *et al.*, 2013). Ett flertal studier har undersökt munkpeppars beståndsdelar och med hjälp av radioligandbindningsstudier avseende D2-receptorn har man hittat dem som har affinitet för

D2-receptorer. Dessa är de lipofila diterpenerna 6 β ,7 β -diacetoxy-13-hydroxy-labda-8,14-dien och rotundifuran (Hoberg *et al.*, 1999; Meier *et al.*, 2000).

Enligt Bradaric *et al.* (2013) så kan Corticosal, ett fodertillskott innehållande munkpeppar, förbättra de kliniska symptomen hos hästar med Cushing's sjukdom som inte får någon annan behandling. Det är viktigt att poängtera att Corticosal inte bara innehåller munkpeppar utan även andra örter och näringsämnen. En klinisk undersökning genomfördes på hästarna i början på studien där kliniska symptom bedömdes och fick poäng mellan 0 (inga symptom) och 3(allvarliga symptom). Deras studie visade att hirsutismen och hyperhidrosen förbättrades anmärkningsvärt under en sexmånaders behandlingsperiod med Corticosal. Ägarna beskrev sina hästar och ponnyer som mer pigga och alerta. ACTH-halterna uppmättes också under studiens gång och med Corticosalbehandlingen kunde en ökning av ACTH i plasma observeras (Bradaric *et al.*, 2013). I en *in vitro* studie av Jarry *et al.* (2006) kunde man ej se någon påverkan på frisättningen av ACTH när man behandlade hypofysceller direkt med munkpepparextrakt.

Oförmågan hos munkpeppar att sänka förhöjda ACTH-nivåer i plasma observerades även i en studie av Beech *et al.* (2002). I denna studie lyckades munkpepparextrakt endast sänka ACTH-halten hos en av 12 hästar. Hos resten av hästarna i denna studie antingen behölls de förhöjda koncentrationerna eller så ökade plasma ACTH-halterna. Hos 28,6 % av hästarna mer än fördubblades halterna. I denna studie kunde det i vissa fall även ses en försämring av de kliniska symptomen. Ingen av studierna kunde verifiera om munkpepparpreparaten hade någon effekt på fång eller skelettmuskelatrofin. Någon förbättring av hyperglykemin eller hyperinsulinemin kunde inte observeras. Jämfört med befintliga läkemedel sågs inga fördelar med munkpeppar (Beech *et al.*, 2002; Bradaric *et al.*, 2013).

DISKUSSION

Munkpeppar har blivit väldigt populärt bland hästägare som ger det till sina hästar i hopp om att minska brunstbeteende hos problemston och förbättra symptomen hos hästar med Cushing's sjukdom. Den verkningsmekanism man förlitar sig på är främst en dopaminergisk verkan av vissa beståndsdelar i munkpeppar på D2-receptorer i adenohipofysen som man vill ska minska frisättning av prolaktin respektive ACTH. I denna litteraturstudie har jag observerat att rotundifuran och 6 β , 7 β -diacetoxy-13-hydroxy-labda-8,14-dien, vilka är beståndsdelar i munkpeppar, har visats binda till D2-receptorn i fler studier (Wuttke *et al.*, 2003; Hoberg *et al.*, 1999; Jarry *et al.*, 2006; Meier *et al.*, 2000). Ingen av dessa studier har dock tittat på om bindningen till receptorn är kompetativ eller icke-kompetativ. Om bindningen skulle visa sig vara icke-kompetativ så skulle den inte framkalla något dopaminergiskt svar och därför anser jag att det är viktigt att karaktärisera vilken typ av bindning det rör sig om. Man har i flera studier visat att munkpeppar har en agonistisk verkan på D2-receptorn då bindning av munkpeppar, likt bindning av dopamin, till receptorn orsakat hämning av prolaktinutsöndring från adenohipofysen. Detta har observerats både *in vitro* och *in vivo* (Jarry *et al.*, 2006; Wuttke *et al.*, 2003).

I en studie av Siliart *et al.* (2008) på 100 problemston visade det sig att den vanligaste hormonrubbnings hos dessa hästar var hyperprolaktinemi. Detta kunde observeras på 58 % av problemstona. Då munkpeppar i försök *in vitro* och på andra djurslag visats minska prolaktinutsöndringen är det möjligt att det kan påverka även hästar på detta sätt (Jarry *et al.* 2006; Wuttke *et al.* 2003; Ibramin *et al.* 2008). Det skulle betyda att användning av munkpeppar på problemston faktiskt kan ha viss effekt. Det förutsätter dock att det som orsakar det onormala brunstbeteendet är just en hyperprolaktinemi. 42 % av stona i studien av Siliart *et al.* (2008) led inte av hyperprolaktinemi och munkpeppar skulle således inte ha någon potentiell verkan på dessa hästar. Även om munkpeppar potentiellt sett skulle kunna ha viss verkan på problemston med hyperprolaktinemi är det viktigt att poängtera att inga studier på häst har gjorts inom detta område. Man kan alltså inte säga att munkpeppar definitivt har effekt på ston med hyperprolaktinemi.

Man har visat att munkpeppar kan öka koncentrationen av båda plasmaöstrogener och plasmaprogestoner vid administration till råttor. Dessutom har en ökning av LH-utsöndring kunnat observeras (Ibrahim *et al.*, 2008). Detta betyder att munkpeppar har en påverkan på andra hormoners frisättning utöver prolaktin vilket är icke önskvärt vid behandling av en hormonstörning av den art som diskuteras ovan. Det är inte säkert att förändringen av dessa hormonnivåer är gynnsam och kan potentiellt leda till andra problem. För att klargöra munkpeppars nyttoeffekt vid behandling av problemston behövs kontrollerade *in vivo*-studier på häst.

Om munkpeppar kan vara fördelaktigt att administrera vid ekvin Cushing's sjukdom är efter min litteraturstudie inte helt klarlagt. Det studier har lyckats visa är att munkpeppar i alla fall inte ger en bättre effekt än redan befintlig behandling med D2-receptoragonisten pergolidmesilat (Beech *et al.*, 2002; Bradaric *et al.*, 2013). Vid Cushing's sjukdom vill man minska den ökade frisättningen av ACTH som sker på grund av PPID som leder till en efterföljande förhöjd utsöndring av kortisol. Frisättningen av ACTH inhiberas, liksom frisättningen av prolaktin, av dopamin via D2-receptorer. Vid administration av munkpeppar hoppas man att dess bindning till D2-receptorer i adenohipofysen ska minska frisättningen av ACTH. Denna effekt har dock inte observerats vid befintliga studier vare sig *in vitro* eller *in vivo* vilket tyder på att munkpeppar inte har betydande verkan vid Cushing's sjukdom (Jarry *et al.*, 2006; Beech *et al.*, 2002; Bradaric *et al.*, 2013). Istället har man vid behandling med Corticosal och munkpepparextrakt hos hästar med Cushing's sjukdom sett en ökning av ACTH-nivåer i plasma. Ökningen skulle kunna bero på den normala ACTH-ökningen som man ser vid obehandlad Cushing's sjukdom, men man kan inte utesluta att munkpeppar har påverkan här. Studier som studerar munkpeppars inverkan på ACTH-nivåer i plasma skulle behövas för att utesluta att munkpeppar ökar ACTH-halter vid administration hos häst.

Studien av Bradaric *et al.* (2013) visade en statistiskt signifikant förbättring av flera kliniska symptom såsom hirsutism, hyperhidros och trötthet vid administration av munkpeppar till hästar med ekvin Cushing's sjukdom. Dessa resultat kan dock vara något missvisande då det använda fodertillskottet Corticosal inte bara består av munkpepparextrakt utan också andra örter och näringsämnen som man anser vara bra för hästar med Cushing's. Det kan alltså vara så att de fördelaktiga resultaten inte orsakas av munkpeppar utan av någon av de andra

växterna eller vara en kombinerad effekt. Denna misstanke styrks av att man vid en studie av Beech *et al.* (2002) inte kunde observera några förbättringar av symptomen vid administration av rent munkpepparextrakt till hästar med Cushing's sjukdom.

Sammanfattningsvis så kan det sägas att munkpeppar potentiellt sett skulle kunna ha viss verkan på den hyperprolaktinemin som ses hos många problemston. Kontrollerade *in vivo* studier på hästar behövs dock för att kunna fastställa detta. Vid ekvin Cushing's sjukdom har studier inte entydigt visat munkpeppars nytta vid behandling av sjukdomen och eftersom det finns ett godkänt läkemedel i Sverige för denna indikation (FASS Vet, 2014) finns det ingen som helst anledning att använda ett i sammanhanget dubiöst örtpreparat. Jag anser inte att det är försvarbart att använda munkpeppar vid behandling av problemston och av hästar med Cushing's sjukdom.

REFERENSLISTA

- Asa, C.S., Goldfoot, D.A., Garcia, M.C., Ginther, O.J. (1980) Sexual behavior in ovariectomized and seasonally anovulatory pony mares (*Equus caballus*). *Hormonal Behaviour*, 14: 46–54.
- Azizuddin, Makhmoor, T. and Choudhary, M.I. (2010) Radical scavenging potential of compounds isolated from *Vitex agnus-castus*. *Turkish Journal of Chemistry*, 34: 119-126.
- Beech, J., Donaldson, M.T., and Lindborg, S. (2002). Comparison of *Vitex agnus castus* Extract and Pergolide in Treatment of Equine Cushing's Syndrome. *AAEP Proceedings*, 48: 175-177.
- Borghgi, S.M., Carvalho, T.T., Staurengo-Ferrari, L., Hohmann, M.S.N., Pinge-Filho, P., Casagrande, R., and Verri Jr, W.A. (2013). Vitexin Inhibits Inflammatory Pain in Mice by Targeting TRPV1, Oxidative Stress, and Cytokines. *Journal of Natural Products*, 76: 1141-1149.
- Bradaric, Z., May, A. and Gehlen, H. (2013). Use of the chasteberry preparation Corticosal® for the treatment of pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *Pferdeheilkunde*, 29: 721-728.
- Burgmann, F. (1994). Untersuchungen über Prolaktin beim Pferd. *Tierärztliche Hochschule Hannover*: 116.
- Chen, S., Friesen, J.B., Webster, D.E., Nikolic, D., van Breemen, R.B., Jim Wang, Z., Fong H.H.S, Farnsworth, N.R. and Pauli G.F. (2011). Phytoconstituents from *Vitex agnus-castus* fruits. *Fitoterapia*, 82: 528-532.
- Choudhary, M.I., Azizuddin, Jalil, S., Nawas, S.A., Khan, K.M., Tareen, R.B. and Atta-ur-Raman. (2009). Short Communication: Antiinflammatory and Lipoxygenase Inhibitory Compounds from *Vitex Agnus-Castus*. *Phytotherapy Research*, 23: 1336-1339.
- Cox, J.H. and DeBowes, R.M. (1987). Colic-like discomfort associated with ovulation in two mares. *Journal of American Veterinary Medicinal Association*, 191: 1451–1452.
- Duymus, H.G., Akalin Ciftci, G., Ulusoylar Yildirim, S., Demirci, B. and Kirimer, N. (2014). The Cytotoxic Activity of *Vitex Agnus-Castus* L. Essential Oils and Their Biochemical Mechanism. *Industrial Crops and Products*, 55: 33-42.
- Equishop. (2011). *No Moody No-Tinktur av Munkpeppar*. <http://www.equishop.se/munkpeppar-vitex-agnus-castus/no-moody-no-tinktur-av-munkpeppar.html> [2015-02-28]
- Fass Vet. (2014-10-30). *Prascend*. <http://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20110908000010>. [2015-03-20]
- Hoberg, E., Orjala, J., Meier, B. and Sticher, O. (1999). Diterpenoids from the fruits of *Vitex agnus-castus*. *Phytochemistry*, 52: 1555-1558.
- Hu, Y., Hou, T.T., Zhang, Q., Xin, H., Zheng, H., Qin, L. and Rahman, K. (2007) Evaluation of the estrogenic activity of the constituents in the fruits of *Vitex rotundifolia* L. for the potential treatment of premenstrual syndrome. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59: 1307-1312.
- Ibrahim, N.A., Shalaby, A.S., Farag, R.S., Elbaroty, G.S., Nofal, S.M. and Hassan, E.M. (2008). Gynecological efficacy and chemical investigation of *Vitex agnus-castus* L. fruits growing in Egypt. *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters*, 22:6, 537-546.
- Jarry, H., Spengler, B., Wuttke, W. and Christoffel, V. (2006). In vitro assays for bioactivity-guided isolation of endocrine active compounds in *Vitex agnus-castus*. *The European Menopaus Journal*, 55: 26-36.
- Jarry, H., Spengler, B., Porzel, A., Schmidt, J., Wuttke, W. and Christoffel, V. (2003). Evidence for Estrogen Receptor β -Selective Activity of *Vitex agnus-castus* and Isolated Flavones. *Planta Medica*, 69: 945-947.
- Jorgensen, J.S., Vivrette, S., Correa, M. and Mansmann, R.A. (1996). Significance of the estrous cycle on athletic performance in mares. *American Association of Equine Practice*, 42: 98–100.
- Lauritzen, CH., Reuter, H.D., Repges, R., Bohnert, K.J and Schmidt, U. (1997). Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus* Controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine*, 4(3): 183-189.

- La Perle, K.M.D. (2012). Endocrine System. I: Shelly Stringer. *Pathological Basis of Veterinary Disease*. Missouri: Elsevier Mosby. 660-697.
- Li, S., Qiu, S., Yao, P., Sun, H., Fong, H.H.S. and Zhang, H. (2013). Compounds from the Fruits of the Popular European Medicinal Plant *Vitex agnus-castus* in Chemoprevention via NADP(H): Quinone Oxidoreductase Type 1 Induction. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2013: 7.
- Liu, J., Burdette, J.E., Sun, Y., Deng, S., Schlecht, S.M., Zheng, W., Nikolic, D., Mahady, G., van Breemen, R.B., Fong, H.H.S., Pezzuto, J.M., Bolton, J.L. and Farnsworth, N.R. (2004) Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of *Vitex agnus-castus* L. (chaste-berry). *Phytomedicine*, 11: 18-23.
- Läkemedelsverket. (2015-02-20). *Växtbaserade Läkemedel, Traditionellt Växtbaserade Läkemedel och Naturläkemedel*. <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Vaxtbaserade-lakemedel-traditionella-vaxtbaserade-lakemedel-och-naturlakemedel/> [2015-03-02]
- MD Kleen. (2006). *Munkpeppar*. http://equiterapi.com/shop/product.php?id_product=71 [2015-02-28]
- Meier, B., Berger, D., Hoberg, E., Sticher, O. and Schaffner, W. (2000). Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine*, 7(5): 373-381.
- Nobelmuseet. (2011). *Bakterier som tillverkar antibiotika*. <http://www.nobelmuseum.se/sv/forskarhjalpen/medicinjakten-bakterier>. [2015-03-05].
- Novak, J., Draxler, L., Göhler, I. and Franz, C.M. (2005). Essential Oil Composition of *Vitex Agnus-Castus* – Comparison of Accessions and Different Plant Organs. *Flavour and Fragrance Journal*, 20: 186-192.
- Prilepskaya, V.N., Ledina, A.V., Tagiyeva, A.V. and Revazova, F.S. (2006). *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *The European Menopausal Journal*, 55: 55-63.
- S.M. McDonnell. (2005). Is it psychological, physical, or both? *American Association of Equine Practice*, 51: 231–238
- Sarikurkcü, C., Arisoy, K., Tepe, B., Cakir, A., Abali, G. and Mete, E. (2009). Studies on the antioxidant activity of essential oil and different solvent extracts of *Vitex agnus-castus* L. fruits from Turkey. *Food and Chemical Toxicology*, 47: 2479-2483.
- Senatore, F., Della Porta, G. and Reverchon, E. (1996). Constituents of *Vitex Agnus-Castus* L. Essential Oil. *Flavour and Fragrance Journal*, 11: 179-182.
- Siliart, B., Martin, L., Bruyas, J.F. and Boureau, V. (2008). Le syndrome jument pisseuse: qu'en est-il des déséquilibres hormonaux? *Le Nouveau Praticien Veterinaire – Equine* 5, 18: 51-56.
- Sjaastad, Ø.S., Sand O. och Hove, K. (2010). The Endocrine System. *Physiology of Domestic Animals*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. 219-258.
- Sorensen, J.M. and Th. Katsiotis, S. (2000). Parameters Influencing the Yield and Composition of the Essential Oil from Cretan *Vitex Agnus-Castus* Fruits. *Planta Medica*, 66: 245-250.
- Stojkovic, D., Sokovic, M., Glamoclija, J., Dzamic, A., Ciric, A., Ristic, M. och Grubišić, D. (2011). Chemical composition and antimicrobial activity of *Vitex agnus-castus* L. Fruits and leaves essential oils. *Food Chemistry*, 128: 1017-1022
- Timotej och Andersen. (2009). *Munkpeppar hel torkad*. <http://timotejandersen.se/orter/munkpeppar-hel-torkad/> [2015-02-28]
- Webster, D.E., Lu, J., Chen, S.N., Farnsworth, N.R. and Jim Wang, Z. (2006). Activation of the μ -opioid receptor by *Vitex agnus-castus* methanol extracts: Implication for its use in PMS. *Journal of Ethnopharmacology*, 106: 216-221.
- Webster, D.E., He, Y., Chen, S., Pauli, G.F., Farnsworth, N.R. and Jim Wang, Z. (2011). Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. *Biochemical Pharmacology*, 81: 170-177.

- Wuttke, W., Jarry, H., Christoffel, V., Spengler, B. and Seidlová-Wuttke, B. (2003). Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) – Pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine*, 10: 348-357
- Wynn, S.G. och Fougère, B.J. (2007) Veterinary Clinical Uses of Medicinal Plants. *Veterinary Herbal Medicine*. Missouri. Mosly Elsevier. 510-512.

