

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2019 • Volume 18 • N. 1 (Estratto)

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

Terapia della depressione e dei disturbi d'ansia Il contributo della Medicina Fitoterapica

Depression and anxiety disorders therapy Phytotherapeutic Medicine contribution

Giovanni Biggio^{1,2}, Maria Cristina Mostallino², Virginio Salvi³, Claudio Mencacci³

¹Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli studi di Cagliari;

²Istituto di Neuroscienze, CNR, Cagliari;

³Dipartimento DSMD-Neuroscienze, ASST Fatebenefratelli, Sacco, Milano

Comitato Scientifico Editoriale:

ALLEGRA C.
ALTAMURA C.
AMBROSIONI E.
BASSETTI M.
BELLIA V.

BIANCHI PORRO G.
CACCIAPUOTI F.
CAMANNI F.
CARRATÙ L.
CARRUS P.

CONCIA E.
CRINÒ L.
DAL PALÙ C.
DE GRANDIS D.
DI BIAGIO A.

ESPOSITO S.
FERRARA P.
LUISETTI M.
MALERBA M.
MANCINI M.

OLIVIERI D.
PUDDU P.
SCAGLIONE F.
SIRTORI C.
STERNIERI E.

TODESCO S.
VAIRA D.
VISCOLI C.

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2019 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 12/19
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax 06.40419131
medizioni@medizioni.it

Vol. 18 - n. 1/2019 - gennaio-aprile
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Estratto finito di stampare nel mese di marzo 2019

Terapia della depressione e dei disturbi d'ansia Il contributo della Medicina Fitoterapica

Depression and anxiety disorders therapy Phytotherapeutic medicine contribution

Giovanni Biggio^{1,2}, Maria Cristina Mostallino², Virginio Salvi³, Claudio Mencacci³

¹Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli studi di Cagliari; ²Istituto di Neuroscienze, CNR, Cagliari;

³Dipartimento DSMD-Neuroscienze, ASST Fatebenefratelli, Sacco, Milano

Abstract

Depressive and anxious syndromes, very widespread throughout the world, have high costs in terms of loss of efficiency and productivity, reduction and increased expenditure of physical and mental energies, with a consequent decrease in concentration and fatigue also at work. It ensues the resort of medical practice both in psychiatric and general medicine, to anxiolytics and antidepressants, which, however, is almost never completely effective, in addition to causing side effects sometimes strongly disturbing. For this reason, the use of plant extracts or specific molecules contained in them for the prevention or therapy of anxiety disorders and non-serious mood disorders has had, in recent years, a significant increase. Some herbal remedies based on hypericum, passionflower and valerian can bring significant benefits until the resolution of the anxiety-depressive picture and are among those that have greater evidence of efficacy both in the preclinical and clinical, thanks to the sophisticated molecular technology that allowed, in recent times, to be able to deepen, and sometimes clarify, the mechanism of action of molecules contained in plant extracts long used, with good success, in the treatment of the aforementioned diseases.

Introduzione

Le sindromi depressive e ansiose sono quadri psicopatologici diffusissimi in tutto il mondo: circa 320 milioni di persone soffrono di depressione e 260 milioni di ansia (1), con costi diretti e indiretti in termini di perdita di efficienza e produttività. Spesso i sintomi della sfera depressiva e ansiosa coesistono, con l'emergere di quadri clinici caratterizzati da umore deflesso, ansia e ipervigilanza, che conducono a riduzione e aumentato dispendio delle energie fisiche e mentali, con conseguente calo della concentrazione e stanchezza. A ciò si aggiungono i disturbi del sonno, principalmente insonnia, estremamente frequenti e ulteriormente disabilitanti, in quanto a un sonno non ristoratore consegue un ulteriore

Riassunto

Le sindromi depressive e ansiose, diffusissime in tutto il mondo, hanno costi elevati in termini di perdita di efficienza e produttività, riduzione e aumentato dispendio delle energie fisiche e mentali, con conseguente calo della concentrazione e stanchezza anche sul lavoro. Ne consegue il ricorso alla pratica medica, sia in ambito psichiatrico sia di medicina generale, ad ansiolitici e antidepressivi, che tuttavia non sono quasi mai del tutto efficaci, oltre a determinare effetti collaterali talvolta fortemente disturbanti. Per questo motivo l'utilizzo di estratti vegetali o di specifiche molecole in essi contenute per la prevenzione o la terapia dei disturbi d'ansia e disturbi non gravi del tono dell'umore ha avuto, negli ultimi anni, un notevole incremento. Alcuni farmaci fitoterapici a base di iperico, passiflora e valeriana possono apportare significativi benefici fino alla risoluzione del quadro ansioso-depressivo e sono fra quelli che hanno maggiori evidenze di efficacia sia in ambito preclinico sia clinico, grazie anche alla sofisticata tecnologia molecolare che ha permesso, in tempi recenti, di poter approfondire, e talvolta chiarire, il meccanismo d'azione di molecole contenute in estratti vegetali da tempo utilizzati, con buon successo, nella terapia delle sopracitate patologie.

aumento della stanchezza e difficoltà a concentrarsi. L'espressione contemporanea di sintomi della sfera dell'umore e di ansia rappresentano un riscontro frequente nella pratica medica in ambito psichiatrico, sia in un setting di medicina generale sia in un setting specialistico. Le condizioni di stress elevato e le difficoltà che caratterizzano il vivere quotidiano contribuiscono ad aumentare la frequenza di nuovi casi di disturbi d'ansia da disadattamento e di sviluppo di depressione. Infine la presenza contemporanea di ansia e depressione aumenta notevolmente l'utilizzazione di risorse mediche e si associa a una maggiore cronicità dei disturbi, un più lento recupero, una maggiore frequenza di recidive e un'importante disabilità psichica e sociale.

La patologia ansioso-depressiva si presenta frequentemente con caratteristiche subsindromiche. Si tratta di condizioni che, se valutate secondo un approccio diagnostico tradizionale, standardizzato su criteri tassonomici categoriali, vengono definite “al limite” oppure sotto la “soglia” patologica, cioè senza manifestazioni psicopatologiche ritenute evidenti o gravi e il cui significato clinico è apparentemente trascurabile. Tuttavia queste alterazioni del vissuto soggettivo, oltre a essere fonte di disagio e di malessere per l’individuo, possono in varia misura interferire con il rendimento sociale e lavorativo, impedendo di raggiungere il livello ottimale (2). Queste alterazioni “subsindromiche” del vissuto soggettivo vanno dalle moderate variazioni circadiane del tono dell’umore alla stanchezza e fatica pronunciate, o ancora dalle alterazioni globali della cenestesi, vale a dire non sentirsi fisicamente in forma, a vissuti sfumati di tipo depressivo (tristezza, inadeguatezza, esagerata autocritica), alla comparsa di piccoli fastidi/dolori transitori o ancora all’aumento dell’irritabilità, espressione di ridotta tolleranza alle frustrazioni. Questi vissuti soggettivi spesso non hanno carattere di immutabilità e stabilità; al contrario variano nel tempo, essendo influenzati da eventi quotidiani anche di entità non rilevante, e sono condizionati da fattori fisici e biologici di varia natura.

I pazienti che presentano una sintomatologia depressiva sottosoglia rappresentano un gruppo molto eterogeneo. Olfson e colleghi hanno mostrato che, nell’età adulta, la flessione dell’umore può essere secondaria o parallela a malattia somatica, può rappresentare i segni prodromici di una depressione maggiore, in alcuni casi può far parte di un disturbo dell’umore breve ricorrente o, ancora, può essere la conseguenza di una risposta adattativa del soggetto a un evento stressante (3). Per queste ragioni la depressione sottosoglia è frequentemente riconosciuta soprattutto in contesti non specialistici, ovvero dal medico di medicina generale (4). Tale dato è ancora più evidente nella popolazione anziana, dove una sintomatologia depressiva minore è stata osservata in oltre il 50% degli anziani afferenti agli ambulatori dei medici di medicina generale (5).

Le sindromi ansioso-depressive sottosoglia non possono e non devono essere considerate una condizione benigna, anzi dovrebbero essere trattate come i disturbi conclamati. Infatti il disconoscimento di condizioni subcliniche e la mancata valutazione della suscettibilità biologica verso i disturbi affettivi possono assumere una connotazione prognostica negativa per l’individuo e la comunità. Talvolta, infatti, tali condizioni esitano in forme cliniche più gravi o assumono un decorso cronico, dove i

tempi di risoluzione e di recupero sono più lunghi. Si ritiene che 1 su 5 di questi pazienti sia a rischio di sviluppare un episodio depressivo maggiore; in particolare uno studio olandese ha evidenziato un rischio di sviluppo di depressione maggiore dell’8%, in due anni, in coloro che soffrivano di uno stato depressivo subclinico (6).

Fatte queste premesse, è evidente come la depressione sottosoglia sia da considerare una reale condizione patologica che deve pertanto essere trattata.

Per ciò che concerne il trattamento farmacologico, il ricorso ad ansiolitici da soli non è quasi mai efficace; inoltre la riduzione dell’ansia si ottiene al prezzo di un calo delle performances sul lavoro legato agli effetti collaterali tipici delle benzodiazepine, cosa che le persone spesso non possono permettersi e può diventare controproducente. Dall’altra parte, il pur corretto ricorso ai farmaci antidepressivi, oltre a venire frequentemente stigmatizzato dagli stessi utilizzatori, determina una serie di effetti collaterali, talvolta fortemente disturbanti, che ne limitano l’utilizzo soprattutto in caso di sindromi lievi.

In questi casi alcuni farmaci fitoterapici, caratterizzati da un profilo di tollerabilità decisamente migliore, possono essere indicati e apportare significativi benefici fino alla risoluzione del quadro ansioso-depressivo. Iperico, passiflora e valeriana sono fra quelli che hanno maggiori evidenze di efficacia sia in ambito preclinico sia clinico.

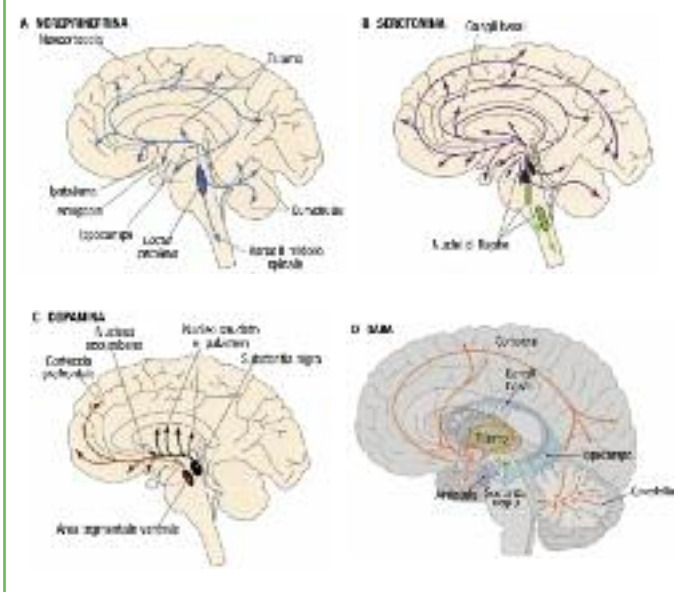
Neurotrasmettitori, ansia e depressione

Numerose recenti scoperte sulla neurobiologia e psicofarmacologia dei disturbi della sfera emozionale e affettiva hanno suggerito alcuni degli eventi neurochimici e molecolari coinvolti sia nella modulazione degli stati d’ansia e del tono dell’umore sia nel meccanismo d’azione dei farmaci d’elezione, benzodiazepine e antidepressivi, comunemente utilizzati nella terapia a breve e lungo termine di questi disturbi. Dopamina, noradrenalina (NA), GABA e serotonina (SE) sono tra i neurotrasmettitori più importanti nel controllo fisiologico e patologico della sfera emozionale e affettiva (Fig. 1). Infatti l’attivazione o l’inibizione di questi sistemi neuronali in specifiche aree cerebrali modifica, in modo sostanziale, l’emotività e l’affettività nonché la percezione degli stimoli stressanti.

GABA

Il GABA, un aminoacido che nel SNC dei mammiferi ha funzione di neurotrasmettitore inibitore; viene prodotto dalle cellule nervose e da queste liberato nello spazio sinaptico per inibire altre

Figura 1. Vie dopaminergiche, noradrenergiche, serotoninergiche e GABAergiche nel cervello umano.



cellule nervose attraverso l'attivazione dei recettori GABA_A. Il GABA, presente in circa il 35-40% delle sinapsi del cervello dei mammiferi, ha un ruolo rilevante nel controllo delle emozioni e dell'eccitabilità neuronale e quindi nei meccanismi biologici e terapeutici coinvolti nei disturbi d'ansia e delle turbe del sonno. Gli effetti inibitori del GABA, oltre che all'effetto ansiolitico delle benzodiazepine, possono essere associati anche a una eccessiva sedazione, rilasciamento muscolare, effetto amnesico e allo sviluppo di dipendenza fisica. Pertanto l'attivazione delle sinapsi GABAergiche, cruciale per rilevare i sintomi nella crisi d'ansia acuta, si è rivelata fortemente negativa durante il trattamento cronico per la prolungata alterazione dei processi cognitivi, il rallentamento dei tempi di reazione, lo sviluppo di dipendenza fisica e sintomi d'astinenza alla sospensione (7,8).

Noradrenalina

La NA può essere considerata, insieme alla serotonina, uno dei neurotrasmettitori chiave nella modulazione degli stati emozionali e del tono dell'umore, nonché del meccanismo d'azione dei farmaci ansiolitici e antidepressivi. Elevati livelli cerebrali di NA e dei suoi metaboliti sono associati a stati d'ansia e manifestazioni somatiche tipiche della crisi d'ansia quali tachicardia, elevata pressione del sangue, bocca secca e alterata peristalsi intestina-

le. Lo stress acuto stimola marcatamente la funzione del *locus coeruleus*, con conseguente incremento della liberazione di NA a livello corticale, fenomeno che può tradursi in una migliore prestazione delle funzioni esecutive o in un loro deficit. Alcuni antidepressivi, dopo un trattamento acuto attraverso l'attivazione delle sinapsi noradrenergiche, sono in grado di accentuare i sintomi d'ansia. Questo effetto viene revertito dal trattamento prolungato, durante il quale il miglioramento della sintomatologia ansiosa e/o depressiva è associato a una modificazione graduale della plasticità dei neuroni noradrenergici, con la conseguente minore sensibilità agli stimoli stressanti acuti e cronici. Inoltre, poiché i neuroni adrenergici del *locus coeruleus* hanno, a livello del soma, molti recettori GABA_A possono mediare l'effetto ansiolitico acuto delle benzodiazepine (9).

Serotonina

Il ruolo della SE nel controllo delle emozioni e della sfera affettiva è ormai ben accertato. Questo neurotrasmettitore ha, inoltre, una notevole importanza anche nel controllo dell'aggressività, del comportamento suicidario e violento.

I neuroni serotoninergici, localizzati nel nucleo dorsale e mediale del rafe, costituiscono la più importante localizzazione di questo neurotrasmettitore nel sistema nervoso centrale dei mammiferi e sono funzionalmente connessi sia con il sistema noradrenergico che con quello GABAergico. Pertanto variazioni nell'attività serotoninergica possono alterare sia la funzione dei neuroni noradrenergici che GABAergici in differenti aree cerebrali, fenomeno associato alle sindromi ansiose e depressive.

Basi neurobiologiche della depressione

La scoperta, a metà degli anni cinquanta, che la reserpina, una molecola psicotropa nota per indurre sull'animale un modello sperimentale di depressione e nell'uomo una sindrome depressiva indistinguibile da quella endogena, depletava i livelli di serotonina, NA e dopamina, suggerì, per la prima volta, un possibile ruolo di queste monoamine nel controllo del tono dell'umore e quindi l'ipotesi che un deficit di tali neurotrasmettitori a livello cerebrale potesse costituire l'evento cruciale scatenante la sindrome depressiva. Questa ipotesi suscitò subito un grande interesse dei ricercatori e spinse le aziende farmaceutiche dell'epoca a trovare molecole capaci di aumentare i livelli cerebrali di monoamine, presumibilmente ridotti in specifiche aree del cervello dei soggetti depressi. Questa scoperta diede inizio allo sviluppo di molecole capaci di aumentare i livelli cerebrali di monoamine, quali potenziali farmaci da utilizzare nella terapia della

depressione, una grave patologia mentale cronica, progressiva e ricorrente (10,11).

Ipotesi neurotrofica della depressione

L'evidenza che uno stress cronico si traduce, a livello neuronale, in una perdita di trofismo insieme all'evidenza che i farmaci antidepressivi sono capaci di revertire, almeno parzialmente, questo fenomeno ha suggerito che la patologia depressiva e il disturbo d'ansia cronico sono associati a una progressiva perdita di trofismo neuronale, con conseguente ipersensibilità dei neuroni agli stimoli stressanti e l'incapacità di sapersi adattare alle condizioni ambientali negative (Fig. 2). Questa ipotesi è stata suggerita prima da dati sperimentali, quindi solidamente validata dai successivi studi di neurobiologia clinica ottenuti attraverso indagini di "Brain Imaging". Questi risultati hanno evidenziato che nel cervello dei soggetti con ripetuti episodi di stress o che soffrono di ansia cronica e/o depressione è spesso presente una significativa riduzione dello spessore e volume delle aree cerebrali coinvolte nella regolazione della sfera affettiva, emozionale e cognitiva, suggerendo che l'ipotrofismo neuronale e soprattutto il conseguente "impairment funzionale cognitivo" svolgono un ruolo cruciale nella eziopatogenesi e severità della progressiva e ricorrente manifestazione di tali patologie (Fig. 2) (12).

Le consolidate evidenze sperimentali e cliniche suggeriscono che la terapia antidepressiva deve iniziare precocemente e con-

tinuare per tempi lunghi in modo da riuscire a normalizzare e mantenere nel tempo il trofismo, la funzionalità e il grado di eccitabilità dei neuroni e quindi migliorare la loro capacità di adattamento agli input ambientali (13).

Nel loro insieme questi studi hanno dimostrato che la terapia a lungo termine con i farmaci antidepressivi si traduce in un incremento della sintesi di fattori trofici che, nel tempo, determina la normalizzazione del trofismo e della funzione neuronale. Infatti i farmaci antidepressivi, a suo tempo sviluppati per aumentare selettivamente le concentrazioni di monoamine a livello sinaptico, sono anche in grado di attivare, attraverso la modulazione di differenti cluster di geni, altri meccanismi finora sconosciuti coinvolti non solo nell'espressione e sintesi di fattori trofici ma anche di altri markers associati a neurotrasmettitori differenti dalle monoamine.

I farmaci antidepressivi

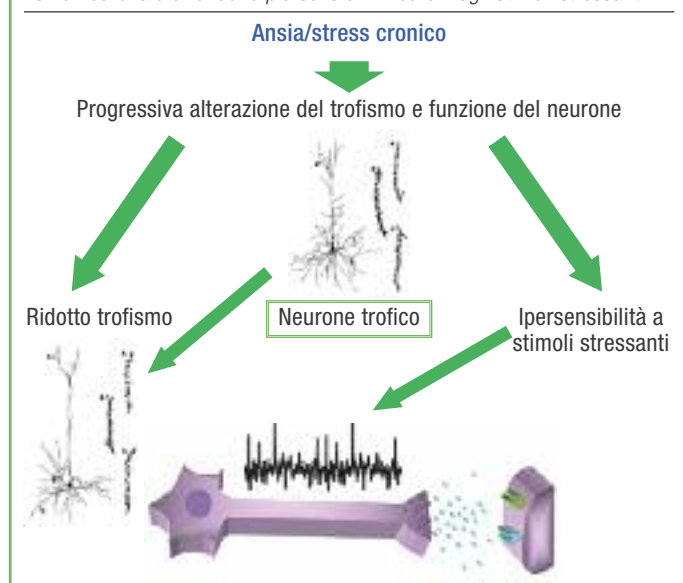
L'ipotesi monoaminergica della depressione ha ricevuto un'importante validazione quando fu dimostrato che tutti i farmaci ad azione antidepressiva erano in grado di aumentare rapidamente (1-3 ore) i livelli cerebrali di SE e/o NA e, per taluni di essi, anche di dopamina.

Ancora oggi la terapia della depressione si basa su farmaci capaci di aumentare i livelli sinaptici di SE e/o NA. Successivi e più recenti risultati di farmacologia molecolare hanno dimostrato che i farmaci antidepressivi sono capaci di migliorare anche il trofismo neuronale, con il conseguente potenziamento dell'azione antidepressiva. A livello molecolare questa azione, mediata dall'attivazione di specifici cluster di geni, induce una normalizzazione della funzione dei neuroni che risultano meno sensibili agli stimoli stressanti.

L'evidenza del meccanismo neurotrofico indotto da tutti gli antidepressivi attraverso l'attivazione di differenti cluster di geni ha costituito una scoperta fondamentale sia per migliorare le conoscenze sulle basi molecolari della depressione e suggerire l'ipotesi neurotrofica di questa patologia sia per capire i meccanismi neurobiologici e molecolari coinvolti nell'azione di molecole che, sebbene non sia stato ancora descritto il loro preciso meccanismo d'azione, vengono spesso utilizzate in associazione con i farmaci antidepressivi sia nel trattamento a lungo termine delle gravi forme di depressione e d'ansia sia come singolo trattamento di successo nelle forme meno gravi di queste patologie o a scopo puramente preventivo.

Queste evidenze suggeriscono che molecole differenti dai classici antidepressivi e dalle stesse benzodiazepine, ma capaci di

Figura 2. Ansia e stress cronico inducono una progressiva perdita del trofismo neuronale e rendono più sensibili i neuroni agli stimoli stressanti.



interagire con gli stessi o differenti targets a livello neuronale, possono essere di grande utilità nel potenziare l'efficacia soprattutto degli antidepressivi quando vengano ad essi associati o quando precocemente utilizzati nel trattamento di forme depressive e disturbi d'ansia non gravi.

Differenti molecole estratte da prodotti vegetali sono state di recente proposte come terapia preventiva e/o alternativa agli antidepressivi convenzionali e alle stesse benzodiazepine nei trattamenti a lungo termine dei disturbi d'ansia e nelle forme non gravi di depressione. Tra queste molecole sta ottenendo un discreto successo l'associazione tra iperico, passiflora e valeriana (14, 15).

Gli estratti vegetali

L'utilizzazione degli estratti vegetali o di specifiche molecole in essi contenute per la prevenzione o la terapia dei disturbi d'ansia e disturbi non gravi del tono dell'umore ha avuto, negli ultimi anni, un notevole incremento. Questo fenomeno è in gran parte dovuto alla disponibilità della moderna sofisticata tecnologia molecolare che ha permesso, in tempi recenti, di poter approfondire e talvolta chiarire il meccanismo d'azione di molecole contenute in estratti vegetali da tempo utilizzati, con buon successo, nella terapia delle sopracitate patologie (Fig. 3). Tra queste molecole l'erba di San Giovanni, l'estratto secco di passiflora e la valeriana sono quelle maggiormente utilizzate sia nei soggetti giovani sia in età avanzata che presentano forme d'ansia e/o di depressione non gravi.

Iperico (erba di San Giovanni)

Estratti di "erba di San Giovanni" (estratto secco di iperico) vengono da tempo utilizzati in alternativa agli antidepressivi sintetici nel trattamento di forme non gravi di depressione.

Il principio attivo più importante, per l'azione antidepressiva e

più in generale antistress, dell'estratto di iperico è l'iperforina contenuta in percentuale variabile (2-5%) in differenti estratti.

Meccanismo d'azione

Il principale meccanismo d'azione di questa molecola si basa sulla sua capacità di inibire, con sufficiente efficacia e potenza, il meccanismo di trasporto della SE a livello sinaptico. Inoltre una caratteristica peculiare dell'estratto di erba di San Giovanni, rispetto ai convenzionali antidepressivi, è data dalla capacità di inibire, con ottima potenza ed efficacia, anche il meccanismo di reuptake di NA, dopamina (DA), GABA e glutammato. Pertanto, al contrario degli altri antidepressivi che sono attivi su uno o al massimo due sistemi di trasmissione (SE-NA e NA-DA), l'iperico inibisce 4 o 5 differenti meccanismi di reuptake. Questa azione, del tutto peculiare rispetto agli altri antidepressivi, potrebbe essere dovuta alla capacità dell'iperforina di ridurre il gradiente di sodio a livello di membrana, meccanismo che si traduce in un'inibizione dell'attività della proteina di trasporto. Poiché il gradiente di sodio è cruciale per tutti i meccanismi di reuptake, ciò potrebbe spiegare il perché l'iperforina è attiva anche sui meccanismi di trasporto di differenti neurotrasmettitori. Il blocco del meccanismo di trasporto della SE e il conseguente aumento di concentrazione sinaptica di questa monoamina sono associati all'aumentata sintesi di fattori trofici, della neurogenesi e più in generale della plasticità neuronale (16). Differentemente dagli altri antidepressivi, l'iperico è in grado di bloccare anche i recettori 5HT_{2A,C} della SE a livello della corteccia prefrontale. Questo meccanismo potrebbe avere cruciale rilevanza per l'azione antidepressiva, in quanto può tradursi in un aumento del rilascio di NA e DA a livello di quest'area cerebrale, così importante nella modulazione delle funzioni esecutive e cognitive (Fig. 4).

Figura 3. Estratti vegetali utili nel trattamento preventivo dei disturbi d'ansia, dei disturbi depressivi e del ritmo sonno/veglia.

Depressione

Curcuma longa (Curcuma)
Hypericum perforatum (Iperico)

Depressione maggiore

Hypericum perforatum (Iperico)
Crocus sativus (Zafferano)

Ansia e insonnia

Lavandula officinalis (Lavanda) *Passiflora* spp. (Passiflora)
Crocus sativus (Zafferano) *Valeriana officinalis* (Valeriana)
Actaea racemosa (Cimicifuga) *Hypericum perforatum* (Iperico)
Matricaria chamomilla (Camomilla) *Vitex agnus-castus* (Agnocasto)
Galphimia glauca (Galfimia) *Piper methysticum* (Kava)

Figura 4. Iperico e passiflora agendo a livello dei recettori 5HT_{2C} della SE modulano, attraverso un'azione su interneuroni GABAergici, il rilascio di DA e NA nella corteccia prefrontale.

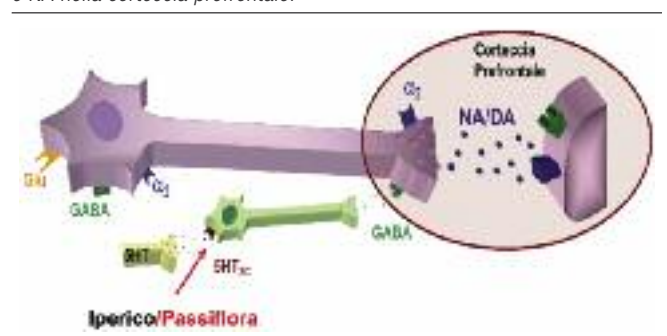
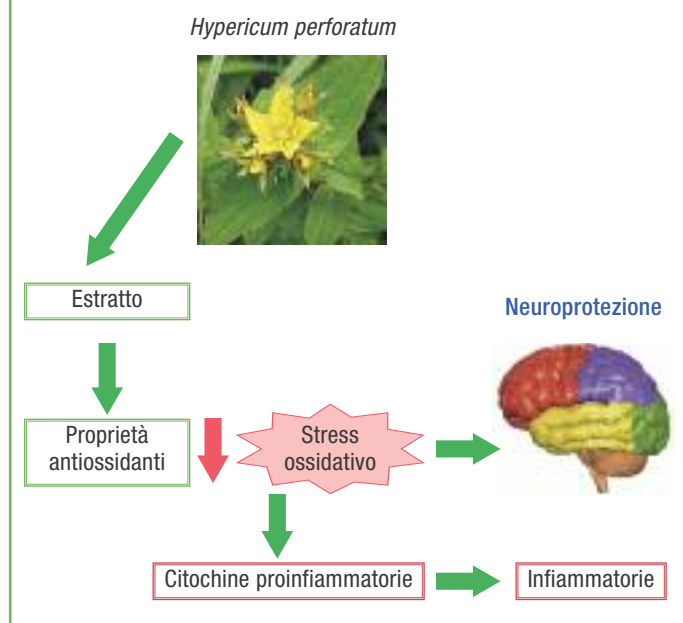


Figura 5. L'attività antiossidante degli estratti di iperico riduce lo stress ossidativo e potenzia i meccanismi di neuroprotezione.



Infine gli estratti di iperico, avendo proprietà antiossidanti, facilitano la riduzione dello stress ossidativo e promuovono processi di neuroprotezione attraverso meccanismi complementari e sinergici al blocco del trasportatore della SE (Fig. 5).

Efficacia clinica

L'estratto di iperico ha dimostrato, in tempi moderni, di essere efficace nel trattamento della depressione lieve e moderata attraverso numerosi studi controllati con placebo e antidepressivi triciclici e SSRI (17,18). Oltre a ciò l'iperico ha dimostrato efficacia nel trattamento di disturbi d'ansia, disturbi ossessivo-compulsivi e del sonno (19).

In commercio esiste una pleora di preparati contenenti iperico, con dosaggi differenti e variabile contenuto di principi attivi legato alla diversità dei metodi di estrazione. Tuttavia la maggior parte degli studi controllati, che ne hanno dimostrato l'efficacia, hanno utilizzato iperico con contenuto di ipericina dello 0,3% e iperforina del 2-5%, somministrato a un dosaggio medio di 600-1.200 mg al giorno (18,20).

Numerosi studi hanno sancito l'efficacia di iperico nel trattamento della depressione: in una recente meta-analisi di 18 studi controllati, l'iperico ha dimostrato di essere superiore al placebo in termini di tassi di risposta (RR: 1.53). Negli studi esaminati la tol-

erabilità di iperico è stata ottima, con un'incidenza di effetti avversi sovrapponibile al placebo (21).

Negli anni '90, sei studi hanno messo a confronto l'iperico con gli antidepressivi di prima generazione amitriptilina, imipramina e moclobemide. In tutti gli studi l'iperico dimostrava altrettanta efficacia del triciclico, con identici tassi di risposta e un profilo nettamente più favorevole di effetti collaterali (22).

Ulteriori studi hanno quindi messo a confronto l'iperico e gli SSRI citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina nel trattamento della depressione maggiore: anche in questo caso l'iperico ha dimostrato di essere egualmente efficace e meglio tollerato anche degli antidepressivi di ultima generazione (20). Benché l'efficacia di iperico verso SSRI fosse evidenziata in pazienti con depressione lieve-moderata, uno studio ha dimostrato l'equivalenza di iperico a paroxetina fino a 40 mg/die anche nel trattamento della depressione moderata-severa (23).

L'iperico è ben tollerato: i più comuni effetti collaterali – nausea, faticabilità, irrequietezza e fotosensibilità – sono di intensità generalmente minore rispetto agli antidepressivi di sintesi e si manifestano con l'assunzione di dosi giornaliere elevate o preparati a elevato contenuto di ipericina (18). L'azione di induzione enzimatica del citocromo 3A4 e le conseguenti interazioni farmacologiche – che possono essere rilevanti in caso di uso concomitante di digossina, imatinib, ivabradina, voriconazolo, warfarin, alcuni immunosoppressori, farmaci anti-HIV e contraccettivi orali – sono state riportate principalmente in relazione all'uso di preparazioni a elevato contenuto di iperforina (24).

Valeriana officinalis

La *Valeriana officinalis* è una pianta appartenente alla famiglia delle *Valerianaceae* ed è la più nota del genere valeriana, costituito da 150 specie. La sua notorietà risale alla notte dei tempi ed è dovuta soprattutto ai suoi conosciutissimi effetti sedativi e calmanti che favoriscono un'azione ansiolitica e ipnotica. Infatti gli estratti di valeriana vengono principalmente utilizzati per la loro efficacia nel migliorare il sonno e soprattutto l'agitazione nei soggetti sottoposti a pesante stress mentale e fisico. Queste sue proprietà sono principalmente indotte da alcuni alcaloidi, flavonoidi e olii essenziali (estratti dell'acido valerianico e altri) contenuti nei suoi estratti.

Meccanismo d'azione

Come sottolineato in precedenza, le benzodiazepine sono i farmaci d'elezione per il trattamento acuto/subacuto dei disturbi d'ansia e dell'insonnia. Gli effetti di questi farmaci sono mediati

attraverso l'attivazione dei recettori GABA_A. Infatti, grazie alla loro azione altamente selettiva su un sito di legame (recettore per le benzodiazepine) localizzato sul recettore GABA_A questi farmaci sono in grado di aumentare la frequenza di apertura del canale allo ione cloro, associato al recettore GABA_A e così iperpolarizzare e rendere, quindi, meno eccitabili numerosi neuroni di differenti aree cerebrali (25,26).

La valeriana, come le benzodiazepine, è attiva sul recettore GABA_A attraverso un meccanismo d'azione simile, ma non identico, a quello delle benzodiazepine. Infatti, anziché legarsi alla subunità γ come le benzodiazepine, interagisce principalmente con la subunità β producendo un effetto iperpolarizzante e una conseguente ridotta eccitabilità simile, ma di minore efficacia rispetto alle benzodiazepine. Al contrario delle benzodiazepine, la valeriana ha un'attività preferenziale per i sottotipi di recettori GABA_A contenenti le subunità α_2 , α_3 e α_5 che mediano rispettivamente gli effetti ansiolitico, miorelaxante e in parte (α_5) amnesico e una ridotta efficacia sul recettore GABA_A con α_1 che media la sedazione (Fig. 6).

Queste differenze nella farmacodinamica e selettività recettoriale costituiscono, in certe condizioni, un vantaggio per la valeriana,

in quanto se assunta di giorno il suo effetto non si traduce in eccessiva sedazione, così come non lascia alterazione psicomotoria al risveglio se viene assunta la notte prima di andare a dormire.

La valeriana, al contrario delle benzodiazepine, esplica a livello delle sinapsi GABAergiche anche un'altra importante azione. Attraverso l'inibizione della GABAtransaminasi, l'enzima che degrada il GABA, determina un aumento delle concentrazioni sinaptiche di GABA e quindi una migliore attivazione del recettore GABA_A. Attraverso questi due meccanismi la valeriana potenzia l'apertura del canale allo ione cloro e la conseguente iperpolarizzazione postsinaptica, meccanismo cruciale per innalzare la soglia di eccitabilità della membrana e quindi indurre una maggiore resistenza dei neuroni agli stimoli stressanti (Fig. 6).

Coerentemente con i risultati sperimentali, un recentissimo studio di stimolazione magnetica transcranica, condotto su volontari sani, ha effettivamente dimostrato una riduzione dell'eccitabilità neuronale e un miglioramento della connettività a livello della corteccia motoria dopo singola somministrazione di estratto di valeriana (27).

Altri studi preclinici hanno, inoltre, evidenziato un effetto citoprotettivo (28,29), antidepressivo (30) e miorelaxante (31) in modelli animali, benché nell'uomo la valeriana sia stata principalmente utilizzata in virtù delle sue proprietà selettive/ipnoinducenti.

Una revisione sistematica di numerosi studi suggerisce la valeriana quale terapia efficace nel trattamento dell'insonnia lieve/moderata a fronte di un'ottima tollerabilità e sicurezza (32).

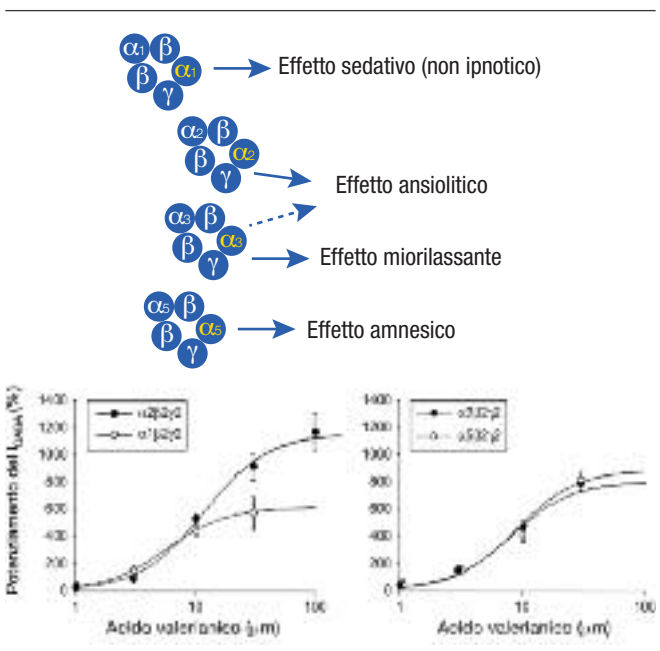
In uno studio controllato condotto successivamente su un gruppo di 100 donne in post-menopausa, il 30% di quelle che venivano trattate con valeriana riportava un miglioramento significativo della qualità del sonno, contro il 4% di quelle trattate con placebo (33). Di enorme interesse è l'osservazione che la combinazione valeriana/passiflora ha dimostrato di ridurre significativamente la risposta allo stress psicosociale indotto in un campione di soggetti sani rispetto a placebo (34).

Non sono descritti particolari effetti collaterali indotti da trattamenti con gli estratti di valeriana contenenti almeno 0,5% di oli essenziali.

Passiflora incarnata

Gli estratti di passiflora incarnata, preparati in differenti forme (polvere, tisane, estratti alcolici, etc.), sono stati utilizzati per ridurre la sintomatologia ansiosa e per facilitare il sonno in soggetti sottoposti a pesanti condizioni stressanti già ai tempi (anni quaranta/cinquanta) nei quali non si aveva nessuna conoscenza

Figura 6. La valeriana attiva preferenzialmente i sottotipi di recettori GABA_A, contenenti le subunità che mediano, rispettivamente: α_2 l'effetto ansiolitico α_3 l'effetto ansiolitico e miorelaxante; α_5 l'effetto ansiolitico e amnesico. Al contrario, ha bassa affinità per il sottotipo α_1 che media la sedazione.



sul loro possibile meccanismo d'azione. Gli effetti erano valutati solo a livello clinico attraverso la capacità di questi estratti di ridurre i sintomi associati a sindromi ansiose quali elevata irritabilità, tensione nervosa e disturbi del sonno. L'utilizzazione di questi preparati è di recente notevolmente aumentata proprio grazie agli studi a livello neurochimico e molecolare che hanno permesso di

evidenziare alcuni effetti, prima sconosciuti, della passiflora su precisi targets neurobiologici.

Meccanismo d'azione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che gli effetti degli estratti di passiflora incarnata sono mediati dall'azione sulla trasmissione GABAergica principalmente attraverso un'interazione col recettore GABA_A. Più in dettaglio poiché sia gli effetti *in vitro* sul recettore GABA_A che gli effetti ansiolitici e anticonvulsivanti ottenuti *in vivo* (ratto-topo) sono antagonizzati dal pretrattamento con 0,5-1 mg/kg di Flumazenil, un antagonista specifico del sito di legame delle benzodiazepine a livello del recettore GABA_A, questi dati neurochimici e comportamentali suggeriscono che una o più componenti dell'estratto di passiflora agisca da agonista sul sito di legame delle benzodiazepine a livello del recettore GABA_A potenziando l'azione inibitoria delle sinapsi GABAergiche (Fig. 7).

Recentemente si è ottenuta l'evidenza che la passiflora è attiva anche sui recettori MT1 della melatonina, ormone importante non solo nella normalizzazione del ritmo sonno/veglia, ma da recenti ricerche anche nel modulare la sintesi di fattori trofici, stimolare la neurogenesi, e più in generale potenziare i meccanismi di neuroplasticità e di neuroprotezione (Fig. 8).

Figura 7. La passiflora attiva il recettore GABA_A con un'azione antagonizzata dal flumazenil.

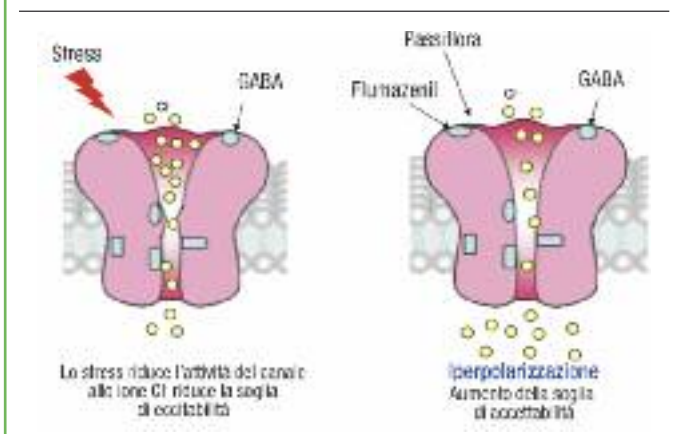
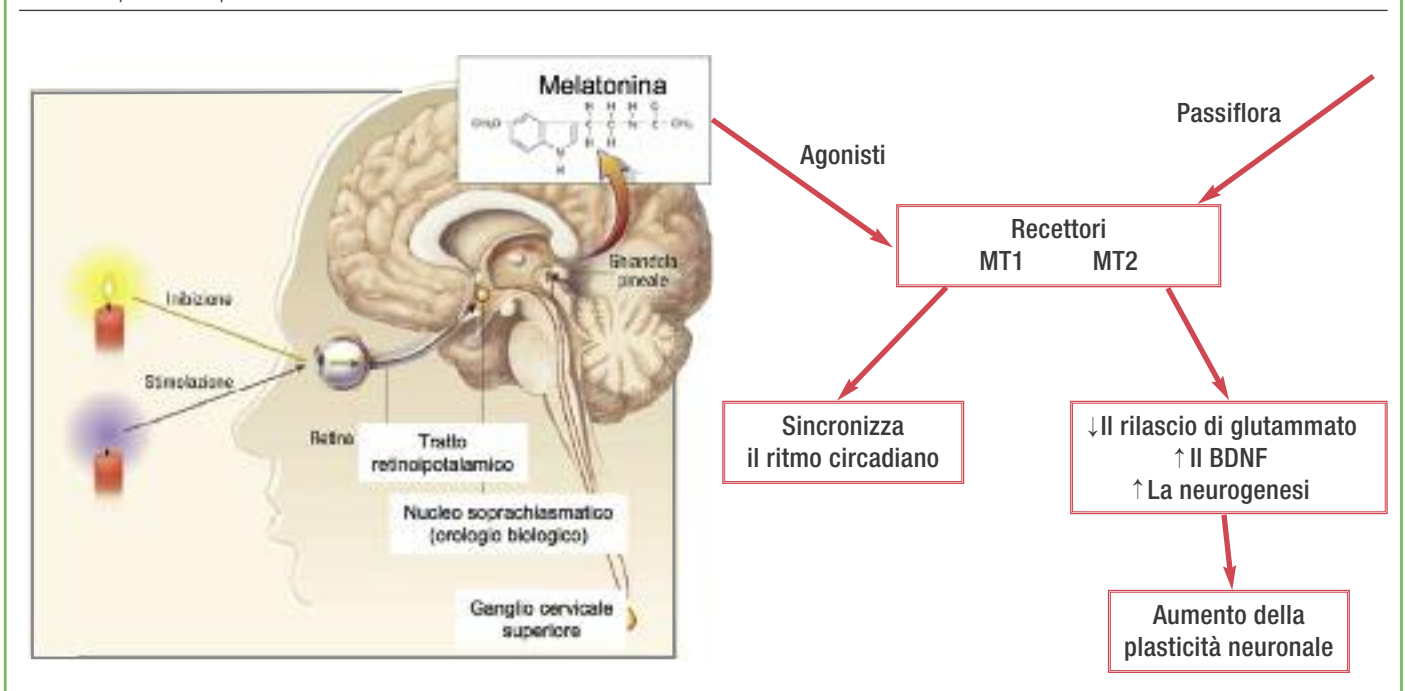


Figura 8. La passiflora, attivando i recettori MT1 della melatonina, contribuisce alla sincronizzazione del ritmo sonno/veglia, riduce la neurotossicità del glutammato e potenzia la plasticità neuronale.



Alla luce di queste evidenze, l'azione della passiflora sul sistema melatoninergico risulta avere una rilevante importanza nell'effetto antistress e ansiolitico esercitato dagli estratti di passiflora. In accordo con questa conclusione e con l'azione sui recettori della melatonina è stato di recente dimostrato un effetto modulatore sulla trasmissione glutammatergica (35).

Evidenze cliniche

Accanto a numerosi studi condotti su topi, alcuni trials clinici hanno dimostrato l'efficacia e sicurezza della passiflora nel trattamento dei disturbi d'ansia nell'uomo. In uno studio condotto su pazienti con disturbo d'ansia generalizzato, la passiflora ha dimostrato eguale efficacia a oxazepam 30 mg/die dopo 4 settimane di trattamento. Benché l'effetto ansiolitico della benzodiazepina fosse già evidente dopo i primi 4 giorni di somministrazione contro i 7 giorni della passiflora, l'uso di quest'ultima non si associava a deterioramento del funzionamento cognitivo e lavorativo come avveniva per i pazienti trattati con oxazepam (36). La passiflora ha anche dimostrato di ridurre i sintomi d'ansia preoperatori in 4 studi randomizzati e controllati con placebo o benzodiazepine senza riportare effetti collaterali significativi (14).

NEURAPAS FORTE

Negli ultimi 15-20 anni i moderni stili di vita hanno imposto, alla popolazione generale, livelli di stress molto elevati come mai successo in passato. Infatti un fenomeno così esteso, capace di coinvolgere milioni di soggetti, dai bambini e adolescenti fino agli adulti e ai vecchi, non ha precedenti nei passati decenni.

Gli elevati ritmi lavorativi, l'uso eccessivo, soprattutto notturno, del sistema informatico con la conseguente drastica riduzione delle ore totali di sonno, una troppo spesso non adeguata alimentazione, insieme all'elevato uso di sostanze, hanno portato troppe persone, soprattutto della fascia giovanile e degli anziani, ad avere eccessive sollecitazioni a livello del sistema nervoso centrale e periferico, con il conseguente sviluppo di ipersensibilità agli stimoli stressanti anche non elevati e una conseguente maggiore vulnerabilità ai disturbi mentali.

La moderna tecnologia, che ha permesso di studiare e capire alcune azioni o effetti prima totalmente sconosciuti, esercitati dalle molecole contenute in estratti vegetali, ha di recente consolidato la validità e l'efficacia di alcuni di questi composti già utilizzati da tempo in campo medico quale rimedio utile, in alternativa ai convenzionali psicofarmaci, nelle forme non gravi di ansia, de-

pressione, disturbi del sonno ed eccessiva sensibilità allo stress. Tra le molecole più utilizzate per migliorare la performance della sfera emozionale e cognitiva compaiono quelle contenute negli estratti di iperico, valeriana e passiflora che, come sopra già menzionato, sono capaci di interagire, in modo sinergico o complementare, con i circuiti neuronali cerebrali e spinali coinvolti nella modulazione delle funzioni emozionali, cognitive, affettive nonché nella regolazione del ritmo sonno/veglia e nella soglia al dolore.

Sulla base di queste evidenze sperimentali e cliniche nasce l'idea di combinare gli estratti delle tre piante sopracitate allo scopo di attivare, a livello molecolare, una sinergia tra tre differenti, ma complementari, meccanismi d'azione come quelli che in particolare mediano l'attività antistress (valeriana/iperico), antiansia (passiflora), antidepressiva (iperico) per ottenere un effetto più efficace, completo, rapido e duraturo. La combinazione sopracitata contenente: estratto secco di iperico (60 mg, titolazione di iperforina 2%); estratto di passiflora (32 mg); valeriana (28 mg) ha dato origine al prodotto "NEURAPAS FORTE" indicato per il trattamento delle depressioni non gravi, dei disturbi del sonno, dell'elevato stress mentale, dell'ansia non grave (Fig. 9).

L'associazione di iperico e passiflora ha inoltre dimostrato, sia *in vitro* sia *in vivo*, di inibire efficacemente la ricaptazione della SE a livello del neurone presinaptico già a bassi dosaggi, attraverso un effetto sinergico. In un primo esperimento, effettuato su sinaptosomi di ratto incubati con iperico a diverso contenuto di iperforina (1,1% e 2,7%), si dimostrava come l'inibizione della ricaptazione di SE fosse proporzionale al contenuto di iperforina. Quando tuttavia la passiflora, che da sola non esercitava alcun

Figura 9. Azioni sinergiche e complementari tra iperico, valeriana e passiflora.

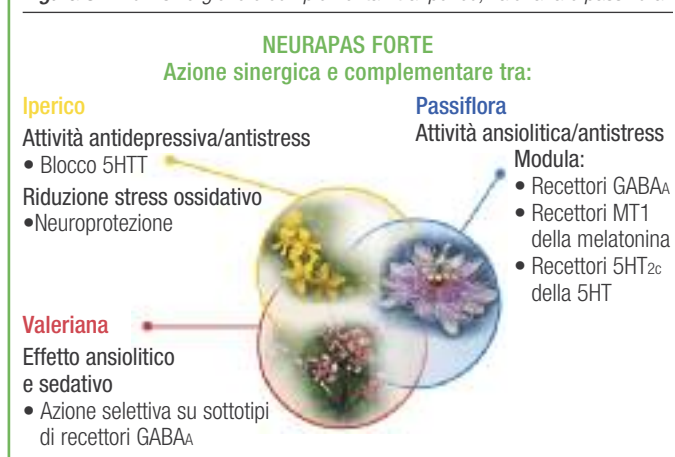
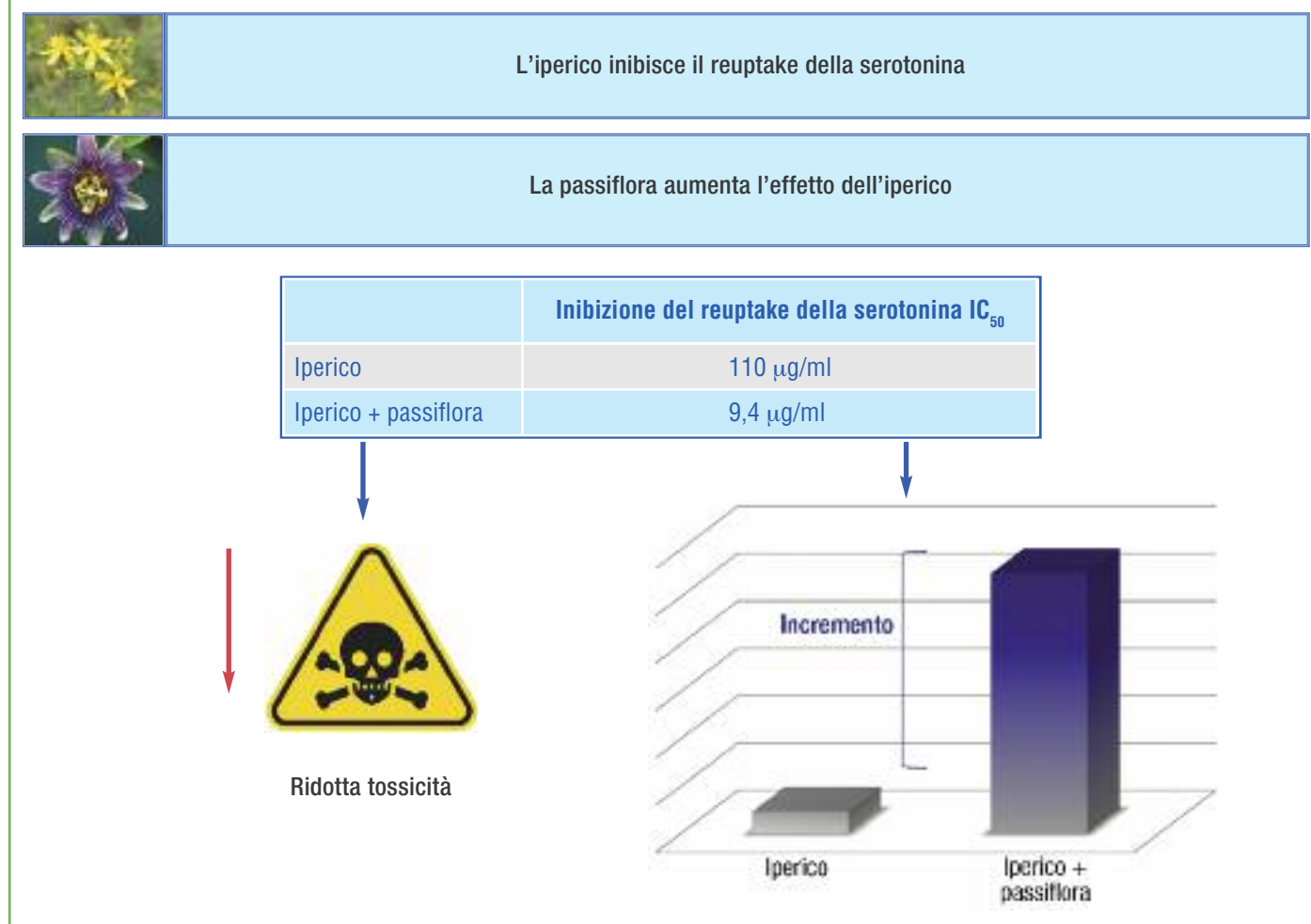


Figura 10. La passiflora potenzia l'effetto inibitorio dell'iperico sul trasportatore della serotonina, ciò permette di ridurre la concentrazione di iperico e quindi la sua tossicità.



effetto sulla ricaptazione della serotonina, veniva associata a iperico a basso contenuto di iperforina, l'associazione produceva lo stesso effetto dell'iperico ad alto contenuto di iperforina nella ricaptazione della serotonina. L'effetto sinergico evidenziato permette di ridurre al minimo i dosaggi e la tossicità dell'iperico, incrementandone allo stesso tempo significativamente la tollerabilità, senza ridurre l'efficacia (Fig. 10) (37). In un secondo esperimento condotto su topi, la combinazione iperico (90 mg/kg) e passiflora (45 mg/kg) riduceva il tempo di immobilità al Forced Swimming Test, ben noto modello preclinico di depressione, in misura maggiore di iperico ad alte dosi (180 e 360 mg/kg) e a imipramina (30 mg/kg), dimostrandone così l'efficacia *in vivo* (37).

In uno studio condotto su volontari sani sottoposti a EEG a seguito di somministrazione di Neurapas Forte si notava un pattern elettroencefalografico ascrivibile a condizione di rilassamento, molto simile a quanto osservato in precedenza con fluoxetina (38). È interessante osservare come, in precedenti studi, iperico, passiflora e valeriana avessero indotto modifiche all'EEG solo a seguito di assunzione di dosaggi elevati. Questi dati costituiscono un'ulteriore evidenza dell'effetto sinergico derivato dalla suddetta combinazione che conferisce all'iperico più elevata efficacia a fronte di una ridotta possibilità di effetti negativi. In accordo con questa affermazione nell'unico studio clinico finora condotto: 67 pazienti con almeno depressione lieve, trattati con Neurapas Forte o placebo, 6 settimane di trattamento sono state sufficienti, nei pazienti trat-

tati con Neurapas Forte, ad evidenziare una riduzione da 12,6 a 6,8 del punteggio della scala di Hamilton. Al contrario nessun effetto è stato osservato nei pazienti trattati con placebo (39).

Conclusioni

Negli ultimi vent'anni le più avanzate ricerche di neurobiologia sperimentale e clinica hanno dimostrato, in modo inequivocabile, che il cervello è un organo estremamente dinamico non solo a livello funzionale ma anche e soprattutto a livello morfologico. Questi dati, insieme all'evidenza che i nostri geni sono entità altrettanto dinamiche la cui funzione è sensibilissima agli input ambientali, hanno permesso di capire quanto gli stili di vita, dal concepimento fino alla senescenza, siano cruciali per garantire, attraverso le proprietà "plastiche" dei neuroni, la migliore performance del nostro cervello.

Queste ricerche hanno suggerito come una corretta alimentazione sia elemento cruciale per garantire la migliore performance cerebrale fin dalla vita intrauterina. Queste evidenze scientifiche, nell'ultimo decennio, hanno dato un notevole input allo sviluppo della nutraceutica in quanto grazie alle più avanzate tecnologie si è potuto dimostrare che molte molecole contenute nei vegetali

erano in grado di interagire selettivamente con specifici bersagli (recettori, trasportatori, enzimi, etc.) che svolgono un ruolo cruciale nel modulare la funzione dei neuroni.

In questo lavoro vengono riportate le più recenti evidenze scientifiche sui meccanismi d'azione dell'iperico, della valeriana e della passiflora, tre composti vegetali noti da tempo per avere un'efficacia nella prevenzione e terapia dei non gravi disturbi d'ansia, del sonno e del tono dell'umore, e più in generale del precoce decadimento cognitivo, emozionale, affettivo spesso associato alla senescenza.

Di grande interesse sperimentale e clinico è l'evidenza che la combinazione degli estratti di iperico, valeriana e passiflora si traduce in un'efficacissima sinergia d'azione tra i principi attivi in essi contenuti che a livello clinico permette di ottenere una migliore efficacia del prodotto a fronte di una marcata riduzione soprattutto della tossicità dell'iperico. Tale combinazione riesce a essere adeguatamente efficace nel trattamento dei disturbi depressivi e d'ansia, pur mantenendo un ottimo profilo di tollerabilità e senza essere gravata dallo stigma percepito da molti pazienti che si accingono a cominciare una cura con i farmaci psicotropi di sintesi chimica.

Bibliografia

1. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Beekman AT, Deeg DJ, Braam AW, Smit JH, Van Tilburg W. Consequences of major and minor depression in later life: a study of disability, well-being and service utilization. *Psychol Med* 1997;27(6):1397-409.
3. Olfson M, Broadhead WE, Weissman MM et al. Subthreshold psychiatric symptoms in a primary care group practice. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:880-886.
4. Hirschfeld RMA. The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3(6):244-254.
5. Oxman TE, Barrett JE, Barrett J, Gerber P. Symptomatology of late-life minor depression among primary care patients. *Psychosomatics* 1990;31(2):174-180.
6. Cuijpers P, De Graaf R, Van Dorsselaer S. Minor depression: risk profiles, functional disability, health care use and risk of developing major depression. *J Affect Disord* 2004;79:71-79.
7. Porges EC, Woods AJ, Edden RA et al. Frontal gamma-aminobutyric acid concentrations are associated with cognitive performance in older. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017;2(1):38-44.
8. Kamal RM, van Noorden MS, Franzek E, Dijkstra BA, Loonen AJ, De Jong CA. The neurobiological mechanisms of Gamma-Hydroxybutyrate dependence and withdrawal and their clinical relevance: A review. *Neuropsychobiology* 2016;73(2):65-80.
9. Somogyi J, Llewellyn-Smith IJ. Patterns of colocalization of GABA, glutamate and glycine immunoreactivities in terminals that synapse on dendrites of noradrenergic neurons in rat locus coeruleus. *Eur J Neurosci* 2001;14(2):219-228.
10. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are there yet? *Behav Brain Res* 2018;341:79-90.
11. Nunes PV, Suemoto CK, Leite REP et al. Factors associated with brain volume in major depression in older adults without dementia: results from a large autopsy study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018;33(1):14-20.
12. Sheldrick A, Camara S, Ilieva M, Riederer P, Michel TM. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin 3 (NT3) levels in post-mortem brain tissue from patients with depression compared to healthy individuals - a proof of concept study. *Eur Psychiatry* 2017;46:65-71.
13. Arnone D. Functional MRI findings, pharmacological treatment in major depression and clinical response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;S0278-5846(18)30128-3.

14. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytother Res* 2018;32(7):1147-1162.
15. Yeung KS, Hernandez M, Mao JJ, Haviland I, Gubili J Herbal medicine for depression and anxiety: a systematic review with assessment of potential psychoneurooncologic relevance. *Phytother Res* 2018;32(5):865-891.
16. Pitt J & Leung Y. Cognitive effects of nutraceuticals. Nutraceuticals, efficacy, safety and cognition. *Academic press* 2016;pp.29-48.
17. Kasper S, Caraci F, Forti B, Drago F, Aguglia E. Efficacy and tolerability of Hypericum extract for the treatment of mild to moderate depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20(11):747-765.
18. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ et al. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res* 2014;28(5):643-655.
19. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21(12):841-860.
20. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2017;210:211-221.
21. Apaydin EA, Maher AR, Shanman R et al. Systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Syst Rev* 2016;5(1):148.
22. Röder C, Schaefer M, Leucht S. Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St. John's wort. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004;72:330-343.
23. Szegedi A, Kohlen R, Dienel A, Kieser M. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 2005;330(7490):503.
24. Whitten DL, Myers SP, Hawrelak JA. 2006. The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of prospective clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 62:512-526.
25. Benke D, Barberis A, Kopp S et al. GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology* 2009;56(1):174-181.
26. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine* 2010;17(8-9):674-678.
27. Mineo L, Concerto C, Patel D et al. Valeriana officinalis Root Extract Modulates Cortical Excitatory Circuits in Humans. *Neuropsychobiology* 2017;75(1):46-51.
28. de Oliveria DM, Barreto G, De Andrade DV et al. Cytoprotective effect of Valeriana officinalis extract on an in vitro experimental model of Parkinson disease. *Neurochem Res* 2009;34:215-220.
29. Yoo DY, Jung HY, Nam SM et al. Valeriana officinalis extracts ameliorate neuronal damage by suppressing lipid peroxidation in the gerbil hippocampus following transient cerebral ischemia. *J Med Food* 2015;18:642-647.
30. Müller LG, Salles LA, Stein AC. Antidepressant-like effect of Valeriana glechomifolia Meyer (Valerianaceae) in mice. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:101-109.
31. Caudal D, Guinobert I, Lafoux A et al. Skeletal muscle relaxant effect of a standardized extract of Valeriana officinalis L. after acute administration in mice. *J Tradit Complement Med* 2017;8(2):335-340.
32. Nunes A, Sousa M. Use of valerian in anxiety and sleep disorders: what is the best evidence?. *Acta Med Port* 2011;24(Suppl. 4):961-966.
33. Taavoni S, Ekbatani N, Kashaniyan M, Haghani H. Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Menopause* 2011;18(9):951-955.
34. Meier S, Haschke M, Zahner C et al. Effects of a fixed herbal drug combination (Ze 185) to an experimental acute stress setting in healthy men - An explorative randomized placebo-controlled double-blind study. *Phytomedicine* 2018;39:85-92.
35. Del Valle-Mojica LM, Cordero-Hernández JM, González-Medina G et al. Aqueous and ethanolic valeriana officinalis extracts change the binding of ligands to glutamate receptors. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:891819.
36. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M et al. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(5):363-367.
37. Fiebich BL, Knörle R, Appel K, Kammler T, Weiss G. Pharmacological studies in an herbal drug combination of St. John's Wort (Hypericum perforatum) and passion flower (Passiflora incarnata): in vitro and in vivo evidence of synergy between Hypericum and Passiflora in antidepressant pharmacological models. *Fittoterapia* 2011;82(3):474-480.
38. Dimpfel W, Koch K, Weiss G. Early effect of NEURAPAS® balance on current source density (CSD) of human EEG. *BMC Psychiatry* 2011;11:123.
39. Urlea-Schon I, Wartenberg Demand A, McGregor G. Efficacy of a triple herbal preparation in mild depressive disorders: results of a randomised placebo-controlled trial. *Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2003;8: 551-552.

