

Sindrome premenstruale: valutazione clinica controllata con un preparato a rapido rilascio contenente un estratto altamente standardizzato di *Vitex agnus castus*

F. DI PIERRO¹, R. PRAZZOLI¹, C. CANDIDI², M. ATTOLICO³

RIASSUNTO: Sindrome premenstruale: valutazione clinica controllata con un preparato a rapido rilascio contenente un estratto altamente standardizzato di *Vitex agnus castus*.

F. DI PIERRO, R. PRAZZOLI, C. CANDIDI, M. ATTOLICO

Scopo della prima parte dello studio, randomizzato e controllato, era la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità di una forma a rapido rilascio contenente un estratto altamente standardizzato di frutti di *Vitex agnus castus* (Monoselect Agnus, MA) somministrato per 90 giorni, paragonato ad un integratore di magnesio e somministrato in donne affette da sindrome premenstruale (PMS). Scopo della seconda parte dello studio era quello di stabilire l'efficacia di uno schema di trattamento dove MA, dopo i primi 90 giorni di somministrazione giornaliera, veniva somministrato soltanto la settimana prima del ciclo mestruale per i successivi 3 mesi: veniva anche investigato l'effetto clinico della sospensione della terapia. Ottantasette donne sono state valutate e di queste 82 sono state arruolate (MA: 42; magnesio: 40). MA (40 mg/compressa) o magnesio (300 mg/compressa) sono stati somministrati (1 compressa/giorno) per 3 mesi consecutivi. Nei successivi 3 mesi è stato somministrato solo MA (1 compressa/giorno; 7 giorni/mese). L'efficacia è stata valutata come variazione dello score clinico ai vari endpoints verso t=0 ed ha preso in considerazione parametri come il dolore alla schiena e mestruale, la mastalgia, la cefalea, l'astenia, l'irritabilità, la modulazione dell'appetito e i disturbi del sonno.

I risultati dello studio hanno evidenziato a 90 giorni la buona attività clinica di MA verso magnesio e la scarsa rilevanza di possibili effetti collaterali. I risultati hanno inoltre evidenziato come sia sufficiente una terapia di mantenimento con 7 compresse/mese per conservare il risultato clinico e come un wash-out di 2 mesi sia già sufficiente a determinare la scomparsa dell'effetto clinico ottenuto con 90 giorni di terapia.

SUMMARY: Premenstrual syndrome: controlled clinical trial with a fast acting form of a highly standardized extract of *Vitex agnus castus*.

F. DI PIERRO, R. PRAZZOLI, C. CANDIDI, M. ATTOLICO

The objective of the first part of the randomised and controlled study was to evaluate the efficacy and tolerability of a fast-acting form of agnus castus fruit extract (Monoselect Agnus, MA) administered for 90 days, in comparison with a magnesium supplement, for women with premenstrual syndrome (PMS). The objective of the second part of the study was to establish the efficacy of a treatment scheme where MA was given for only 7 days before the menstrual cycle for further 3 months, in comparison with suspended therapy. Eighty-seven women were screened and 82 were enrolled (MA: 42; Magnesium: 40). MA (40 mg/tablet) or matching Magnesium (300 mg/tablet) were given, 1 tablet daily for the first 3 consecutive months. For the following 3 months, only MA was administered (1 tab/day for 7 days/month). Efficacy has been evaluated as change from baseline to endpoints (90th, 120th, 150th and 180th day) as regards back pain, menstrual pain, breast fullness, headache, asthenia, irritability, modulation of appetite and sleep disturbances. As concerns the first part of the study, improvement in the variables was greater in the MA group compared with the Magnesium group ($P < 0.001$). With regard to the second part of the study, improvement was greater in the MA group versus the non-treated one: results were kept treating patients for 7 days/months and a 2-month wash-out cancelled the results obtained in the first 90-days treatment. Along with the study, 5 women reported very mild adverse events (2 MA; 3 magnesium), none of which caused drop-outs. The results obtained demonstrate that MA is an effective and well-tolerated treatment for the relief of symptoms of premenstrual syndrome. Its action is clearly evident after 90 days of continuation treatment and a 7 days/month treatment scheme can be maintained.

KEY WORDS: *Vitex agnus castus* - PMS - Valutazione clinica.
PMS - *Vitex agnus castus* - Clinical trial.

Premessa

La sindrome premenstruale (PMS) corrisponde ad una complessa combinazione di sintomi psicologici (irritabilità, aggressività, tensione, ansia e depressione) e cambiamenti somatici (ritenzione di liquidi, dolore

¹ Dipartimento Scientifico, Velleja Research, Pontenure (PC)

² ASL, Roma

³ Clinica Santa Maria, Bari

mammario, cefalea, gonfiore ed aumento di peso) (1). Le donne ne sono colpite indifferentemente e non in relazione a variabili come razza, status socio-economico, background culturale; al contrario è descritta una certa familiarità (2, 3). Le reali cause della PMS non sono state ancora chiaramente delucidate (4) ma una serie di parametri le sono stati chiaramente attribuiti: cambiamenti ormonali, pattern di neurotrasmettitori, livelli di prostaglandine, alimentazione, farmaci, abitudini e stile di vita (3).

L'estratto di *Vitex agnus castus* (VAC), pianta nota anche come agnocasto o "pepe del monaco", si ottiene grazie ad una estrazione etanolica dei frutti maturi. La pianta è nativa dell'est asiatico e dell'Europa sud-occidentale; è ora piuttosto comune anche nel sud-est degli Stati Uniti (5). I frutti di VAC sono stati impiegati per più di 2500 anni nel trattamento di varie condizioni. Nell'antico Egitto, in Grecia e nell'antica Roma venivano impiegati nella cura dei disturbi ginecologici. Nell'Europa medioevale si utilizzavano invece per ridurre l'eccessiva libido pre-matrimoniale. Negli ultimi 50 anni i frutti di VAC, e i loro derivati estrattivi, sono infine stati largamente impiegati in Europa per il trattamento della PMS, della mastalgia e della mastodinia, e per le irregolarità del ciclo mestruale (6, 7). I frutti di VAC contengono svariati principi attivi chimicamente identificati come flavonoidi (ad esempio casticina, kaempferolo e isovitexina) e glucosidi iridoidi (ad esempio agnuside e aucubina). I derivati estrattivi di VAC sembrano possedere azione dopaminergica, dimostrata sia *in vitro* che *in vivo*. La loro azione terapeutica è riconducibile ad una evidente azione, dose-dipendente, su prolattina e progesterone: l'estratto, anche a basso dosaggio, riduce i livelli di estrogeni e prolattina aumentando il tenore in progesterone e probabilmente, alterando i rilasci di FSH e di LH. Negli ultimi 50 anni i derivati estrattivi di VAC sono stati testati in circa 30 studi clinici, riportando evidenti miglioramenti nei disordini legati e/o riconducibili al ciclo mestruale (8-23).

Dal momento che la natura chimica della frazione attiva del derivato di agnocasto non è stata ancora delucidata con chiarezza e dal momento che gran parte delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche (assorbimento, biodisponibilità, effetti di primo passaggio epatico) del prodotto non sono del tutto note, abbiamo valutato gli effetti clinici di una forma solida orale a rapida dissoluzione (*Monoselect Agnus*, MA) contenente come principio attivo unico un particolare estratto di frutti di agnocasto. Lo studio, durato 6 mesi, ha avuto come scopo la verifica dell'efficacia clinica del preparato e la validità di un possibile schema di trattamento nel quale il preparato veniva somministrato, dopo i primi 90 giorni di trattamento, per 7 giorni al mese.

Materiali e metodi

I prodotti testati corrispondevano a:

1) una compressa (*Monoselect Agnus*, MA) a rapida dissoluzione (il 95% del prodotto nel *dissolution test* viene rilasciato entro i 5 minuti) contenente 40 mg/dose/die di un estratto altamente standardizzato ottenuto per estrazione con etanolo al 60% da frutti maturi di *Vitex agnus castus*, titolato allo 0,5% in agnuside (estratto fornito da Indena, Milano, Italia);

2) una compressa (Magnesio) a dissoluzione normale (45 minuti, 95% del prodotto) contenente 300 mg/dose/die di magnesio ossido, identica per forma, colore, sapore e odore a MA.

Entrambe le compresse sono state sviluppate da Velleja Research (Pontenure, PC, Italia) e fabbricate in SIIT (Trezzano S/N, Milano, Italia). MA è attualmente commercializzato in Italia da PharmExtracta (Pontenure, PC, Italia).

Tutti i soggetti sono stati reclutati dalla Medicina Generale della Clinica accreditata Santa Maria di Bari, tra l'aprile e l'ottobre del 2008. Lo studio è stato eseguito in accordo alle linee guida internazionali sulle *Good Clinical Practice* (pratiche di buona clinica) e in accordo con la dichiarazione di Helsinki. Ogni partecipante allo studio è stata correttamente informata sulle finalità e sulle modalità dello studio stesso e ne ha siglato il consenso informato. Tutte le pazienti arruolate avevano almeno 18 anni ed una diagnosi di PMS fatta in accordo al "*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*", terza edizione rivisitata (DSM-III-R) (24).

Criteri di esclusione erano: la partecipazione simultanea ad altri studi clinici, la concomitante psicoterapia, la gravidanza, l'allattamento, la contraccezione inadeguata, la demenza, l'uso di droghe, l'abuso di alcool, il concomitante stato di malattia differente dalla diagnosticata PMS, l'ipersensibilità accertata verso l'agnocasto, la febbre, i disturbi o le anomalie della ghiandola pituitaria, il concomitante uso di ormoni sessuali (al di fuori della pillola anticoncezionale).

La valutazione basale di PMS è stata fatta all'inizio della terapia. Essa ha tenuto in considerazione lo *score* clinico medio attribuito nei 3 cicli precedenti a 6 diversi sintomi: dolore alla schiena, dolore mestruale, dolore e gonfiore al seno, cefalea, astenia, irritabilità, disordini dell'appetito, disturbi del sonno. La visita e la valutazione dello *score* clinico dopo 90 giorni e nei successivi 3 mesi, ogni 30 giorni, è stato considerato obbligatorio. A tale obbligo si sono attenute tutte le partecipanti allo studio.

Le valutazioni cliniche sui 6 sintomi sono state fatte in accordo alla Scala Analogico Visiva secondo il modello di Scott e Huskisson, validato per la valuta-

zione di PMS, che va dal valore 0 (zero) in assenza di sintomo, al valore 10 (dieci) quando il sintomo viene definito come "non sopportabile" (25-26).

Un totale di 82 donne (su 87 valutate) sono state arruolate ed assegnate secondo i 2 prodotti in studio: 42 donne nel gruppo MA e 40 nel gruppo Magnesio. Da un punto di vista statistico, per verificare l'omogeneità dei 2 gruppi al t=0, abbiamo usato il test del *t* di Student. Nei 3 parametri considerati (età del soggetto, lunghezza del ciclo, durata delle mestruazioni), nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata (vedi Tabella 1). Anche per verificare eventuali differenze statisticamente significative tra i valori di *score* clinico basale e quelli al raggiungimento dei vari *endpoints* (t=90/120/150/180 giorni), abbiamo utilizzato il test del *t* di Student.

Risultati

La Tabella 2 mostra i risultati ottenuti alla fine del primo periodo di trattamento (90 giorni). Entrambi i gruppi, MA e Magnesio, sovrapponibili in termini di *score* medio iniziale, dimostrano una evidente differenza in termini di valutazione all'*endpoint*. Quasi tutti i parametri considerati (dolore alla schiena, dolore mestruale, mastalgia, cefalea, astenia, irritabilità e disturbi del sonno), fatta esclusione per l'inappetenza dove il valore basale era comunque sensibilmente basso e poco passibile di modifiche statisticamente significative a 90 giorni, risultano migliorati nei soggetti trattati con MA rispetto a quelli trattati con Magnesio, dove le differenze dallo *score* basale sono invece appena percettibili e comunque non statisticamente significative.

Il trattamento non ha messo in luce la comparsa di effetti indesiderati o collaterali in maniera differente tra i 2 gruppi (MA e Magnesio). La loro bassa incidenza (Tab. 3) non è apparsa essere in relazione con il trattamento. Non vi è stata inoltre alcuna necessità di interruzione del trattamento, essendo i casi di acne e di orticaria evidenziati, non solo estremamente lievi, ma anche destinati all'auto-risoluzione nell'arco di 3-4 giorni.

Come infine mostrato nella Tabella 4, in quei soggetti (tutti provenienti dal gruppo dei 42 soggetti trattati per 90 giorni consecutivi con MA) dove MA è stato somministrato per i successivi 3 mesi (21 soggetti, 7 trattamenti giornalieri/mese, nei 7 giorni antecedenti il ciclo mestruale) tutti i parametri sono rimasti con *score* medio basso. I dati cioè a 120, 150 e 180 giorni risultano sovrapponibili a quelli misurati a t=90 e sono statisticamente differenti da quelli misurati al t=0. Al contrario, in quei soggetti dove il trattamento con MA è stato interrotto (n=21), la *score* clinico è progressivamente cominciato a salire e già dopo 60 giorni

TABELLA 1 - OMOGENEITÀ* DEI SOGGETTI TRA I 2 GRUPPI DI TRATTAMENTO (MONOSELECT AGNUS - MA- E MAGNESIO OSSIDO).

Parametro	MA (n=42)	Magnesio (n=40)
Età (anni)	37±9.1	36±8.2
Lunghezza ciclo (giorni)	28±1.5	28±1.2
Durata mestruazioni (giorni)	4.7±1.0	4.6±0.9
* i valori espressi vanno intesi come Media ± Deviazione Standard		

TABELLA 2 - EFFETTO CLINICO (MEDIA ± DEVIATION STANDARD) SECONDO SCALA ANALOGICA VISIVA DOPO 90 GIORNI DI TRATTAMENTO CON MA (40 mg/die; n=42) O CON MAGNESIO (300 mg/die; n=40) SULLA SINTOMATOLOGIA DA PMS.

Parametro	MA (t=0/t=90)	Magnesio (t=0/t=90)
Dolore alla schiena	6.8±1.4/1.4±0.6*	7.2±1.8/5.5±1.5
Dolore mestruale	8.4±1.4/2.0±0.4*	8.8±1.4/7.4±2.6
Mastalgia	6.0±1.0/0.4±0.6*	6.2±1.4/5.4±1.8
Cefalea	8.2±2.8/1.0±0.8*	6.8±1.8/6.4±1.6
Astenia	5.4±0.5/1.2±0.9*	6.0±1.4/6.4±1.2
Irritabilità	5.0±1.7/0.4±0.4*	5.8±1.4/5.0±1.1
Inappetenza	2.0±1.5/0.2±0.2°	2.3±0.4/1.4±0.6
Disturbi del sonno	5.8±1.8/1.1±0.5*	5.9±1.9/5.4±0.7
* p<0.01 verso score al t=0; ° p<0.05 verso score al t=0		

TABELLA 3 - EFFETTI COLLATERALI COMPARI NEI SOGGETTI TRATTATI CON MA (40 mg/die) O MAGNESIO (300 mg/die) PER 90 GIORNI.

Parametro	MA	Magnesio
n° casi evidenziati	2	3
tipologia casi*	acne (1) orticaria (1)	acne (2) orticaria (1)
n° rinuncie	0	0
* ogni evento è stato segnalato 1 sola volta in maniera estremamente lieve e si è risolto in 3-4 giorni senza ricorso all'interruzione del trattamento		

dall'interruzione del trattamento risultava sovrapponibile ai valori misurati al t=0. Questi risultati dimostrano chiaramente che 90 giorni sono probabilmente necessari per ridurre in maniera significativa la sintomatologia da PMS. Passato questo periodo, 7 trattamenti/mese, nella fase antecedente la comparsa della me-

TABELLA 4 - EFFETTO CLINICO (MEDIA \pm DEVIAZIONE STANDARD) SECONDO SCALA ANALOGICO VISIVA DOPO TRATTAMENTO CON MA (40 mg/die; 7 giorni/mese; n=21) O CON SOSPENSIONE DELLA TERAPIA (n=21) SULLA SINTOMATOLOGIA DA PMS.

Parametro	t=120	t=150	t=180
	trattati/non trttati	trattati/non trttati	trattati/non trttati
Dolore alla schiena	2.2 \pm 0.4*/3.4 \pm 1.6	1.2 \pm 0.8*/2.5 \pm 1.1	1.2 \pm 0.8*/3.5 \pm 1.5
Dolore mestruale	2.4 \pm 0.6*/3.0 \pm 0.9°	2.8 \pm 1.1*/7.4 \pm 2.8	2.2 \pm 0.5*/8.5 \pm 1.4
Mastalgia	1.0 \pm 0.6*/3.7 \pm 0.9	1.2 \pm 1.4*/5.2 \pm 1.5	0.8 \pm 0.3*/6.5 \pm 1.5
Cefalea	1.2 \pm 0.4*/1.0 \pm 0.8*	1.0 \pm 0.4*/7.4 \pm 1.6	2.2 \pm 1.0*/7.5 \pm 2.4
Astenia	1.1 \pm 0.3*/1.2 \pm 0.3*	2.1 \pm 0.4*/5.7 \pm 1.3	1.2 \pm 0.8*/8.4 \pm 1.3
Irritabilità	0.4 \pm 0.2*/5.4 \pm 1.2	0.8 \pm 0.4*/6.0 \pm 0.5	0.6 \pm 0.4*/5.5 \pm 1.1
Inappetenza	0.4 \pm 0.2°/0.8 \pm 0.4*	0.3 \pm 0.1°/1.4 \pm 0.9	0.3 \pm 0.1°/2.5 \pm 0.2
Disturbi del sonno	0.8 \pm 0.5*/2.1 \pm 0.6	0.9 \pm 0.2*/6.6 \pm 0.7	0.7 \pm 0.4*/5.9 \pm 0.9

* $p < 0.01$, ° $p < 0.05$, verso score (vedi Tabella 1) al t=0

struazione, sono sufficienti a garantire il successo terapeutico. I dati dimostrano inoltre che un periodo di *wash-out* superiore al mese tende a ridurre in maniera significativa il risultato clinico ottenuto in termini di sintomatologia misurata.

Discussione

In questo studio clinico abbiamo messo in evidenza come una forma solida orale a rapida dissoluzione contenente 40 mg di estratto etanolicco ottenuto da frutti di VAC altamente standardizzato e titolato allo 0,5% in agnuside (*Monoselect Agnus*, MA) possa considerarsi uno strumento clinicamente efficace nel contrastare la sintomatologia da PMS, condizione spesso difficile da trattare (2, 8, 20-23). Sebbene nella maggior parte dei casi la PMS tenda ad essere caratterizzata da sintomatologia moderata, spesso gli effetti di questa risultano essere, nel lungo periodo, debilitanti e stressanti per la donna che ne è affetta (3).

Abbiamo pianificato questo studio per verificare l'efficacia clinica di una forma a rilascio modificato contenente un estratto impiegato in tutto il mondo nella cura e nella prevenzione della PMS (*Vitex Agnus Castus*) comparandolo ad un prodotto contenente magnesio (300 mg/die) essendo quest'ultimo spesso impiegato dalla classe medica per contrastare la sintomatologia da PMS nonostante la letteratura medica non sia sempre concorde nell'assegnargli un reale ruolo clinico in termini di efficacia. La scelta del magnesio è stata fatta quindi per evidenziare una sua potenziale efficacia o inefficacia nella PMS sapendo che alla peggio sarebbe potuto servire come dato di controllo.

Lo scopo principale del nostro lavoro clinico è stato quindi quello di stabilire in maniera controllata la reale efficacia clinica del preparato e al tempo stesso

fornire alcune indicazioni riguardanti un possibile schema di trattamento da adottarsi nella terapia della PMS. Ulteriore scopo del lavoro è stato quello di evidenziare il ruolo giocato da una possibile sospensione terapeutica.

I risultati ottenuti dimostrano chiaramente che dopo un periodo di 90 giorni nel quale il prodotto viene somministrato giornalmente, i sintomi da PMS sono significativamente ridotti rispetto al t=0 e rispetto ad un controllo (Magnesio) che fallisce nel dimostrare un qualunque effetto. Anche se non riportati in quanto incompleti, i dati hanno dimostrato che comunque la gran parte dei soggetti testati con MA dimostrava riduzione significativa dello *score* clinico anche già dopo 60 giorni di trattamento. A 60 giorni la variabilità di risposta è comunque ancora ampia e così anche la deviazione standard (dati non mostrati).

I risultati inoltre dimostrano che un *wash-out* superiore ad un mese tende progressivamente a far perdere l'efficacia clinica evidenziata nei primi 90 giorni di trattamento. E infatti già dopo 2 mesi di *wash-out* i benefici ottenuti con la terapia giornaliera con MA risultano totalmente scomparsi.

I risultati dimostrano inoltre che, a beneficio consolidato, è sufficiente applicare alla paziente uno schema terapeutico che la impegni per 7 giorni/mese (nella fase antecedente il ciclo mestruale) perché il risultato clinico si mantenga costante e sovrapponibile a quello ottenuto con la terapia continuata per 90 giorni.

La tollerabilità di MA si è dimostrata molto buona e in questa valutazione clinica abbiamo riscontrato solo 2 casi di lieve reazione dermatologica (acne e orticaria), rilevata comunque anche nel gruppo controllo. Degno di nota segnalare che nei successivi 3 mesi di trattamento nei quali il prodotto è stato somministrato per 7 giorni/mese, nessuna reazione, anche lievissima, è stata evidenziata.

Conclusioni

In conclusione, *Monoselect Agnus* (MA) può essere considerato un efficace strumento per la cura della sinto-

matologia da PMS, assolutamente ben tollerato e privo di evidenti effetti collaterali. MA può essere quindi considerato un strumento d'elezione per quei soggetti dove una chiara causa per la PMS non può essere evidenziata.

Bibliografia

1. CHUONG CJ, COULAM CB. *Current views and the beta-endorphin hypothesis*. In: Gies LH, Kase NG, Berkowitz C, eds. *The premenstrual syndromes*. New York: Churchill Livingstone, 1988:7595.
2. PETERSWELTE C, ALBRECHT M. *Regeltempostörungen und PMS. Vitex agnus castus in einer Anwendungsbeobachtung*. *TW Gynäkologie* 1994;7:4952.
3. KÜPPER C, LOCH EG. *Prämenstruelles Syndrom*. *Deutsche Apothekern Zeitung* 1996;136:239.
4. SONDEHEIMER SJ. *Etiology of premenstrual syndrome*. In: Smith S, Schiff I, eds. *Modern management of premenstrual syndrome*. New York: Norton Medical Books, 1994:4654.
5. BRICKELL C, ed. *Royal Horticultural Society encyclopaedia of plants and flowers*. London: Dorling Kindersley, 1989.
6. DÜ MEE C. *Vitex agnus castus*. *Aust J Med Herbalism* 1993;5:635.
7. HOBBS C. *The chaste tree: Vitex agnus castus*. *Pharm History* 1991;23: 1924.
8. MILEWICZ A, GEJDEL E, SWOREN H, SIENKIEWICZ K, JEDRZEJAK J, TEUCHER T, et al. *Vitex agnus castus-Extrakt zur Behandlung von Regeltempoanomalien infolge latenter Hyperprolaktinämie [Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebocontrolled doubleblind study]*. *Drug Res* 1993;43:7526.
9. SLIUTZ G, SPEISER P, SCHULTZ AM, SPONA J, ZEILINGER R. *Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells*. *Hormone Metab Res* 1993;25:2535.
10. WINTERHOFF H, GORKOW C, BEHR B. *Die Hemmung der Laktation bei Ratten als indirekter Beweis für die Senkung von Prolaktin durch Agnus castus*. *Z Phytotherapie* 1991;12:1759.
11. WUTTKE W, GORKOW S, JARRY H. *Dopaminergic compounds in Vitex agnus castus*. In: Loew D, Rietbrock N, eds. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*, Darmstadt: Steinkopff, Verlag, 1995:819.
12. JARRY H, LEONHARDT S, GORKOW C, WUTTKE W. *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;102:44854.
13. MERZ PG, GORKOW C, SCHRÖDTER A, RIETBROCK S, SIEDER C, LOEW D, et al. *The effects of a special Agnus castus extract (BP 1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:44753.
14. BERGER D, BURKARD W, SCHAFFNER W, MEIER B. *Rezeptorbindungsstudien mit daraus isolierten Substanzen*. In: Meier B, Hoberg E, eds. *Agnicastifruktus-Neue Erkenntnisse zur Qualität und Wirksamkeit*; *Z Phytotherapie* 1999;20:14058.
15. CARROLL BJ, STEINER M. *The psychobiology of premenstrual dysphoria: the role of prolactin*. *Psychoneuroendocrinol* 1978;3:17180.
16. BRUGISSER R, BURKARD W, SIMMEN U, SCHAFFNER W. *Untersuchungen an Opioidrezeptoren mit Vitex agnuscastus L*. In: Meier B, Hoberg E, eds. *Agnicastifruktus-Neue Erkenntnisse zur Qualität und Wirksamkeit*. *Z Phytotherapie* 1999;20:14058.
17. SAMOCHOWIEC L, GLAESMER R, SAMOCHOWIEC J. *Einfluss von Mönchspfeffer auf die Konzentration von beta-Endorphin im Serum weiblicher Ratten*. *Ärztezeitschr Naturheilverfahren* 1998;39:2135.
18. MEDINA JH, VIOLA H, WOLFMAN C, MARDER M, WASOWSKI C, CALVO D, et al. *Neuroactive flavonoids: new ligands for the benzodiazepine receptors*. *Phytomedicine* 1998;5:23543.
19. SHIAH IS, YATHAM LN. *GABA function in mood disorders: an update and critical review*. *Life Sciences* 1998;63:1289303.
20. JARRY H, LEONHARDT S, WUTTKE W, BEHR B, GORKOW C. *Agnus castus als dopaminerges Wirkungsprinzip in Mastodynon N*. *Z Phytotherapie* 1991;12:7782.
21. LAURITZEN C, REUTER HD, REPGES R, BÖHNERT KJ, SCHMIDT U. *Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus-controlled, doubleblind study versus pyridoxine*. *Phytomedicine* 1997;4:1839.
22. ROEDER D. *Therapie von Zyklusstörungen mit Vitex agnuscastus*. *Z Phytotherapie* 1994;15:1559.
23. ROEMHELD-HAMM B, CHASTBERRY. *Am Fam Physician* 2005; 7(5): 821-824.
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed, rev. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
25. CASPER RF, Powell AM. *Premenstrual syndrome: documentation by a linear analog scale compared with two descriptive scales*. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:8627.
26. STEINER M, HASKETT RF, CARROLL BJ. *Premenstrual tension syndrome: the development of research diagnostic criteria and new rating scales*. *Acta Psychiatr Scand* 1980;62:17790.

P.E. Papa Petros

IL PAVIMENTO PELVICO FEMMINILE

**NOVITÀ
EDITORIALE**

Funzioni, disfunzioni e trattamento secondo la teoria integrale

Capitolo 1 - Panoramica

Introduzione

Panoramica delle funzioni e delle
disfunzioni del pavimento pelvico
secondo la teoria integrale

Riepilogo del Capitolo 1

Capitolo 2 - Anatomia e dinamiche delle funzioni e disfunzioni del pavimento pelvico

Anatomia delle funzioni
del pavimento pelvico

Dinamiche delle funzioni
del pavimento pelvico

Ruolo del tessuto connettivo nelle
funzioni e disfunzioni
del pavimento pelvico

Riepilogo del Capitolo 2

Capitolo 3 - Diagnosi di danneggiamento a carico del tessuto connettivo

Sistema diagnostico della teoria
integrale: panoramica

Sistema diagnostico della teoria
integrale

I sintomi nel sistema diagnostico
della teoria integrale

Riepilogo del Capitolo 3

Capitolo 4 - Chirurgia ricostruttiva del pavimento pelvico secondo la teoria integrale

Introduzione

Approccio chirurgico ricostruttivo
basato sulla teoria integrale

Applicazioni chirurgiche del sistema
della teoria integrale in base alla
zona anatomica danneggiata

Monitoraggio post-operatorio:
strategie per la gestione delle
recidive o dei nuovi sintomi

Riepilogo del Capitolo 4

Capitolo 5 - Riabilitazione del pavimento pelvico

Introduzione

Il sistema della teoria integrale
nella riabilitazione
del pavimento pelvico

Riepilogo del Capitolo 5

Capitolo 6 - Mappatura delle dinamiche disfunzionali del tessuto connettivo

Mappatura delle funzioni
e disfunzioni del pavimento pelvico

Mappatura dinamica con "interventi
simulati": un caso clinico

Riepilogo del Capitolo 6

Capitolo 7 - Attuali e future linee di ricerca

Introduzione

Miglioramenti del percorso
decisionale diagnostico

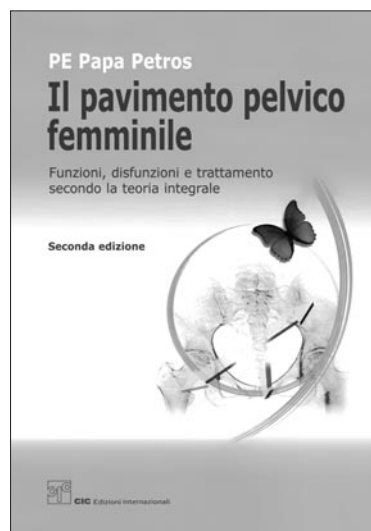
Il Sistema di Supporto Diagnostico
della teoria integrale (ITDS)

Possibili associazioni cliniche
Incontinenza fecale

Conclusioni

**Appendice 1 - Questionari per
le pazienti e altri strumenti
diagnostici**

**Appendice 2 - Bibliografia e
letture di approfondimento**



Seconda edizione

**Volume cartonato
di 304 pagine
f.to cm 15x24
€ 50,00**

per acquisti on line
www.gruppocic.com



CIC Edizioni Internazionali