UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.mo Prof. Marco Racchi

LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN FARMACIA

Lavandula angustifolia nel trattamento del disturbo d'ansia:
nuove acquisizioni

Relatore: Prof. Francesco Bracco

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di
Giulia Martina Nobile

Anno Accademico 2023/2024

Indice

Introduzione....1
LAVANDA: scheda monografica....2
Composti chimici in *Lavandula angustifolia* Mill....5
L'ANSIA....8
FARMACOLOGIA della lavanda....15
Studi clinici, vie di somministrazione....24
Inalazione....26
Bagno....28
Via cutanea....29
Applicazione topica e somministrazione transdermica....29
Massaggio....30
Via orale....32
Fiore e sommità fiorite per via orale....32
Olio essenziale per via orale - Silexan....34
Reazioni allergiche e tossicità....36
Conclusioni....38
Bibliografia....39

Introduzione

La lavanda è una pianta originaria della zona mediterranea, alla quale sono riconosciuti fin dall'antichità effetti rilassanti e sedativi. Viene dunque comunemente utilizzata per migliorare la qualità del sonno e ridurne il tempo di latenza, e recenti sviluppi ne hanno evidenziato effetti ansiolitici.

In questo scritto vorrei fornire un inquadramento completo della lavanda in relazione al disturbo dell'ansia, evidenziare tutte le domande che possono sorgere in merito all'argomento e poi cercare di rispondervi utilizzando fonti appropriate.

L'elaborato si focalizzerà su *Lavandula Angustifolia* Mill., una delle specie più diffuse sul nostro territorio e fra le più utilizzate nei prodotti presenti in commercio.

L'analisi partirà da un'analisi dal punto di vista botanico, con un excursus sul disturbo dell'ansia per poter poi meglio comprendere la farmacodinamica degli attivi contenuti nella lavanda. Infine l'ultimo capitolo rifletterà sugli usi tradizionali della lavanda.

LAVANDA: scheda monografica

Lavandula L. è un genere di piante spermatofite dicotiledoni appartenenti alla famiglia delle Lamiaceae, tribù Lavanduleae, di piccole dimensioni e dalla tipica infiorescenza a spiga. Si presenta come cespuglio o erba perenne.

Il nome forse riferisce all'uso che se ne faceva per profumare l'acqua per lavarsi (dal latino *lavandum*, che dev'essere lavato) [Dizionario Treccani].

La famiglia delle Lamiaceae è suddivisa in 7 sottofamiglie, inclusa la sottofamiglia *Nepetoidae* che include la lavanda. La tassonomia del genere *Lavandula* identifica più di 39 specie e 79 taxa e ibridi intraspecifici, e comporta la classificazione in tre sottogeneri (*Fabricia*, *Sabaudia* e *Lavandula*).

Questa famiglia è generalmente caratterizzata da piante con fusti quadrangolari con foglie semplici opposte e spesso decussate.

I fiori sono piccoli e riuniti in spighe più o meno allungate e di diverse forme (ovale, triangolare, trapezoidale) a seconda della specie, disposti su un asse principale e su almeno due assi secondari. Anche il profumo varia a seconda della specie, sia per l'intensità che per la caratterizzazione: da dolce e aromatico a canforato. I fiori sono di colore blu e viola, anche se alcune varietà sono a fiore bianco o rosa. La fioritura avviene, a seconda delle specie da marzo a giugno o da giugno a settembre.

Il genere *Lavandula* è diffuso nell'area mediterranea ove le specie *Lavandula latifolia* Mill. (spigone) e *Lavandula angustifolia* Medik. (lavanda vera o spigo) sono presenti nella macchia mediterranea bassa e nella gariga. La prima si sviluppa fino a circa 1000 m di altitudine mentre la seconda può raggiungere i 1.800 m/s.l.m..

L'altezza può andare da 30 cm ad es. per *Lavandula angustifolia* fino ai 1,20 m per *Lavandula x intermedia* Emeric ex Loisel. (che è detta *lavandin*).

Sono coltivate sia a livello domestico a scopo ornamentale e per essiccarne i fiori, sia a livello commerciale per l'estrazione degli oli essenziali. Questi oli essenziali sono largamente usati in profumeria, cosmetica, lavorazione del cibo e aromaterapia. I paesi principali produttori di lavanda

sono Bulgaria, Francia, Cina, Spagna e Marocco, mentre la Francia è la principale produttrice di *lavandin* [Heral 2021], che è il fiore simbolo della Provenza, regione nel sud est della Francia.

La droga è costituita dai fiori, dalle sommità fiorita e dall'olio essenziale.

Le specie più coltivate includono *Lavandula angustifolia*, *Lavandula latifolia*, *Lavandula lanata* Boiss., *Lavandula stoechas* L. e *Lavandula* × *intermedia* (un ibrido sterile di *L. angustifolia* e *L. latifolia*) [Yoo 2023, Heral 2021].

Nella flora italiana sono spontaneamente presenti queste specie [Portale della Flora d'Italia]:

- *Lavandula angustifolia* Mill.
- *Lavandula austroapennina* N.G.Passal., Tundis & Upson
- *Lavandula dentata* L.
- *Lavandula latifolia* Medik.
- *Lavandula multifida* L.
- *Lavandula stoechas* L. subsp. *stoechas*

Lavandula dentata non è una autoctona italiana ma è una specie subtropicale originaria del bacino occidentale del Mediterraneo (Spagna, Tunisia, Marocco) della Penisola Arabica e dell'Africa orientale.

La disciplina dell'uso della lavanda e suoi estratti è frammentato, come per tutti gli estratti botanici; paletti ben definiti vengono posti solo quando si entra nell'ambito del farmaco.

In **Farmacopea Italiana** troviamo *Lavandula angustifolia* (sinonimo: *Lavandula officinalis* var. delphinensis (Jord. ex Billot) Rouy.) e *Lavandula officinalis* Chaix, tassonomicamente largamente coincidenti e comunque entrambe soggette ad un uso tradizionale comprovato di più di 30 anni, di cui almeno 15 in UE, sia in riferimento alla la sommità fiorita, che ai fiori, che all'olio essenziale (OE).

Nella **Farmacopea Europea** [European Phamacopoeia 11.3], sono citate *Lavandula angustifolia* (sempre con sinonimo *Lavandula officinalis*) e *Lavandula latifolia*. *Lavandula* × *intermedia* Emeric ex Loisel è citata come impurità di *L. angustifolia.*

Altre fonti legislative fanno ancora riferimento ad altre specie.

Il **decreto** ministeriale **224 del 10 agosto 2018** del Ministero della Salute, "Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali" è la più recente fonte che va nel verso di fornire una disciplina unitaria ed esaustiva degli integratori alimentari, soprattutto l'uso in questi di

“sostanze e preparati vegetali”, recependo ed armonizzando le novità introdotte dal 2012 alla data di emanazione del decreto.

Nel suo **allegato 1** sono elencate le piante il cui impiego è ammesso nella produzione di integratori. In riferimento alla lavanda, l’allegato in questione dettaglia le specie del genere *Lavandula* il cui utilizzo è ammesso: *Lavandula angustifolia* Mill., *Lavandula angustifolia* subsp. *Angustifolia (anche detta Lavandula vera DC.), Lavandula heterophylla*, *Lavandula intermedia* Emeric ex Loisel, *Lavandula latifolia* Medik, *Lavandula stoechas* L.

Il DM 224/2018 fa esplicitamente riferimento e tiene conto anche della **lista Belfrit**, che i promotori definirono come “prima tappa di un progetto concordato per pervenire ad una disciplina comune sull’impiego di piante e derivati nel settore degli integratori alimentari, nell’ottica di promuovere anche l’armonizzazione della materia a livello europeo”.

Questa iniziativa non ha avuto l’ampiezza di adesioni che si aspettavano i promotori stessi, e al momento gli Stati aderenti sono solo Belgio, Francia ed Italia, e quindi solo da questi è stata recepita nella legislazione nazionale. Nonostante la limitata applicazione, questo progetto ha il merito di aver creato una lista condivisa di piante, che è stata recepita dai Paesi aderenti, seppur non si possa negare che nella pratica questo non dia grande garanzia al consumatore medio, dato che questi vincoli possono appunto venir superati tramite la procedura di mutuo riconoscimento.

Le specie citate nella **lista Belfrit** sono tutte quelle dell’allegato 1 del DM 224/2018 tranne *L. heterophylla* (non citata), *L. officinalis* Chaix, che non viene riportata.

Il DM 224/2018 elenca fra i suoi obiettivi l’adozione di “una nuova lista unica di piante ammesse all'impiego negli integratori come fonte di sostanze e preparati vegetali, predisposta sulla base dei dati e delle evidenze scientifiche disponibili”. Fra i dati a cui si fa riferimento rientrano a pieno titolo i pareri rilasciati dal **Comitato dell'EMEA per i medicinali a base di erbe** (HPMC), che si è espresso sia a proposito dell’olio essenziale che del fiore della *Lavandula angustifolia* Miller (nella “scheda generale” sul sito è riportata anche *L. officinalis* Chaix).

Le valutazioni fatte dall’HPMC, sia proposito di sicurezza che di efficacia per certe indicazioni d’uso, sono vincolanti per i Paesi Membri, i quali non possono richiedere alle ditte produttrici

informazioni addizionali sulla sicurezza o sull'uso tradizionale per prodotti contenenti la sostanza, se questi profili sono già stati valutati dal Comitato stesso.

A livello pratico, tuttavia, al consumatore italiano non è garantito che in un prodotto a base di lavanda presente sul mercato italiano siano contenute solo le specie presenti nelle fonti legislative in vigore in Italia, poiché anche per i c.d. *prodotti botanici* vige il principio di mutuo riconoscimento (possiamo definire prodotto botanico una pianta o parte di una pianta utilizzata per le sue proprietà medicinali o terapeutiche, il suo sapore o il suo odore), come ricordato nel considerato 16 della direttiva 2001/83/CE. Da questo consegue che, perché un prodotto possa essere immesso sul mercato italiano, è sufficiente un certificato che attesti il rispetto dei requisiti del paese comunitario da cui viene importato il prodotto, anche se in questo è stato importato da un Paese terzo. Anche il **decreto legislativo 75/2018**, Testo unico in materia di coltivazione, raccolta e prima trasformazione delle piante officinali, non dà indicazioni su come affrontare questo problema.

Questa falla normativa è dovuta alla difficoltà di raggiungere un accordo, a livello comunitario, su come disciplinare gli estratti di piante ed il loro uso in integratori. La difficoltà nel raggiungere l'accordo deriva dalla varietà di inquadramenti giuridici sviluppati dai singoli Paesi in materia di uso ed ammissibilità di piante e loro estratti. Questa variabilità deriva probabilmente dalla storia d'uso della singola pianta nel singolo stato, con autorizzazioni all'uso di prodotti botanici con radici nella tradizione d'uso più che nelle evidenze scientifiche.

Questa interpretazione è corroborata dal fatto che gli unici **botanical claims** al momento utilizzabili su prodotti botanici sono quelli che erano utilizzati su prodotti in commercio da prima del 2007, mentre non è ancora stato approvato alcun *claim salutistico* per alcun prodotto botanico in base al regolamento europeo 1924/2006, relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari, attuato dal regolamento europeo 353/2008.

Composti chimici in *Lavandula angustifolia* Mill.

Il caratteristico odore della lavanda e la sua attività biologica, così come conosciuta oggi, sono determinate principalmente dai suoi costituenti volatili [Heral 2021]. Analizzando i costituenti (volatili e non) si individuano più di 500 metaboliti differenti nelle specie del genere *Lavandula*.

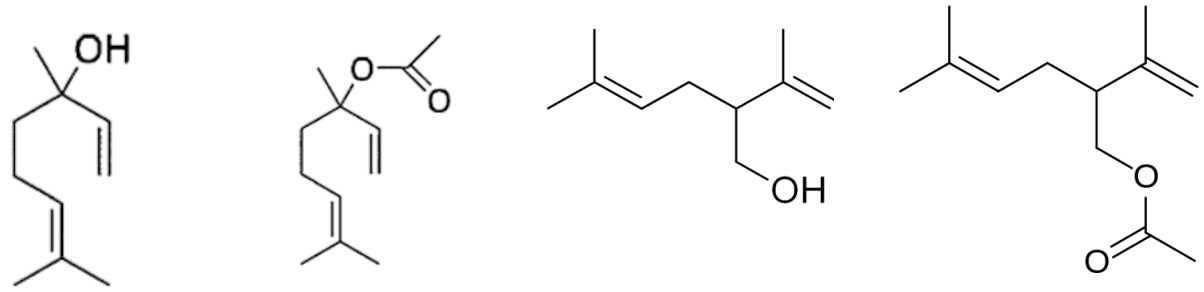
I composti contenuti sono chimicamente classificati come idrocarburi comprendendo monoterpeni, alcoli monoterpenici, monoterpeni acetati, fenilpropanoidi e sesquiterpenoidi, che derivano da diverse vie biochimiche [Aprotosoaie 2017, Yoo 2023].

Le quantità e proporzioni di questi composti dipendono dalla pianta analizzata, dalla varietà, dalla parte raccolta, dalla sua origine, dal clima, dal suolo, dal periodo di conservazione, dalle modalità di preparazione, dal metodo di estrazione [Da Porto 2008] ed altri fattori [Yoo 2023].

Bisogna tuttavia tenere conto che la maggior parte degli studi scientifici e dei prodotti in commercio fa riferimento alla specie *L. angustifolia*, e che gli studi finora effettuati riscontrano una maggiore attività biologica nei due composti presenti in maggiore quantità: linalolo e linalile acetato, che avrebbero effetti calmanti, sedativi, con proprietà ansiolitiche, analgesiche e antiinfiammatorie [Koulivand 2013].

L'OE di lavanda contiene principalmente: linalolo, linalile acetato (o acetato di linalile), geranile acetato, lavandulile acetato, β-cariofillene, trans-β-ocimene, oltre a 1,8-cineolo, terpinen-4-olo e canfora [López 2017, Yoo 2023]. Di questi, solo i primi due è certo che abbiano azione biologica.

Tabella 1: Struttura dei principali composti chimici individuati in L. angustifolia



Linalolo	Linalile acetato	Lavandulolo	Lavandulile acetato

Queste molecole si trovano anche in altri oli essenziali diversi dalla lavanda, come nel caso del bergamotto o dello ylang-ylang (*Cananga odorata* (Lam.) Hook.f. et Thomson) che contengono alte quantità di linalolo [Fung 2021]. Anche le qualità ansiolitiche di oli essenziali derivati da piante originarie della foresta amazzonica (*Aniba rosodora* Ducke, *Aniba parviflora* (Meisn.) Mez e

Aeollanthus suaveolens Mart. ex Spreng.) sarebbero riconducibili alle alte percentuali di linalolo in esse contenute [Dos Santos 2012].

La combinazione di più composti chimici potrebbe interagire con diverse vie di neurotrasmissione, dando come risultato diversi effetti terapeutici [Fung 2021].

Nonostante la maggior parte degli studi che trattano l'olio essenziale lo considerino come "entità" a sé stante, lo studio dell'olio essenziale frazionato rivela le caratteristiche diverse delle varie frazioni: la componente pesante (linalile acetato, lavandulile acetato, trans-cariofillene, ecc.) avrebbe la funzione di riduzione del tempo di latenza del sonno, mentre la frazione leggera (linalolo e trans-β-ocimene) aumenterebbe la qualità del sonno [Xu 2023].

L’ANSIA

L’**ansia** si manifesta come uno stato d’umore indirizzato al futuro che consiste in un complesso sistema di risposte cognitive, affettive, fisiologiche e comportamentali associato alla preparazione a possibili futuri eventi o circostanze percepiti come pericolosi [Chand 2024]. A livello fisico si manifesta con risposte autonomiche (aumento pressione sanguigna e battito), endocrine (rilascio di ormoni), comportamentali (*freezing*) o alterazioni nella sensibilità al dolore. È uno stato patologico differenziato ma con punti in comune sia con il **disturbo della paura** (uno stato neurofisiologico di allarme caratterizzato da una risposta “fight or flight” ad una valutazione di pericolo presente o imminente, reale o percepita), sia con i **disturbi depressivi** [Craske 2009]. I tre rappresentano le diverse risposte che il corpo può produrre quando si confronta con un pericolo o una minaccia.

I disturbi d’ansia sono fra i più diffusi disturbi mentali, ed includono disturbo d’ansia generalizzato (GAD), attacchi di panico (con o senza agorafobia), disturbo d’ansia da separazione, fobie specifiche e disturbo d’ansia sociale.

Oltre a causare problemi di salute secondari poiché è fra i disturbi mentali più invalidanti [Yoo, 2023], i disturbi d’ansia sono spesso presenti in comorbidità con altri disturbi psichiatrici [Dold 2022], come un diverso disturbo d’ansia o depressione maggiore, il che rende il trattamento del paziente più complesso [Kessler 2005].

Inoltre, i distretti cerebrali maggiormente coinvolti nella gestione dell’ansia sono strettamente coinvolti anche nella gestione del dolore e nella gestione del ritmo sonno-veglia, in un feedback negativo che può andare a peggiorare la qualità di vita del paziente che soffre di ansia.

In tutti quei casi in cui un soggetto ansioso vada incontro a stimoli dolorifici, siano cronici o saltuari, può beneficiare di una riduzione del livello di ansia, riduzione che porterebbe ad una minore attivazione dell’ippocampo, distretto coinvolto nella gestione e percezione del dolore. Questo può portare beneficio ad un ampio spettro di soggetti: possono questi essere pazienti che devono sottoporsi a interventi di un dentista [Alkanan 2023] o ad una litotrissia extracorporea ad onde d'urto (una procedura utilizzata per trattare la calcolosi urinaria, eliminando calcoli renali di diametro inferiore a 2 cm) [Law 2023], artroplastica del bacino [Chelly 2023] fino a pazienti malati di cancro [Ahn 2024]. Alcuni studi suggeriscono che un’adeguata preparazione pre-operatoria può

ridurre anche il dolore percepito se si riesce a “disattivare” o comunque ridurre l’attività dell’ippocampo [Ploghaus 2001].

Similmente, il trattamento dell’ansia può aiutare il soggetto che soffra d’insonnia. È ormai provato che le problematiche d’ansia possano causare insonnia [Seifritz 2019] ed è altamente probabile che l’insonnia possa causare ansia [Cox 2016], in un circolo vizioso forse dovuto al fatto che sono regolate anche da alcuni distretti cerebrali in comune, come l’asse HPA o i neurotrasmettitori monoamminici [Walker 2020].

Nel soggetto che soffre di disturbo d’ansia si possono osservare cambiamenti a livello di sistema nervoso (up regolazione di neurotrasmettitori che stimolano il sistema simpatico come adrenalina e noradrenalina e down-regolazione di quelli che lo inibirebbero) con prevalenza del tono simpatico e dunque effetti su sistema cardiocircolatorio (aumento pressione arteriosa, aumento frequenza cardiaca), sistema respiratorio (aumento della frequenza respiratoria che può portare a stordimento, confusione, visione annebbiata), sistema gastrointestinale (nausea e costipazione) e inoltre possibile xerostomia, insonnia, depressione correlata ad ansia, e problematiche legate all’apparato genitourinario.

Per quanto riguarda l’aspetto fisiopatologico della questione, solo negli ultimi decenni lo studio delle funzioni emotive ha ricevuto lo stesso approccio scientifico che fino a mezzo secolo fa era riservato alle funzioni cognitive (es memoria e percezione), che era più intuitivo pensare come basate in meccanismi con un’origine fisica e meccanica.

In quegli anni, la creazione nel cervello delle emozioni, tra cui paura ed ansia, era spiegata con il **concetto di sistema limbico**. L’approccio d’inizio secolo non teneva conto del substrato oggettivo e fisico delle emozioni, ovvero i processi chimici e fisici che avvengono a livello del sistema nervoso in presenza di emozioni, usando concetti fumosi come “stati emotivi” o “tono edonico” [LeDoux 2000].

Il concetto di sistema limbico è abbastanza fumoso, ed è questa sua fumosità definitoria che ha permesso al concetto di continuare ad esistere negli anni nella coscienza comune, nonostante le

numerose confutazioni e la sua incapacità di spiegare i meccanismi del sistema nervoso, se non *ex post* [LeDoux 2000]. “Sistema limbico” è un’espressione creata a fine XVIII secolo da Paul Broca per definire l’aggregato di strutture del cervello generalmente situate a lato del talamo, sotto la corteccia cerebrale e sopra il tronco encefalico [Pessoa 2015].

Ai tempi di Broca si pensava che il sistema limbico fosse l’unico distretto coinvolto nella regolazione delle emozioni. Questa teoria era giustificata da un approccio basato sull’evoluzione. Gli anatomisti comparativi sostenevano che gli aspetti più risalenti nel tempo a livello evolutivo, come emozioni e comportamenti, fossero gestiti da quelle strutture che vengono ricondotte al sistema limbico, le quali sono riscontrabili anche in specie meno evolute. Di contro, le funzioni più evolute che sono appannaggio di mammiferi, come pensiero, ragionamento, memoria e *problem solving*, sarebbero state gestite nel tessuto neocorticale del cervello, tessuto che si pensava fosse presente solo nei mammiferi ed in maggior quantità negli umani e nei primati.

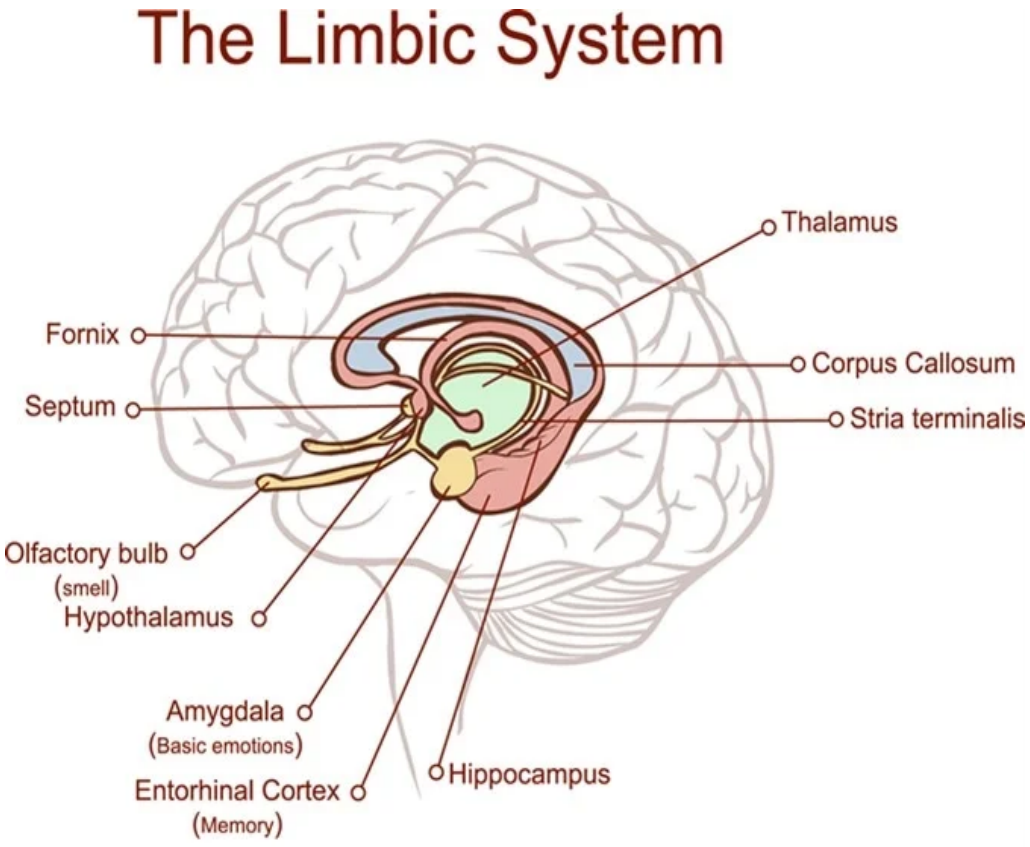


Fig. 1: Rappresentazione schematica di quei distretti originariamente definiti da Boca come facenti parte del "sistema limbico". Si può notare la vicinanza anatomica fra bulbo olfattivo e amigdala. Fonte: Shutterstock

Oggi sappiamo che la regolazione delle emozioni è gestita anche da altri distretti, e di contro il sistema limbico è coinvolto anche nella gestione di vari processi legati alla conoscenza, fra cui memoria spaziale, apprendimento, motivazione, elaborazione emotiva ed elaborazione sociale [Hariri 2000]. Questo distretto si pensa sia influenzato da tutti gli stimoli sensori, compreso quelli olfattivi [Fung 2021].

Le strutture cerebrali che maggiormente sono coinvolte nella gestione dell'ansia sono **l'amigdala**, **l'ippocampo**, il **bulbo olfattivo** [Torrico 2023] e la **corteccia prefrontale**.

In particolare, l'**amigdala** è ormai certo svolga un ruolo centrale nella gestione delle emozioni nei mammiferi [Zald 1997]. L'amigdala integra le informazione dagli input sensoriali corticali e talamici per creare output comportamentali relativi a paura ed ansia [Babaev 2018], regolando l'area corticale a cui afferisce. Gli scienziati sono sicuri che l'amigdala agisca da modulatore delle informazioni, mentre è probabile che il ruolo di deposito delle informazioni sia assolto da altri distretti, come l'area corticale. L'amigdala è coinvolta anche nel riconoscimento in soggetti terzi di espressioni di paura (oltre che di espressioni di rabbia), sia che lo stimolo da processare arrivi per via visiva [Morris 1996, LeDoux 2000] o per via uditiva [Scott 1997].

Le strutture di amigdala ed ippocampo sono connesse alle regioni della corteccia prefrontale, e si pensa che anormali attivazioni prefrontali (dovute a fattori genetici o esperienziali o ad una combinazione di entrambi) potrebbero essere invertite con interventi psicologici o farmacologici. Pazienti con disturbo d'ansia mostrano elevata attività dell'amigdala in risposta a stimoli ansiogeni [Chand 2024].

Gli stimoli olfattivi parrebbero avere un maggiore impatto emotivo degli stimoli visivi o somatosensoriali, anche se il meccanismo non è ancora chiaro dato che il funzionamento del sistema olfattivo non è ancora compreso nella sua interezza [Shipley 1996]. Ad esempio odori piacevoli causerebbero rilassamento tramite modulazione del ciclo adenosina monofosfato, che è responsabile per la sedazione ed il rilassamento [Sharifi 2017]. La correlazione potrebbe essere spiegata dalla vicinanza anatomica fra i due distretti: la corteccia olfattiva primaria è contigua alla porzione anteriore dell'amigdala, e comunica direttamente con l'amigdala, oltre che con altre porzioni della corteccia [Carmichael 1994]. Inoltre, l'olfatto è l'unica modalità sensoriale eterocettiva che vede proiezioni bidirezionali fra l'amigdala e la corteccia sensoriale primaria. Da

questo deriverebbe che, poiché l'amigdala è centro di modulazione delle emozioni, anche gli stimoli olfattivi giocano un ruolo nell'elaborazione emotiva [Zald 1997].

La correlazione fra amigdala ed ansia è provata anche a livello di neurotrasmettitori. I circuiti di regolazione dell'ansia includono un'attività bottom-up dell'amigdala in presenza di stimoli potenzialmente pericolosi, e controlli top-down dalla corteccia prefrontale, che indica la rilevanza emotiva degli stimoli [Zhang 2016]. Capire i fattori che controllano i meccanismi della corteccia potrebbe aiutare nell'identificazione di strategie cognitivo-comportamentali più efficaci.

I principali mediatori dell'ansia nel sistema nervoso centrale sono sia trasmettitori monoaminergici (noradrenalina, serotonina, dopamina) che l'acido gamma-aminobutirrico (GABA) ed il glutammato. Il sistema nervoso autonomico, soprattutto il sistema nervoso simpatico, media gran parte dei sintomi.

L'opinione prevalente è che il disturbo d'ansia sorga da una disfunzione della modulazione dei circuiti neuronali che regolano le risposte emotive in risposta a stimoli potenzialmente pericolosi.

Concettualizzare il disturbo d'ansia come un *turbamento nella regolazione della risposta emotiva* è utile poiché permette di spiegare l'ansia nei termini di un modello generale di "*aberrant salience*" (errata attribuzione di importanza ad uno stimolo) e soprattutto perché permette di individuare e sviluppare strategie psicologiche, comportamentali e farmacologiche per il trattamento di questo disturbo.

Dopamina, noradrenalina e serotonina sono coinvolte nella gestione delle emozioni oltre che della regolazione del sonno [Zhang 2016]. L'ansia pare essere collegata a carenze di questi neurotrasmettitori monoaminici ed alla disregolazione dei loro recettori [Liu 2018]. Numerosi studi rilevano come la presenza di uno stato d'ansia diminuisca significativamente i livelli di dopamina e noradrenalina.

La modulazione dell'ansia può essere spiegata con un aumento di trasmissione eccitatoria tramite il glutammato o una diminuita neurotrasmissione inibitoria tramite il GABA [Lydiard 2003]. Dal

momento che il GABA ha azione di attivazione del sistema parasimpatico, l'inibizione della trasmissione GABAergica stimola il tono simpatico.

Si pensa che i circuiti nervosi nell'amigdala facciano parte della rete inibitoria dei neuroni GABAergici, dunque il GABA dovrebbe rivestire un ruolo chiave nella modulazione delle risposte d'ansia sia nello stato normale che in quello patologico [Nuss 2015].

La presenza di siti allosterici nei recettori GABA-A permette una fine regolazione dei neuroni nell'amigdala; inoltre questi siti sono i i target molecolari delle principali classi di farmaci ansiolitici.

Il corpo umano già di per sé sintetizza neurosteroidi che agiscono come modulatori allosterici dei ricettori GABA; questa sintesi è regolata da stimoli ansiogeni e dallo stress (ad esempio depressione e privazione di sonno riducono il contenuto di GABA nell'ipotalamo).

Cambiare i livelli di questi modulatori endogeni, o cambiare la composizione delle sub-unità dei recettori GABA-A potrebbe dimostrarsi un meccanismo per down-regolare l'inibizione negli stati d'ansia patologici [Nuss 2015].

Oltre ai neurotrasmettitori appena visti, anche i canali del calcio voltaggio dipendenti (VDCC) sono coinvolti nella risposta ansiogena. L'inibizione dei VDCC potrebbe attenuare la risposta eccessiva e situazionalmente inadeguata allo stress del SNC associata con ansia e disturbi dell'umore [López 2017].

L'ipotalamo, la ghiandola pituitaria e le ghiandole surrenali costituiscono il centro di rivelazione della paura (detto asse HPA: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis), che controlla il rilascio di glucocorticoidi e cortisolo per spostare il corpo nella modalità "fight or flight" [Murat, 2024]. Il cortisolo modifica lo stato fisiologico del soggetto, causando quei sintomi fisici associati allo stato d'ansia.

Il trattamento farmacologico di prima scelta per i disturbi d'ansia prevede l'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o di inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRI) dato il rapporto benefici-effetti collaterali. Le benzodiazepine (BDZ), modulatori allosterici dei recettori GABA, sono meno prescritte a causa dei loro potenziali effetti

collaterali [Thibaut, 2017], e ancor meno sono prescritti gli antidepressivi triciclici. Si possono utilizzare betabloccanti per controllare i sintomi fisici come aumento frequenza cardiaca, sudorazione eccessiva, tremore: questi sono utilizzati soprattutto nelle fobie.

Al contrario degli SNRI, alte dosi di SSRI sono associate ad alti livelli di efficacia ma anche a bassi livelli di aderenza alla terapia dati i loro effetti collaterali [Jakubovski 2019].

L'uso cronico di farmaci "tradizionali" può causare effetti collaterali psicologici e fisici come mal di testa, problemi di sonno, stanchezza, ansia, disfunzione sessuale, aumento ponderale, xerostomia e alta pressione [Santarsieri 2015], oltre al rischio di dipendenza quando si usano le BDZ per più di 4 settimane. I sintomi si ripresentano all'interruzione della terapia, e sono comuni ricadute anche quando i pazienti hanno un'alta aderenza [Ivanov 2012].

Per tutti gli elementi sopra elencati, la domanda di un'alternativa sicura, efficace ed accettabile è in crescita sia da parte del paziente che da parte del medico con una finalità o di eliminazione o di riduzione dell'uso del farmaco, che potrebbe un beneficio sia in termini di salute che in termini economici.

Alcuni studi anche consolidati nel tempo indicano nell'olio di lavanda un'alternativa efficace agli ansiolitici ma con meno effetti collaterali [Kasper 2018, Kasper 2016, Kasper 2015, Kasper 2014] mentre altri riportano che la lavanda può essere usata come trattamento adiuvante per amplificare l'efficacia del farmaco associato [Akhondzadeh 2003].

L'utilizzo della lavanda in associazione ai farmaci tradizionali, con potenziamento dell'effetto di questi, porterebbe all'utilizzo di dosaggi inferiori, così riducendo gli effetti collaterali dose-dipendenti in BDZ, SSRI e SNRI. Inoltre pare che le BDZ abbiano un ruolo nel declino cognitivo del paziente di lunga durata.

La rilevanza di una cura non strettamente farmacologica è ancora maggiore nel caso di comorbidità, dove la riduzione della varietà di principi attivi assunti aumenta l'aderenza terapeutica ed abbassa il rischio di interazioni.

L'eventuale introduzione della lavanda come approccio terapeutico non nega comunque l'indicazione di affiancare la terapia farmacologica ad un percorso di terapia cognitivo-comportamentale (c.d. psicoterapia).

FARMACOLOGIA della lavanda

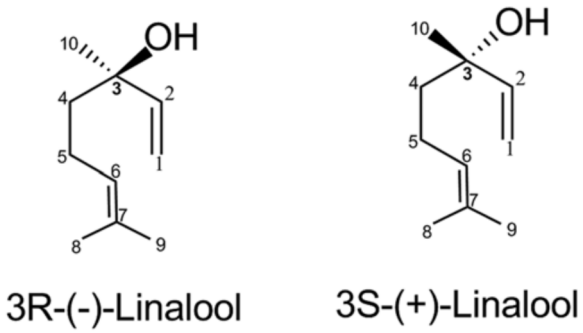


Fig. 2: I due enantiomeri del linalolo. La forma R è prevalente in natura [Aprotosoaie 2014].

Il linalolo (3,7-dimetil-1,6-octadien-3-olo) ed il suo estere, il linalile acetato, sono i composti presenti in maggior percentuale rispetto agli altri[1] [Dahn 2012]. Queste due molecole sono anche quelle maggiormente studiate per il loro effetto sul sistema nervoso del soggetto che assuma lavanda, anche se gli effetti della lavanda sarebbero in alcuni casi attribuibili al complesso dei composti presenti nell'estratto utilizzato [Dobros 2022].

La molecola identificata come principio attivo della lavanda è il **linalolo**; il **linalile acetato** è un suo precursore, e viene totalmente metabolizzato in linalolo [Schuwald 2013, Mondal 2023]. Non sono state riscontrate differenze di funzione fra i due entantiomeri riguardo agli effetti ansiolitici, anche se l'argomento non è stato sistematicamente indagato [Aprotosoaie 2014]. Il target sono principalmente alcuni distretti del sistema nervoso centrale, ma non in via esclusiva.

Gli studi del metabolismo degli attivi sono ancora pochi, ma quelli esistenti prevedibilmente individuano una riduzione dell'attività in seguito a metabolizzazione, come ad esempio nel caso del linalolo, che perde attività se viene ossidato su un carbonio diverso dal C8 o idrossilato in qualunque posizione [Milanos 2017]. Il linalolo è metabolizzato primariamente con la coniugazione con acido glucuronico ed è ossidato dagli enzimi del citocromo P450 (CYP450) [Malcolm 2018]. I metaboliti prodotti non sono tossici e vengono espulsi prevalentemente con le urine, ma anche con le feci e con l'aria espirata [Aprotosoaie 2014]. Anche il nuovo sistema di farmacovigilanza EudraVigilance non riporta nessun caso che faccia supporre profili di tossicità non individuati in fase di pre-marketing dei prodotti al momento in commercio; ciò nonostante HPMC suggerisce di limitare l'uso a soggetti in età superiore di 12 anni. Antoninelli [2020] evidenzia che i profili di

1 La Farmacopea Europea richiede percentuali nei range di 20–45% per il linalolo and 25–46% per il linalile acetato [Unione Europea 2008].

sicurezza e tossicità non sono esplicitamente considerati nella maggioranza degli studi sul tema, quindi dev'essere esercitata cautela.

Si è affermato che la droga sono sia l'olio essenziale, che la sommità fiorita e il fiore. Tuttavia la maggior parte degli studi analizzati prendono in considerazione solo l'olio essenziale, probabilmente per la maggior concentrazione degli attivi nonché la maggior facilità di titolazione e gestione dello stesso. Dunque, quando non diversamente specificato, in questa sezione faremo riferimento all'olio essenziale.

Val la pena specificare fin da subito che l'olio essenziale non è per forza utilizzato con somministrazione inalatoria (come da uso tradizionale) anzi l'unica via di somministrazione di provata efficacia è quella orale [cfr. ultimo capitolo].

In questo capitolo indagheremo i meccanismi farmacologici che sono alla base dell'efficacia ansiolitica della lavanda, cercando di capire come i suoi composti chimici e i loro metaboliti, grazie alla loro struttura chimica, riescono ad attraversare le membrane e ad agire a livello di vari target molecolari (De Araújo 2011). L'assorbimento sistemico può avvenire: (1) per via transcutanea, (2) per via orale, (3) per via inalatoria. In seguito a inalazione si può avere assorbimento in tre modi: (A) tramite il sistema respiratorio con assorbimento a livello degli alveoli, (B) tramite endocitosi degli attivi da parte del nervo olfattivo o del nervo trigemino, o (C) per via extracellulare [Fung 2021]. A seconda della modalità di assorbimento delle molecole si avranno differenze in termini di quantità e qualità della risposta (a seconda di quale parte del sistema nervoso centrale viene stimolata dalle differenti vie). Dati gli effetti del metabolismo [cfr. primo capitolo], diventerebbe importante un eventuale assorbimento tramite endocitosi, che eviterebbe un metabolismo di primo passaggio. Komori [2006] aggiunge una quarta possibilità: la via della stimolazione bronchiale e polmonare tramite i recettori chimici ivi collocati, ma anche questa via non è stata approfondita.

Un'altra teoria proposta è che la stimolazione olfattiva, con l'attivazione del bulbo olfattivo, influenzi il sistema nervoso senza passare per assorbimento sistemico degli attivi. Definiamo questa ipotesi "teoria olfattiva", che verrà discussa a fine capitolo.

Così come per l’origine del disturbo che dovrebbe contrastare, anche il meccanismo d’azione della lavanda è articolato. Recenti studi hanno dimostrato che nel meccanismo d’azione dell’olio essenziale di lavanda sono coinvolti vari sistemi di neurotrasmissione (incluso il sistema GABAergico, il sistema colinergico, il sistema istaminergico, e le monoamine - serotonina, noradrenalina e dopamina) [Xu 2023]. Se dovessimo fare una generalizzazione, potremmo riassumere dicendo che il linalolo antagonizza i recettori eccitatori [Donelli 2020].

L’olio essenziale di lavanda può contrastare la diminuzione dei livelli di dopamina e noradrenalina, rispettivamente nella sua forma non frazionata e frazionata. Questo avviene inducendo una up-regolazione fino a livelli fisiologici [Xu 2023].

Inoltre, gli effetti ansiolitici dell’olio essenziale di lavanda potrebbero essere attribuiti ad un aumento dei livelli di serotonina [Chioca 2013], specificamente nell’ippocampo [Zhang 2016], oltre che a livello di corteccia prefrontale e striato [Tsang 2013]. Il gruppo idrossilico libero nel linalolo sembra essere determinante nell’inibizione dell’attività sui SERT (trasportatori responsabili della ricaptazione di serotonina, quello su cui agiscono gli SSRI) [López 2017].

Si è dimostrato che il Silexan porta ad un aumento nella concentrazione extracellulare di serotonina, probabilmente riducendo l’affinità dei recettori con il neurotrasmettitore [Baldinger 2015]. Altri studi ipotizzano che la lavanda aumenti la densità dei recettori serotoninergici 1A.

Sono comunque necessari ulteriori studi, poiché una ricerca più recente esclude il coinvolgimento della via serotoninergica tramite l’uso di un antagonista per i recettori serotoninergici [Harada 2018].

Gli effetti ansiolitici dell’olio essenziale di lavanda potrebbero anche essere dovuti alla sua azione antiossidante-protettiva, soprattutto a livello del sistema nervoso centrale.

Il fatto che il linalolo abbia in genere funzione di antiossidante è ormai appurata, difatti è spesso utilizzato nell’industria alimentare come conservante di origine naturale [Rodríguez-López 2020].

Aponso [2021] dimostra come l'olio essenziale di lavanda riesca a ridurre l'ascorbato dalla sua forma ossidata, il che esplicherebbe effetti ansiolitici. La riduzione dello stress ossidativo, da parte della lavanda, avviene inoltre anche tramite riduzione della degradazione di acetilcolina, superossido dismutasi (SOD), catalasi (CAT) e glutatione [Manzoor 2024, Celik 2002].

L'azione antiossidante-protettiva si traduce in una riduzione dei livelli di lattato deidrogenasi (LDH) di malondialdeide (MDA), e di ROS intracellulare (rispettivamente: un indicatore di danno tissutale, un metabolita tossico e marcatore di stress ossidativo, le specie reattive dell'ossigeno, proinfiammatorie). Inoltre porta a una riduzione del rilascio di monossido di azoto, e riduzione della perdita di MMP (enzimi coinvolti nella degradazione della matrice extracellulare quindi necessari per il rinnovamento cellulare) [López 2017]. L'up-regolazione della produzione di molecole coinvolte nei processi di neuroplasticità neuronale è riscontrata anche da [Sánchez-Vidaña 2019], che in seguito ad inalazione di lavanda vede invertire il trend di danni causati da ansia nelle cavie, come l'aumento delle concentrazioni di corticosteroidi e un abbassamento di ossitocina e di fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), il che a sua volta porterebbe ad riduzione della complessità dendritica.

[Karan 2019] ipotizza che è forse l'azione antiossidante della lavanda ad interferire col metabolismo della serotonina, aumentandone la concentrazione nello spazio intersinaptico.

Non sempre il target del linalolo è il sistema nervoso centrale: a livello del muscolo liscio delle arterie, il linalolo inibisce il rilascio di acetilcolina dalle vescicole. Questo rilassa il muscolo e porta ad una diminuzione della pressione sanguigna senza modificare i battiti per minuto [Anjos 2013], aiutando il sistema nervoso a passare dal tono simpatico al tono parasimpatico [López 2017].

I risultati sperimentali supportano l'ipotesi che l'effetto ansiolitico della lavanda sia ottenuto tramite modulazione del sistema glutammatergico. Gli attivi agiscono come antagonisti competitivi dei recettori del glutamamto, legandosi ai recettori glutammatergici N-metil-D-aspartato (NMDA), [Elisabetsky 1999[2], Batista 2008[3], Aprotosoaie 2014, López 2017] con un'affinità dose dipendente.

2 [Elisabetsky 1999] riscontra una modulazione dell'attivazione dell'espressione del glutammato in vitro (antagonismo competitivo con i siti di legame L-[3H]-glutammato) ed in vivo (convulsioni NMDA ritardate e blocco delle convulsioni QUIN).

López [2017] riporta che l’olio essenziale di lavanda è stato in grado di spiazzare CGP39653 (un antagonista per il recettore NMDA) in modalità dose-dipendente, il che vuol dire che quest’olio potrebbe esercitare il suo effetto ansiolitico agendo sui recettori NMDA. Questa è la prima volta che questa affinità è stata riportata, e potrebbe spiegare le proprietà anti-agitazione che sono state riscontrate in alcuni modelli animali ed in alcuni studi clinici [Bradley 2009; Woelk 2010; Hritcu 2012; Schuwald 2013]. Inoltre l’attivazione dei recettori NMDA da parte del glutammato è coinvolta nei meccanismi di neurotossicità, quindi l’olio essenziale potrebbe esercitare azione neuroprotettiva tramite il blocco di questi recettori ionotropici.

Altri studi suggeriscono invece che l’effetto ansiolitico del linalolo passi da una modulazione della trasmissione GABAergica, poiché l’effetto del linalolo viene bloccato dal flumazenil (un antagonista selettivo per i recettori GABA A per le benzodiazepine) [Harada 2018].

Sebbene gli studi di inizio millennio non individuino un’interazione della lavanda con i recettori GABA A [Cline 2011, Chioca 2013, López 2017], questi risultati sono superati dai più recenti studi dai quali emerge che l’olio essenziale di lavanda disattiva i canali del sodio (che mediano la propagazione del potenziale d’azione nei neuroni) disattivando temporaneamente e reversibilmente i recettori GABA A [Fung 2021, Wang 2018] – quindi con un’azione su un sito diverso da quello delle benzodiazepine.

Inoltre il linalolo aumenterebbe l’espressione dei recettori GABA, favorendo lo stimolo del tono parasimpatico, agendo sulla neurotrasmissione dell’acetilcolina e riducendo battito cardiaco, pressione sanguigna [Karan 2019] ed altri parametri di eccitabilità [Yoo 2021].

È anche ipotizzato che il meccanismo d’azione (e la modulazione di questi due sistemi) passi attraverso la modulazione del funzionamento dei canali del calcio nei recettori GABAergici e glutammatergici, che è uno dei meccanismi con cui agiscono i farmaci con azione ipnotica [Kasper 2018]. L’azione ansiolitica avviene parimenti tramite l'inibizione dei canali voltaggio dipendenti

3 Lo studio di [Batista 2008] dà prova sperimentale del fatto che il linalolo produca evidente effetto anti-nocicettivo nel dolore indotto da glutammato, probabilmente a causa di un meccanismo operato da recettori ionotropici del glutammato, più precisamente i recettori AMPA, NMDA e recettori kainate.

(VOCC) nelle sinapsi nei neuroni primari dell'ippocampo e nelle linee cellulari stabilmente capaci di sovraespressione, con un effetto comparabile al Pregabalin (un farmaco antiepilettico usato anche per la gestione del dolore neuropatico ed usato anche per trattare i disturbi dell'ansia) [Seifritz 2019].

Schuwald [2013] ipotizza che il meccanismo di modulazione dei canali da parte dell'olio essenziale sia dovuto al legarsi ai canali, inibendoli, o indirettamente influenzando le proprietà o l'espressione superficiale delle sub unità VOCC.

Gli esperimenti di [El Alaoui 2017] evidenziano che l'estratto di lavanda inibisce efficientemente i canali del calcio di tipo T (TTCC) legandosi preferenzialmente ai canali inattivati in maniera concentrazione dipendente, evidenziando come questi siano i target del linalolo[4]. Risultati simili sono ottenuti usando il Silexan.

Chiudiamo il capitolo affrontando quella che chiameremo "teoria olfattiva", secondo la quale la sola stimolazione olfattiva è sufficiente per creare una risposta ansiolitica nel paziente. Da alcuni scienziati chiamata "teoria limbica", non useremo questo termine poiché manca una definizione condivisa di "sistema limbico" e dunque può dare adito ad incomprensioni [LeDoux 2000].

La validità di questa teoria non implicherebbe di per sé una mancanza di validità delle altre teorie che postulano un'azione della lavanda tramite altre vie metaboliche: possono comunque coesistere.

In seguito ad inalazione, le molecole potrebbero sia agire direttamente sulla mucosa olfattiva (che stimola il nervo olfattivo ad attivare il bulbo olfattivo) sia passare nel tratto respiratorio [Fung 2021], in questo caso venendo assorbite e agendo in via sistemica. Azione sistemica si potrebbe avere anche con arrivo al cervello tramite endocitosi degli attivi da parte del nervo olfattivo o del nervo trigemino, o per via extracellulare, ma su questa teoria non è stata indagata da molti studi.

4 Più precisamente i canali CaV3.2 vengono modulati, con azione protettiva ed anticonvulsivante, Si riscontra che questi composti inducono uno shift negativo nelle steady- state inactivation properties e mostriamo che il loro effetto inibitorio sui canali CaV3.2 è significativamente aumentato nel range di potenziale di membrana fisiologico (HP -80 mV), comparato a un potenziale più negativo (HP -100 mV).

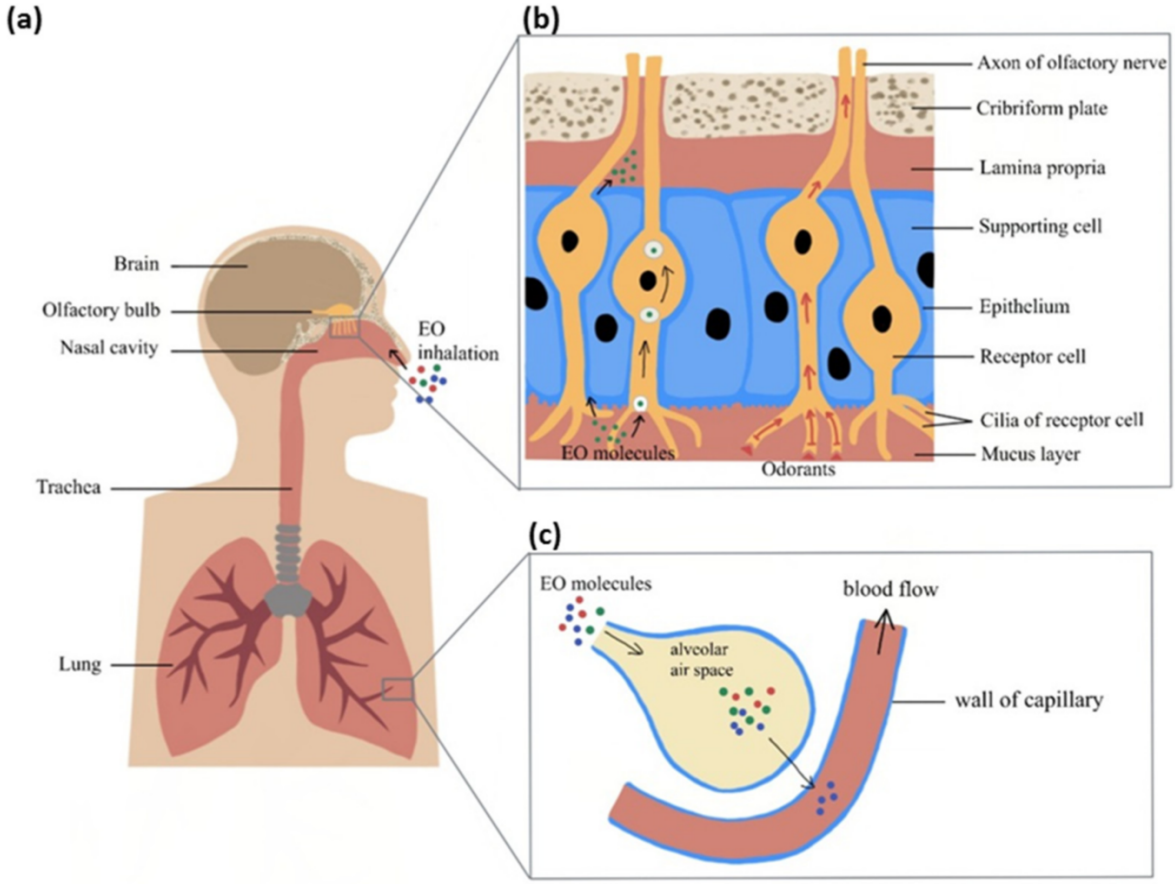


Fig. 3: Veicolazione dell'olio essenziale inalato al cervello tramite il sistema respiratorio e olfattivo: (a) l'olio essenziale inalato passa attraverso la cavità nasale raggiunge il sistema olfattivo o il sistema respiratorio (b) vie di veicolazione delle molecole dell'olio essenziale nel sistema olfattivo (c) molecole dell'olio essenziale attraversano l'interfaccia aria-sangue negli alveoli per raggiungere il sistema circolatorio [Fung 2021]

Quello che differenzia le due vie sono i diversi meccanismi d'azione che vengono "stimolati", anche se non si esclude che potrebbero alla fine portare, tramite strade diverse, a risultati assimilabili, fra cui regolazione della neurogenesi, regolazione di livelli ormonali, attivazione di diverse zone del cervello e alterazioni della composizione biochimica del sangue, il che alla fine influenzerebbe sia umore che emozioni.

Vi è una difficoltà nell'appurare la validità di questa teoria cosiddetta olfattiva separatamente dalla teoria sistemica: per il fatto che il supposto composto attivo è lo stesso che attribuisce odore alla

miscela. Le sostanze odorose possono entrare nella circolazione sanguigna, e questo può creare dubbi sul suo meccanismo d'azione.

Inoltre rimane difficile effettuare studi con un placebo, tecnica che è molto importante in questi casi in cui l'effetto empirico viene stimato in seguito a self reporting dei soggetti indagati. Dal momento che l'effetto farmacologico è dovuto solo all'odore, l'utilizzo di un placebo non è possibile (acqua distillata o altri oli rivelerebbero presto al soggetto di essere nel gruppo di controllo) a meno di non utilizzare soggetti anosmici, il che è difficile con soggetti umani, poiché sebbene in natura sicuramente esistano soggetti con questa caratteristica, non ci sono studi che abbiano avuto questo approccio, solo alcuni che hanno notato come i soggetti dello studio avessero probabilmente olfatto limitato per complicazioni della malattia.

Ci sono inoltre studiosi che suggeriscono che un effetto avvenga sì per stimolazione olfattiva, ma non per caratteristiche particolari della lavanda ma semplicemente per la piacevolezza dell'odore, che è una caratteristica che potrebbero avere anche altri composti [Morris 2002, Atsumi 2007, Ozkaraman 2018]. Il fatto che gli odori (a prescindere dalla presenza di principi attivi in esso contenuti) possano influenzare umore, comportamento e fisiologia[5] in base al loro essere percepiti come piacevoli o meno è oggetto di studio da molti anni [Duan 2007, Johnson 2011, Angelucci 2013].

Nonostante queste osservazioni, gli studi condotti finora non ci autorizzano a scartare la teoria che sia l'olio essenziale di lavanda ad avere una particolare efficacia al di là del suo odore piacevole. Difatti, in seguito a somministrazione di olio essenziale di lavanda per inalazione in animali appositamente resi anosmici [Yoo 2023, Harada 2018], si è riscontrato che solo il gruppo di controllo non anosmico riportava effetti ansiolitici in seguito ad inalazione di linalolo. Questo è in diretto contrasto con i risultati di [Chioca 2013], richiedendo ulteriori approfondimenti.

Alcuni studiosi suggeriscono che l'effetto sia dovuto alla vicinanza anatomica amigdala-bulbo olfattivo, senza però elaborare cosa questo comporterebbe nello specifico.

5 Numerosi studi dell'ultimo decennio correlano un'esposizione olfattiva a cambi immediati nei parametri fisiologici come pressione sanguigna, tono muscolare, dilatazione pupillare, temperatura corporea, battito cardiaco, e attività cerebrale [Field 2005, Angelucci 2014]. In anni recenti, molti studi scientifici sono stati condotti per investigare gli effetti dell'inalazione di profumi sulla funzionalità del cervellu umano. I cambiamenti psicofisiologici indotti da inalazione di fragranze sono stati valutati usando vari metodi come elettroencefalogrammi (EEG), spettroscopia near-infrared e techiche di risonanza magnetica funzionale [Choi 2022].

Rimane sempre vero che l’efficacia dell’olio essenziale e la variabilità della risposta individuale potrebbe dipendere anche dalle caratteristiche soggettive dell’individuo sottoposto a trattamento [Hawken 2012][6].

6 [Hawken 2012], in uno studio sulle pecore, ha dimostrato che l’esposizione all’olio essenziale di lavanda calmava le pecore di disposizione innatamente più calma ma esacerbava la risposta ansiogena degli animali di temperamento più agitato, con una difformità di risposta sia a livello comportamentale che a livello di concentrazioni di cortisolo nel sangue.

Studi clinici, vie di somministrazione

"È forse [questo] il capitolo [quello riferito ai disturbi del sistema nervoso] che più si presta alle affermazioni di taluni, che vorrebbero le piante medicinali unicamente sostanze placebo, ma si potrebbe dire la stessa cosa dei farmaci di sintesi. […]

A differenza del farmaco di sintesi, tuttavia, lo studio delle piante comporta, come noto, maggiori difficoltà legate alla molteplicità di sostanze chimiche presenti anche negli estratti, pertanto possono sorgere problematiche e nuove prospettive." [Firenzuoli 2009].

Queste parole di Firenzuoli suonano molto vere a chi si sia trovato a dover valutare l'efficacia di prodotti di origine vegetale sulle patologie del sistema nervoso centrale (SNC). Studiare il meccanismo farmacologico delle droghe vegetali è già complesso per la varietà di composti ivi contenuti; a questo si aggiungono le problematiche insite nello studio del SNC, fra cui il fatto che non sono chiari i meccanismi d'azione neanche per le singole molecole che compongono i farmaci usati tradizionalmente nel trattamento delle patologie mentali.

Questo può aiutare a comprendere perché siano così tanti gli studi che indagano l'avverarsi di un certo effetto in seguito alla somministrazione di una droga vegetale, senza soffermarsi sui meccanismi sottostanti.

Possiamo definire questi studi come **studi empirico-clinici**, che indagano gli effetti della somministrazione di lavanda, nelle sua varie forme e nelle varie vie. Questi studi sono indirizzati a rivelare se la lavanda produca nella pratica degli effetti statisticamente rilevanti che permettano di indurne un'**efficacia**, indipendentemente della comprensione degli esatti meccanismi farmacologici.

Se ci affidiamo solo all'osservazione empirica, anche la scelta della via di somministrazione giocherà un ruolo importante, poiché questa non è un fattore neutro, bensì rischia di influenzare i risultati, e gli studi devono essere strutturati appositamente per cogliere e differenziare queste influenze, che possono indurre errori.

Per questo motivo, questo capitolo sarà diviso in sezioni, ciascuna dedicata ad una **modalità di utilizzo**: evito intenzionalmente di usare l'espressione tecnica "via di somministrazione" poiché alcune metodologie d'utilizzo classiche potrebbero essere ascritte a più vie di somministrazione. Ad esempio, il massaggio potrebbe essere classificato come via di somministrazione cutanea o per inalazione, a seconda dell'interpretazione.

Sarà questo il capitolo in cui guarderemo gli usi tradizionali della lavanda, e come gli studi empirici abbiano cercato di indagare queste usanze. È difatti l'uso tradizionale e consolidato della lavanda che ne giustifica spesso l'utilizzo in mancanza di sufficienti e definitivi dati scientifici.

Questo viene sostenuto anche nella monografia sull'olio essenziale di *L. angustifolia* pubblicata nel 2009 (e parzialmente aggiornata nel 2014) dal Comitato dell'EMEA per i medicinali a base di erbe, che afferma che gli effetti su ansia, stress ed insonnia per la lavanda sono **possibili**, mentre per l'olio di lavanda financo **plausibili**.

Questa affermazione è ad oggi parzialmente inesatta: sono presenti sul mercato prodotti a base di Silexan (un olio essenziale di lavanda standardizzato) registrati come farmaco, che hanno dunque comprovate caratteristiche di sicurezza, qualità ed efficacia.

È tuttavia ancora vero che per le altre vie di somministrazione è riscontrabile una "bassa qualità media degli studi disponibili sull'argomento" [Donelli 2019] , che può attribuire scarsa valenza statistica e scientifica alle conclusioni raggiunte. Le criticità degli studi si possono individuare nell'inadeguatezza metodologica, nelle ridotte dimensioni del campione, nell'eterogeneità, nel design degli studi (metodi e dosi di somministrazione in primis) o nell'assenza di placebo o di gruppi di controllo [Koulivand 2013], nella difficoltà di quantificare le sostanze attive introdotte [HPMC 2012]. L'affermazione che gli effetti siano stati prodotti nelle cavie con quantità di principio attivo così elevate da essere difficilmente replicabili nell'umano sono state smentite da molti studi dell'ultimo decennio [es. Kasper 2018]. Il rischio del bias dato dal *self reporting* sullo stato d'ansia percepito dai pazienti è superato utilizzando metodologie apposite e questionari di uso consolidato nella pratica clinica, oltre alla rilevazione dei parametri fisiologici in alcuni casi.

Nonostante queste osservazioni, gli studiosi tendono comunque a concludere che "dato che la somministrazione di lavanda sembra senza rischi e, nel caso di inalazione, anche semplice ed

economica” l’utilizzo della lavanda potrebbe essere utilizzato “in alcuni contesti clinici” [Donelli 2019, Perry 2012]. Ogni applicazione ha comunque le proprie peculiarità.

Inalazione

Quando si parla di inalazione si fa riferimento a due possibilità, che si riconducono a quelle che abbiamo chiamato teoria sistemica e teoria olfattiva nel precedente capitolo. A prescindere dal meccanismo di funzionamento, indagheremo quali sono gli effetti riscontrati negli studi e nella pratica clinica.

Parlando di inalazione di oli essenziali, la mente va automaticamente all’aromaterapia, un ramo della medicina alternativa o complementare che si riferisce all’uso di oli essenziali estratti da piante medicinali. Tuttavia, in assenza di una definizione condivisa di aromaterapia, eviteremo di usare il termine per evitare fraintendimenti[7].

L’inalazione è un metodo di somministrazione che è molto indagato negli studi clinici sia per il suo ampio utilizzo nella pratica tradizionale, sia perché sarebbe una via di somministrazione preferibile alle altre, in quanto più economica e facile da attuare, il che porterebbe a costi inferiori ed a maggiore “aderenza terapeutica”.

Nella lavanda, le molecole chimicamente attive (linalolo e linalile acetato) sono anche quelle che conferiscono in caratteristico odore, dunque è difficile – se non impossibile – condurre studi in cieco, senza che il soggetto testato sappia se sta annusando il test o il placebo[8]. Questo motivo ha a volte spinto il ricercatore ad indirizzare le proprie analisi sull’olio essenziale di altre piante [Wiebe 2000]. Uno stratagemma a volte utilizzato è diffondere l’odore nel *setting* sperimentale prima dell’arrivo del soggetto esaminato, per eliminare eventuali *bias* [Burnett 2004]. La presenza di *bias* nel riferire gli effetti della lavanda sull’umore è sicuramente possibile, come in Lehrner [2005] dove

7 [Amitani 2023] propone di distinguere in base allo stato fisico dell’olio essenziale, definendo **inalazione** se l’olio è allo stato gassoso o nebulizzato, e **aromaterapia** nel caso di olio in forma liquida o solida (cioè dove l’olio è miscelato con lipidi solidi a temperatura ambiente) – una proposta definitoria valida ma non condivisa, dunque ogni studio va considerato a sé stante

8 Nei vari studi letti nella stesura di questo testo, non è stata mai avanzata l’ipotesi della possibilità di creare un prodotto con un profilo olfattivo simile alla lavanda ma derivante dall’unione di composti diversi da quelli conosciuti, dunque così permettendo un controllo incrociato. [Rodríguez-López 2020] riferisce della difficoltà di sintetizzare in laboratorio il linalolo.

uomini e donne riferiscono effetti diversi dell'inalazione sull'ansia, in assenza di differenze di funzionamento del sistema olfattivo fra uomini e donne.

Ciò nonostante, alcuni studiosi indicano come *best practice* per la scelta del placebo l'uso di acqua distillata [Donelli 2019], o oli neutri [Kohli 2023]. Alcuni studiosi suggeriscono l'utilizzo di oli con odore simile per effettuare valutazioni comparative [Aprotosoaie 2014], o di mascherare l'odore apponendo sul labbro dei soggetti una miscela diversamente profumata.

Gli studi che hanno individuato un'efficacia dell'olio essenziale di lavanda somministrato per inalazione gli attribuiscono i seguenti effetti: migliorata qualità del sonno [Karadag 2015, Kavurmacı 2021], diminuita eccitazione del sistema nervoso autonomo in soggetti sani, manifestata da diminuzione di pressione sanguigna, battito cardiaco, temperatura corporea, nonché in percezioni più positive del proprio stato d'animo [Moss 2003, Sayorwan 2012, Angelucci 2014, Sharifi-Rad 2017, Choi 2022], aumento della velocità di riserva coronarica[9] e diminuzione dei livelli di cortisolo ematico [Shiina 2008], miglioramento oggettivo dell'autopercezione e della qualità del sonno, anche in assenza di cambiamenti nei parametri fisiologici in pazienti sottoposti a bypass aorto-coronarico [Davari 2021] o diabetici [Nasiri 2020], aumento significativo delle onde alfa e le onde a bassa energia beta, il che indicherebbe uno stato di riposo e basso stress del cervello [Choi 2022], diminuzione del dolore percepito [Demirag 2021, Tüzün Özdemir 2023].

Gli effetti su memoria e soglia dell'attenzione sono contrastanti [Moss 2003, Shimizu 2008], anche se la maggior parte vanno nella direzione di riscontrare un effetto di rilassamento[10] unito ad un aumento del livello di eccitazione che porta ad un aumento della soglia di attenzione [Duan 2007].

Sono poi attribuiti effetti ansiolitici, riscontrati in diverse classi di soggetti. Gli studi sono stati eseguiti su pazienti malati di cancro [Ozkaraman 2018, Ahn 2023], pazienti pediatrici con necessità di sottoporsi a cure dentistiche [Kohli 2023, Alkanan 2023].

9 La velocità di riserva coronarica è una misura che descrive la capacità del flusso coronarico di aumentare per rispondere a richieste metaboliche miocardiche. È definito come il rapporto fra il flusso coronarico in situazione di iperemia massima e in situazione di riposo. Può raggiungere valori anche di 5 durante l'esercizio fisico e ancora di più se vengono somministrati vasodilatatori [Gould 1974].

10 "L'inalazione di lavanda può promuovere rilassamento, deprimendo attività simpatica mentre aumenta l'attività parasimpatica in adulti sani." [Duan 2007]

L’azione ansiolitica è limitata al breve tempo in seguito all’intervento (due settimane in media): l’azione della lavanda è sullo stato di ansia presente al momento della somministrazione, ma non intacca l’aspetto cognitivo dell’ansia, ovvero non modifica i pensieri negativi legati alla situazione, che potrebbe ripresentarsi in futuro [Kritsidima 2010]

La più recente meta analisi sull’efficacia della lavanda somministrata con inalazione [Yoo 2023] si concentra sull’efficacia dell’inalazione di olio essenziale nella riduzione dell’ansia, riporta una significativa riduzione dei livelli di ansia in 10 studi degli 11 effettuati negli ultimi 5 anni. Lo stesso studio sottolinea comunque la necessità di altri studi per confermare la validità di queste conclusioni e per ben capire i meccanismi di azione.

Ci sono comunque studi che non riportano variazioni significative nei livelli di ansia a seguito di inalazione [Muzzarelli 2006] rispetto ai gruppi controllo [Babatabar Darzi 2020, Yu 2023]. Effetti ansiolitici non significativi non portano comunque il ricercatore a suggerire di abbandonare l’uso di olio essenziale di lavanda, in quanto il buon odore che ne deriva porterebbe comunque benefici a livello di “soddisfazione generale” [Kim 2006], o di piacevolezza percepita, al paziente stesso o al personale in servizio, cosa che comunque porterebbe indiretto beneficio al paziente [Muzzarelli 2006].

Bagno

Per bagno intendiamo l’aggiunta di infiorescenze o olio essenziale di lavanda nell’acqua dove i soggetti si immergono per un certo periodo di tempo, come da uso tradizionale. Non tratteremo l’effetto di bagni in aggiunta all’applicazione topica di oli essenziali. Il rango di pratica tradizionale ne giustifica l’analisi in maniera separata dall’assunzione tramite inalazione, sebbene gli studi effettuati sull’argomento non siano molto numerosi.

Gli eventuali effetti riscontrati non sono attribuibili ad un assorbimento sistemico, che in questa modalità – seppur avvenisse – sarebbe a livelli trascurabili. L’efficacia ansiolitica sarebbe attribuibile all’inalazione degli attivi o all’utilizzo contestuale di acqua calda, o a una combinazione dei due.

Anche gli studi svolti su questa metodologia soffrono di mancanza di uniformità delle procedure applicate, ma in linea generale consistono nel aggiungere all'acqua del bagno una miscela di olio essenziale e olio carrier neutro in rapporto 1/5 o 1/4 [Morris 2002].

In alcuni studi non si sono riscontrate differenze fra il gruppo sottoposto a bagno con olio essenziale di lavanda o a bagno ad odore neutro [Uslu 2024], indicando che potrebbe essere la somministrazione del bagno in sé a migliorare le condizioni del paziente. [Morris 2002] riscontra effetti positivi sul tono dell'umore e sull'energia a prescindere dalla presenza di olio di lavanda nell'acqua del bagno; tuttavia solo il gruppo trattato con lavanda riferisce una riduzione di sensazioni di rabbia/frustrazione.

Field [2008] riscontra una migliore qualità del sonno in neonati sottoposti ad un bagno con olio di lavanda, ma non è chiaro se il rilassamento avvenga direttamente a carico del neonato o perché la mamma, nella somministrazione del bagno, inala lavanda e si rilassa, trasmettendo lo stato di tranquillità al figlio.

Via cutanea

Anche l'applicazione cutanea dell'olio essenziale di lavanda può portare ad un assorbimento sistemico dei suoi attivi. Una volta in circolo, non c'è motivo di pensare che i principi attivi agiscano in maniera differente rispetto agli attivi introdotti con altre vie di somministrazione, fatti salvi gli effetti del metabolismo che potrebbero subire.

Applicazione topica e somministrazione transdermica

La maggior parte degli studi sull'applicazione topica della lavanda si concentra sui suoi effetti sul sistema tegumentale, senza una sua azione sistemica, quindi non possono essere usati per trarre alcuna conclusione sull'azione ansiolitica della lavanda. Decotti di lavanda ed idrolati di lavanda, applicati come impacchi, hanno effetti benefici sulla pelle, fra cui effetti antinfiammatori, antifungini e lenitivi [Dobros 2022], oltre che velocizzare la guarigione delle ferite [Ghods 2015].

La strutturazione di uno studio sull'applicazione topica di olio essenziale di lavanda soffre degli stessi problemi e limiti nella scelta del placebo visti per l'inalazione. Nell'applicazione topica di olio di lavanda effettuata con solo spray sul sito dove il dolore è percepito, senza blinding

sull’odore, gli effetti riscontrati sono – a parere di chi scrive – da annoverare, almeno parzialmente, fra gli effetti riconducibili all’inalazione. Inoltre si ricorda che non è stato appurato che i principi attivi forniti in questo modo raggiungano la via sistemica [Ghods 2015, Tüzün Özdemir 2023]: sebbene il linalolo abbia in teoria caratteristiche chimiche che gli permetterebbero di attraversare le barriere cellulari, l’arrivo nel flusso ematico è stato studiato solo nel caso di applicazione topica combinata con massaggio.

Per mascherare l’odore di lavanda e quindi evitare che un eventuale effetto riscontrato fosse attribuibile all’odore e non all’applicazione topica della lavanda, [van der Ploeg 2010] applica sul labbro superiore dei soggetti un balsamo con odore distinto, oltre a far indossare una molletta sul naso all’operatore che esegue la somministrazione dell’olio, per garantire un doppio blinding allo studio.

Per quanto riguarda gli studi di somministrazione percutanea con eliminazione del fattore inalazione, Heuberger [2004] riscontra che la somministrazione di linalolo abbassa nei soggetti dello studio i livelli fisiologici di arousal tramite deattivazione autonomica (che si traduce in diminuzione della pressione sistolica e della temperatura corporea), senza tuttavia agire sull’umore.

L’uso di cerotti a matrice per permettere una somministrazione continua di olio essenziale sono ancora in fase di studio poiché le caratteristiche chimiche dell’olio essenziale richiedono delle modifiche tecnologiche alla forma farmaceutica [Fathima 2024].

Massaggio

L’olio essenziale di lavanda amministrato con massaggio appare avere effetti ansiolitici, ma gli studi disponibili non sono sufficienti nel determinare se il beneficio sia dovuto ad uno specifico effetto della lavanda [Donelli 2019].

Vi sono varie domande alle quali gli studi disponibili ancora non hanno risposto in maniera chiara:

1) c’è differenza fra somministrazione di massaggio con olio neutro e somministrazione di massaggio con olio essenziale di lavanda? L’importanza di questa domanda nasce dall’evidenza che già il solo massaggio pare possa contribuire a migliorare lo stato d’ansia nel paziente almeno nel breve periodo [Stringer 2008, Buttagat 2012, Field 2014, Daştan 2024]. La risposta a questa domanda non è positiva per [Soden 2004], [Kuriyama 2005], [O'Connor 2013], [Mirbagher Ajorpaz

2020] e [Antonelli 2020]. In questi studi non si riscontrano differenze di risultati fra il gruppo a cui viene eseguito il massaggio con l'olio essenziale di lavanda e quello in cui viene usato olio neutro, pur riscontrando in entrambi i gruppi miglioramenti nello stato d'ansia, in contrapposizione al gruppo di controllo senza intervento.

Altri studi addirittura non riscontrano differenze fra il gruppo di controllo ed il gruppo a cui viene somministrato massaggio con olio essenziale [Wilcock 2004].

2) posto che il massaggio con olio essenziale sia più efficace del massaggio con mezzi neutri, come differenziare il risultato non dipenda da inalazione delle parti volatili dell'olio essenziale?

Sebbene sia stato provato che si ha assorbimento sistemico in seguito a massaggio [Jäger 1992][11], l'autore stesso non esclude che l'assorbimento possa essere avvenuto tramite inalazione; inoltre, il caratteristico odore dell'olio non porta a poter escludere a priori che alcuni degli effetti riscontrati non potrebbero essere ricondotti alla via olfattiva.

In assenza di una chiara comprensione dell'assorbimento e del funzionamento fisiologico degli attivi di *L. angustifolia*, risposte a queste domande possono essere fornite solo attraverso un complesso apparato sperimentale. [Wu 2014] suggerisce che uno studio inoppugnabile necessiterebbe di quattro gruppi così divisi: 1) solo massaggio con oli inerti 2) massaggio con oli essenziali 3) somministrazione con inalazione senza massaggio 4) controllo (né inalazione né massaggio). A parere di chi scrive andrebbe aggiunto un quinto gruppo, sottoposto a massaggio con olio essenziale di lavanda ma fornito di inalatore, mascherina o altro mezzo che lo renda temporaneamente anosmico e prevenga assorbimento per inalazione.

Tuttavia la maggior parte degli studi consultati non è strutturato in maniera così elaborata, oltre ad essere tutti disomogenei in termini di interventi (massaggi somministrati), campione, durata dello studio, oli essenziali utilizzati.

Fatte queste premesse, ci sono comunque degli studi che vanno nella direzione di confermare l'effetto ansiolitico del massaggio con olio essenziale di lavanda. Questo trattamento avrebbe

11 L'assorbimento sistemico in seguito a massaggio è stato così misurato: l'uso di olio da massaggio contenente 2% olio di lavanda (contenente all'incirca 25% linalolo e 30% linalile acetato) sull'addome per 10 minuti ha portato a rilevare le due molecole in traccia nel sangue a 5 minuti dalla fine del massaggio e la scomparsa dopo 90 minuti, avendo entrambi una emivita di circa 14 minuti. Al picco, dopo 19 minuti, le concentrazioni plasmatiche erano di 121 ng/ml per il linalolo e 100 ng/ml per linalile acetato [Jäger 1992]

portato miglioramenti nello stato psicologico di pazienti con tumore al seno [Imanishi 2009] e pazienti oncologici in generale nel breve periodo [Wilkinson 2007]; ridotto lo stato d'ansia contestuale ad un'operazione chirurgica colorettale, che ha potenzialità ansiogene [Ayik 2018]; ridotto ansia, con abbassamento di pulsazioni e ritmo respiratorio in pazienti diagnosticati con disordini della personalità [Domingos 2015]; ridotto il dolore percepito da soggetti con dismenorrea [Bakhtshirin 2015]; limitato la sindrome delle gambe senza riposo in pazienti sottoposti ad emodialisi rispetto al semplice massaggio [Hashemi 2015, Oshvandi 2021, Amrollahi 2022], in quest'ultimo caso utilizzando *Lavendula stoechas*.

Wu [2014] riferisce che il massaggio influenza significativamente molti indici neurobiologici, come pattern rilevati con EEG, regolazione negativa del cortisolo che porta ad un aumento di BDNF, oltre che a riportati miglioramenti psicologici.

Dunn [1995] compara l'efficacia di massaggio (con oli neutri), inalazione e mero riposo in pazienti in terapia intensiva (per vari motivi). Non si riscontrano differenze nei tre casi sulle capacità di recupero relativamente alla malattia che li ha portati in terapia intensiva. Però i pazienti sottoposti a sola inalazione rilevano significativo miglioramento del loro umore e livelli percepiti di ansia, anche immediatamente dopo l'intervento. L'autore ipotizza che sia la somministrazione con inalazione la parte efficace della procedura, non il massaggio.

Via orale

In riferimento alla somministrazione per via orale, bisogna fare un discorso separato a seconda della droga considerata.

Fiore e sommità fiorite per via orale

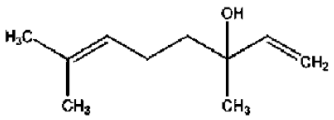
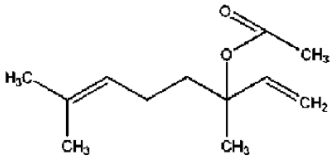
L'uso tradizionale della lavanda prevede l'utilizzo dei fiori di lavanda, interi o sminuzzati, in infusi e decotti[12]: molti studi clinici d'inizio millennio si sono concentrati su questo aspetto per indagare la

12 Sebbene anche l'utilizzo della tintura di lavanda (preparata con etanolo 50-60% come solvente d'estrazione, con proporzione di sostanza vegetale su solvente di estrazione è 1:5, V/V) sia abbastanza diffuso nella pratica tradizionale, l'argomento non sarà volutamente trattato per carenza di studi scientifici limitati all'argomento ma sul suo uso non ci sono molti studi

fondatezza della pratica. Il problema primario di questa pratica è la difficoltà nel determinare quali e quanti composti vadano davvero in soluzione.

Tutti[13] gli studi volti ad indagare gli effetti ansiolitici della lavanda, affermano con sicurezza e come dato consolidato che il linalolo sia facilmente solubile in acqua. Tuttavia, dall'unico test sperimentale trovato sull'argomento dalla scrivente, emerge che il linalolo è scarsamente solubile in acqua, ed ancor meno lo è il linalile acetato, che può essere considerato praticamente insolubile (Tabella 2) [Cal 2006]. Il risultato sperimentale è in realtà coerente con la struttura chimica delle molecole, che non hanno una caratterizzazione spiccatamente polare. La difficoltà di solubilizzazione del linalolo è invece un argomento largamente discusso negli articoli che trattano il linalolo come additivo[14].

Tabella 2: Studio di solubilità in acqua dei composti [Cal 2006]

Molecola	Struttura	Solubilità in acqua (mg/mL)
(±)-linalool		1.336±0.0087
Linalyl acetate		0.054±0.0007

Questa conclusione porta ad ipotizzare che l'azione ansiolitica, riscontrata in alcuni studi di cui sotto, sia attuata da meccanismi diversi dall'entrata nel circolo sistemico per via orale degli attivi da noi conosciuti. Il meccanismo potrebbe essere ancora la via olfattiva, un'azione rilassante dell'acqua calda usata per l'infuso o il decotto, o un'azione della frazione più solubile che riesce ad essere veicolata con questo metodo. L'ultima ipotesi è la meno probabile poiché, fra composti

13 Tutti gli studi letti da chi scrive nella stesura dell'elaborato ed inseriti nelle references che affrontano la questione

14 In questi articoli, il problema della scarsa solubilità del linalolo è affermato chiaramente, con l'obiettivo di indagare i più adatti stratagemmi tecnologici per sfruttare le proprietà del linalolo anche in ambiente acquoso (antibatteriche, antisettiche). Alcune soluzioni proposte includono vettori liposomiali, nanoemulsioni, ciclodestrine. Oltre all'ambito farmaceutico, sono interessati anche l'ambito cosmetico e quello alimentare [Gupta 2023, Zhong 2021, Numanoğlu 2007]

individuati nella pianta della lavanda, non ve ne sono di conosciuti come attivi e riscontrati in quantità sufficienti per produrre un effetto.

Uno studio di Kageyama [2012] riferisce di un effetto ansiolitico dell'infusione di lavanda apportato anche in assenza della frazione volatile, linalolo incluso. Questo risultato è coerente con la conclusione che il linalolo sia poco solubile, dunque la sua assenza in un estratto acquoso non cambierebbe sensibilmente il risultato finale. Questa affermazione non è avanzata dall'autore dell'articolo, che conclude sottolineando l'opportunità di effettuare ulteriori studi per chiarire gli effetti ansiolitici della pianta in questione.

Le modalità d'uso dell'infuso di lavanda sono solitamente 2 grammi di sostanza vegetale in 150 ml di acqua bollente come infusione vegetale, due [Bazrafshan 2020] o tre [HPMC 2012] volte al giorno, per riscontrare un abbassamento dei livelli di ansia e depressione.

Ci sono stati anche dei tentativi di inserire l'estratto acquoso di lavanda in prodotti panificati [Manzoor 2024], che verrebbe così introdotto per via orale unitamente a carboidrati, macronutrienti che sono associati ad un aumento di secrezione della serotonina (in un meccanismo fisiologico che porta all'abbassamento del consumo di carboidrati) [Wurtman 1979, Wurtman 1995][15]. Tuttavia, l'assenza di riflessione sul fatto se i composti attivi siano termolabili, la mancata indagine se linalolo o linalile acetato riescano ad essere ben assorbiti e l'assenza di un gruppo di controllo che assumesse alimenti non addizionati spingono a non considerare questa modalità di somministrazione finché ulteriori studi non saranno fatti.

Olio essenziale per via orale - Silexan

L'olio essenziale di lavanda somministrato per via orale (OS) è uno strumento efficace per il trattamento dell'ansia. Il suo utilizzo è consolidato e diffuso. Questa modalità di somministrazione suppone che i principi attivi contenuti agiscano per via sistemica e non per via olfattiva retronasale.

15 [Wurtman 1979]: La velocità alla quale i neuroni sintetizzano neuroni del Gruppo I come serotonina, acetilcolina e le catecolamine noradrenalina e dopamina dipendono fisiologicamente dalla disponibilità dei precursori di queste molecole (rispettivamente triptofano, colina e tirosina). La concentrazione dei precursori in circolo e nei neuroni cambia velocemente dopo aver consumato del cibo, a seconda di cosa viene ingerito. Ne deriva che l'apporto di nutrienti normalmente influenza la sintesi dei neurotrasmettitori.

Buona parte degli studi dell'ultimo decennio fanno riferimento al Silexan®[16], un olio essenziale standardizzato e titolato, formulato per somministrazione orale estratto dalla *L. angustifolia* e il cui brevetto è proprietà della Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germania. È distribuito col nome commerciale di Laila in Italia, col nome di Calm Aid negli Stati Uniti d'America. Anche se il numero di studi riferiti al Silexan è nettamente superiore a quelli riferiti all'olio essenziale di lavanda assunto per via orale, è ragionevole ipotizzare che quest'ultimo sia assimilabile al primo in termini di efficacia se le proporzioni dei principali attivi sono mantenute: proprietà ansiolitiche sono state individuate anche nell'uso di olio essenziale di *L. angustifolia* di marche differenti [Bradley 2009][17].

L'efficacia ansiolitica di Silexan è stata dimostrata in studi in numero e portata sufficiente da vedersi attribuire lo *status* di farmaco da EMA.

Il Silexan ha un'efficacia dose-dipendente [Dold 2022], con limite inferiore del range terapeutico di 80 mg/die ed un limite superiore di 160 mg/die, con un'efficacia dose dipendente.

Gli studi riportano un'efficacia ansiolitica paragonabile a quella di alcuni SSRI e SNRI [Dold 2022] e benzodiazepine come lorazepam [Woelk 2010] e diazepam [Souto-Maior 2011], farmaci di prima linea nel trattamento dell'ansia.

Gli effetti collaterali di Silexan sono inferiori rispetto a questi farmaci, limitati a disturbi gastrointestinali lievi e transienti, come nausea o eruttazione [Yap 2019].

I farmaci tradizionali danno effetti collaterali che interferiscono con la vita quotidiana, come impedire di poter guidare [Möller 2021]. Inoltre l'olio essenziale di lavanda non ha né effetto sedativo né potenziale d'abuso [Seifritz 2021], non interferisce con contraccettivi orali [Heger-Mahn 2014] oltre a non causare sindrome d'astinenza quando interrotto [Gastpar 2019]. Infine, dosi terapeutiche di Silexan non hanno mostrato interazioni con le attività del citocromo P450 ed altri enzimi che solitamente entrano in gioco nel metabolismo di SSRI e SNRI [Doroshyenko 2013,

16 Il Silexan è standardizzato con concentrazioni di 36.8% di linalolo and 34.2% di linalile acetato [Schuwald 2013]. Questo lascia una variabilità nel restante 29%, lasciando spazio a fluttuazioni nelle concentrazioni dei componenti che ricorrono in concentrazioni inferiori [Malcolm 2018].

17 Malcolm [2018] suggerisce delle linee guida di conversione Silexan/olio essenziale non standardizzato. "La densità dell'olio di lavanda è stimata di essere attorno 0,88 g/mL a 20°C. Dunque 0,1 mL di olio peserebbe approssimativamente 88/89 mg. Ipotizzando 20 gocce per millilitro, [ne deriva la corrispondenza] 2 gocce di olio essenziale per una dose di 88 mg, anche se bisogna supporre una variabilità, data la natura imprecisa del calcolo. Potrebbe essere più accurato misurare il volume o pesare direttamente l'olio".

Kasper 2023]. Schuwald [2013] sostiene che un uso combinato di farmaco e olio essenziale (per via orale) è da tenere in considerazione per le sue possibili applicazioni terapeutiche[18].

Alcuni studi sostengono che l'effetto primario del Silexan sia l'effetto ansiolitico, e che gli altri effetti benefici (come il miglioramento della qualità del sonno) siano risultati mediati dall'effetto primario [Kasper 2018, Seifritz 2019] . Questa conclusione è in linea con l'intervallo temporale che segue l'effetto ansiolitico primario, nonché con l'assenza di proprietà di sedazione in capo a Silexan (proprietà che caratterizza peculiarmente Silexan rispetto agli altri farmaci ansiolitici, anche in riferimento al profilo di sicurezza). Questa interpretazione, sostenuta anche da Möller [2019], suggerirebbe una rivalutazione di tutti gli studi che analizzano il collegamento lavanda-insonnia, alla luce della scoperta dell'effetto primariamente ansiolitico dei principi attivi della lavanda.

Sayed [2020] suggerisce che Silexan per via orale possa essere efficace per il trattamento dell'ansia sul lungo periodo, al contrario della somministrazione tramite inalazione che è riscontrato abbia effetti solo nel breve periodo.

Reazioni allergiche e tossicità

La lavanda ed il suo olio essenziale sono classificati elementi a basso rischio allergizzante, ma la forma ossidata dell'olio è classificata come un allergene di rischio moderato [Corazza 2019]. Il linalolo ed il linalile acetato hanno tendenza ad auto-ossidare, ed i numerosi e vari composti presenti nell'olio essenziale non è escluso che possano reagire con queste forme più reattive, dando vita a nuove sostanze sensibilizzanti che potrebbero indurre una reazione infiammatoria più forte di quella ottenibile dalla somma delle parti. È probabilmente per questi motivi che Hagvall [2016] rileva che i soggetti sensibilizzati all'olio di lavanda nella maggior parte dei casi non riportano reazioni allergiche da contatto a linalolo o linalile acetato nella loro forma ossidata. Ne deriva che, in caso di una pregressa storia di allergizzazione, l'uso di olio frazionato potrebbe minimizzare i rischi di effetti collaterali.

18 Secondo lo studio di Schuwald [2013], la dose minima efficace di olio essenziale è 3 mg/Kg, con effetti dose dipendenti in aumento fino a 30mg/Kg.

Gli effetti sono quelli classici da reazione allergica: arrossamento, prurito, dermatite allergica da contatto, fino ai casi più gravi dove un nuovo contatto con la sostanza deve essere evitato nei soggetti sensibilizzati per evitare conseguenze anche fatali.

Sebbene i soggetti degli studi scientifici siano comunemente testati alla ricerca di una sensibilità alla lavanda (e questa è spesso una condizione di esclusione da suddetti studi), una promozione dell'utilizzo della lavanda su larga scala dovrebbe tenere conto dei rischi di sensibilizzazione sulla totalità della popolazione [Bingham 2019].

I soggetti più a rischio sono i soggetti debilitati, con eczema, o che abbiano contatto frequente e ripetuto con gli attivi in questione, come massaggiatori, fisioterapisti ed infermieri [Corazza 2019, Uter 2001].

Una riflessione su quale sia l'effettiva prevalenza dell'allergia alla lavanda, suo olio essenziale ed ai suoi composti è resa difficile dalla mancata standardizzazione e titolazione dei prodotti presenti in commercio, sia in termini di percentuale di olio essenziale sia in riferimento ai composti effettivamente presenti, soprattutto in riferimento alla concentrazione degli attivi[19], oltre che dal variabile grado di ossidazione dei composti stessi[20], sia al momento dell'acquisto che dopo il l'uso.

Una reazione allergica può essere data non solo da applicazione topica ma anche con trasmissione aerea, ad esempio tramite diffusori elettronici ad ultrasuoni, soprattutto in soggetti giovani [Sergoynne 2020]. Nei pazienti con reazioni più gravi è stato addirittura necessario procedere alla sostituzione dell'arredamento dell'abitazione del soggetto, data la persistenza nell'ambiente dei componenti volatili dell'olio di lavanda [Schaller 1995].

Non sono invece riportati casi di allergia a olio essenziale di lavanda somministrato per via orale. Il Joint Expert Committee (FAO/WHO) sugli Additivi alimentari (JECFA) ha stabilito una dose giornaliera accettabile (ADI) di 0–0.5 mg/ kg di peso corporeo per il linalolo [Aprotosoaie 2014], quindi all'interno dei range terapeutici suggeriti per il Silexan, ed altri oli di lavanda che rispondano alle specifiche della Farmacopea Europea.

19 Il rischio di sensibilizzazione aumenta con l'aumentare della concentrazione dell'attivo nel prodotto utilizzato: linalolo a concentrazione 32% produce una lieve irritazione della cute, mentre sotto il 20% non si individuano reazioni [Kamatou 2008].

20 L'ossidazione dei composti secondari aumenta dell'olio di lavanda aumenta il suo potenziale di sensibilizzazione [Hagvall 2008].

Conclusioni

Sebbene alcuni punti necessitino ancora di approfondimento, è indiscusso che l'olio essenziale di *Lavandula angustifolia* abbia un effetto ansiolitico quando assunto per via orale, in particolare grazie al linalolo ed al linalile acetato, suo profarmaco.

Queste molecole hanno indubbio effetto sul sistema nervoso centrale. Gli studi effettuati suggeriscono che il meccanismo di azione potrebbe essere sia di modulazione della produzione, rilascio e ricaptazione dei neurotrasmettitori coinvolti nel disturbo dell'ansia, sia di interazione diretta con varie tipologie di recettori. Al contempo ha però effetti collaterali inferiori rispetto ai farmaci usati per trattare il disturbo d'ansia. Per questi motivi, la lavanda si candida ad essere un interessante strumento nel trattamento del disturbo dell'ansia, nell'ottica di – se non sostituire – almeno affiancare e ridurre i farmaci utilizzati. Gli studi svolti sull'argomento sono promettenti ma esigui in numero, ma è probabile aumenteranno col diffondersi dell'utilizzo dell'olio essenziale di lavanda.

Per quanto riguarda gli altri metodi di assunzione, gli studi finora svolti appaiono inconclusivi, ed il loro uso è per ora ancora relegato allo *status* di pratica tradizionale. La scarsa conoscenza della via olfattiva non preclude la possibilità che vengano effettuate interessanti scoperte in futuro in quest'ambito, posto che ci sia sufficiente interesse economico o accademico per finanziare studi con strutturati con adeguato rigore scientifico.

Molti studi concludono suggerendo l'utilizzo la lavanda anche con altri metodi di assunzione anche in assenza di certezza della loro efficacia, poiché non avrebbe effetti collaterali legati al suo impiego. Sebbene sia vero che la lavanda sia classificata come pianta con basso rischio in riferimento ai rischi di allergia, andrebbe esercitata prudenza in virtù del crescente corpo di evidenze che indica i composti contenuti nella lavanda come potenziali allergeni, soprattutto nella loro forma ossidata. Entrambe le posizioni vanno bilanciate, tenendo a mente che spesso i soggetti più compromessi e debilitati, che più si gioverebbero da un'azione ansiolitica della lavanda, sono anche quelli che sarebbero maggiormente danneggiati da una reazione allergica.

Bibliografia

Ahn, Ju Hyun, and Myoungsuk Kim. “Effects of Aromatherapy on Anxiety in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” European Journal of Integrative Medicine., vol. 65, 2024, https://doi.org/10.1016/j.eujim.2023.102323

Akhondzadeh, Shahin et al. “Comparison of Lavandula angustifolia Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial.” Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry vol. 27,1 (2003): 123-7. doi:10.1016/s0278-5846(02)00342-1

Alkanan, Sarah Abdulaziz Mohammed, et al. “Dental Pain Perception and Emotional Changes: On the Relationship between Dental Anxiety and Olfaction.” BMC Oral Health., vol. 23, no. 1, 2023, https://doi.org/10.1186/s12903-023-02864-9.

Amitani, H. et al. (2023) The effect of lavender aroma for anxiety disorder: a study protocol for a multicenter, double-masked, randomized, placebo-controlled clinical trial. BMC Complementary Medicine and Therapies. [Online] vol. 23, no. 1, 2023, https://doi.org/10.1186/s12906-023-04231-1.

Amrollahi, Akram et al. “Effects of aromatherapy massage on the severity of restless legs syndrome in hemodialysis patients: A randomized clinical trial.” Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy vol. 26,6

Angelucci, F L et al. “Physiological effect of olfactory stimuli inhalation in humans: an overview.” International journal of cosmetic science vol. 36,2 (2014): 117-23. doi:10.1111/ics.12096

Anjos, Paulo J C et al. “Cardiovascular effects induced by linalool in normotensive and hypertensive rats.” Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of biosciences vol. 68,5-6 (2013): 181-90.

Antonelli, et al. “Efficacy, Safety and Tolerability of Aroma-Massage with Lavender Essential Oil: An Overview.” International Journal of Therapeutic Massage & Bodywork., vol. 13, no. 1, 2020, pp. 32–36, https://doi.org/10.3822/IJTMB.V13I1.529.

Aponso, Minoli et al. “Anxiolytic effects of essential oils may involve anti-oxidant regulation of the pro-oxidant effects of ascorbate in the brain.” Neurochemistry international vol. 150 (2021): 105153. doi:10.1016/j.neuint.2021.105153

Aprotosoaie, Ana Clara, et al. “Essential Oils of Lavandula Genus: A Systematic Review of Their Chemistry.” Phytochemistry Reviews : Proceedings of the Phytochemical Society of Europe., vol. 16, no. 4, 2017, pp. 761–99, https://doi.org/10.1007/s11101-017-9517-1.

Aprotosoaie A.C., Hancianu M., Costache I.-I., Miron A. Linalool: A review on a key odorant molecule with valuable biological properties. Flavour Fragr. J. 2014;29:193–219. doi: 10.1002/ffj.3197

Atsumi, Toshiko, and Keiichi Tonosaki. “Smelling lavender and rosemary increases free radical scavenging activity and decreases cortisol level in saliva.” Psychiatry research vol. 150,1 (2007): 89-96. doi:10.1016/j.psychres.2005.12.012

Ayik, Cahide, and Dilek Özden. “The Effects of Preoperative Aromatherapy Massage on Anxiety and Sleep Quality of Colorectal Surgery Patients: A Randomized Controlled Study.”

Batista, Patrícia Aparecida et al. “Evidence for the involvement of ionotropic glutamatergic receptors on the antinociceptive effect of (-)-linalool in mice.” Neuroscience letters vol. 440,3 (2008): 299-303. doi:10.1016/j.neulet.2008.05.092

Bradley, Belinda F et al. “Effects of orally administered lavender essential oil on responses to anxiety-provoking film clips.” Human psychopharmacology vol. 24,4 (2009): 319-30. doi:10.1002/hup.1016

Complementary Therapies in Medicine., vol. 36, 2018, pp. 93–99, https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.12.002.

Babaev, Olga et al. “Inhibition in the amygdala anxiety circuitry.” Experimental & molecular medicine vol. 50,4 1-16. 9 Apr. 2018, doi:10.1038/s12276-018-0063-8

Babatabar Darzi, Hossein, et al. “The Effect of Aromatherapy with Rose and Lavender on Anxiety, Surgical Site Pain, and Extubation Time after Open-heart Surgery: A Double-center Randomized Controlled Trial.” Phytotherapy Research, vol. 34, no. 10, 2020, pp. 2675–84, https://doi.org/10.1002/ptr.6698

Baldinger, P., et al. “Effects of Silexan on the Serotonin-1A Receptor and Microstructure of the Human Brain: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Study with Molecular and Structural Neuroimaging.” The International Journal of Neuropsychopharmacology., vol. 18, no. 4, 2015, pp. pyu063–pyu063, https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu063.

Bingham, Linda J et al. “Contact allergy and allergic contact dermatitis caused by lavender: A retrospective study from an Australian clinic.” Contact dermatitis vol. 81,1 (2019): 37-42. doi:10.1111/cod.13247

Bakhtshirin, Froozan et al. “The effect of aromatherapy massage with lavender oil on severity of primary dysmenorrhea in Arsanjan students.” Iranian journal of nursing and midwifery research vol. 20,1 (2015): 156-60.

Bazrafshan, Mohammad-Rafi et al. “The effect of lavender herbal tea on the anxiety and depression of the elderly: A randomized clinical trial.” Complementary therapies in medicine vol. 50 (2020): 102393. doi:10.1016/j.ctim.2020.102393

Bingham, Linda J et al. “Contact allergy and allergic contact dermatitis caused by lavender: A retrospective study from an Australian clinic.” Contact dermatitis vol. 81,1 (2019): 37-42. doi:10.1111/cod.13247

Burnett, Kristina M et al. “Scent and mood state following an anxiety-provoking task.” Psychological reports vol. 95,2 (2004): 707-22. doi:10.2466/pr0.95.2.707-722

Buttagat, Vitsarut et al. “Acute effects of traditional Thai massage on electroencephalogram in patients with scapulocostal syndrome.” Complementary therapies in medicine vol. 20,4 (2012): 167-74. doi:10.1016/j.ctim.2012.02.002

Cal, Krzysztof. “Aqueous solubility of liquid monoterpenes at 293 K and relationship with calculated log P value.” Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan vol. 126,4 (2006): 307-9. doi:10.1248/yakushi.126.307

Carmichael, S T et al. “Central olfactory connections in the macaque monkey.” The Journal of comparative neurology vol. 346,3 (1994): 403-34. doi:10.1002/cne.903460306

Chand SP, Marwaha R. Anxiety. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470361/

Chelly, Jacques E et al. “The Role of Inhalation Aromatherapy, Lavender and Peppermint in the Management of Perioperative Pain and Opioid Consumption Following Primary Unilateral Total Hip Arthroplasty: A Prospective, Randomized and Placebo-Controlled Study.” Journal of pain & relief vol. 12,Suppl 1 (2023): 003.

Chioca, Lea R et al. “Anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice: participation of serotonergic but not GABAA/benzodiazepine neurotransmission.” Journal of ethnopharmacology vol. 147,2 (2013): 412-8. doi:10.1016/j.jep.2013.03.028

Chioca, Lea R et al. “Anosmia does not impair the anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice.” Life sciences vol. 92,20-21 (2013): 971-5. doi:10.1016/j.lfs.2013.03.012

Choi, Na-Yoon et al. “Effects of Olfactory Stimul ation with Aroma Oils on Psychophysiological Responses of Female Adults.” International journal of environmental research and public health vol. 19,9 5196. 25 Apr. 2022, doi:10.3390/ijerph19095196

Cline, Michael et al. “Investigation of the anxiolytic effects of linalool, a lavender extract, in the male Sprague-Dawley rat.” AANA journal vol. 76,1 (2008): 47-52.

Corazza, Monica et al. “Aromatherapy and occupational allergic contact dermatitis: Two further cases caused by lavender oil and other essential oils.” Contact dermatitis vol. 81,5 (2019): 378-379. doi:10.1111/cod.13328

Cox, Rebecca C, and Bunmi O Olatunji. “A systematic review of sleep disturbance in anxiety and related disorders.” Journal of anxiety disorders vol. 37 (2016): 104-29. doi:10.1016/j.janxdis.2015.12.001

Craske, Michelle G. et al. "What Is an Anxiety Disorder?" *Depression and Anxiety*, vol. 26, no. 12, 2009, pp. 1066-1085, onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/da.20633

Celik, Sait, and Ahmet Ozkaya. “Effects of intraperitoneally administered lipoic acid, vitamin E, and linalool on the level of total lipid and fatty acids in guinea pig brain with oxidative stress induced by H2O2.” Journal of biochemistry and molecular biology vol. 35,6 (2002): 547-52. doi:10.5483/bmbrep.2002.35.6.547

Da Porto, Carla, et al. “Flavour Compounds of Lavandula Angustifolia L. to Use in Food Manufacturing: Comparison of Three Different Extraction Methods.” Food Chemistry, vol. 112, no. 4, 2009, pp. 1072–78, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.07.015

Danh, L.T. et al. “Antioxidant activity, yield and chemical composition of lavender essential oil extracted by supercritical CO2”. J. Supercrit. Fluids 2012, 70, 27–34 http://doi.org/10.1016/j.supflu.2012.06.008

Daştan, Naciye et al. “The Effect of Hand Massage Applied Before Cataract Surgery on Anxiety, Surgical Fear, Pain and Physiological Parameters.” Journal of perianesthesia nursing : official journal of the American Society of PeriAnesthesia Nurses, S1089-9472(23)01106-1. 21 May. 2024, doi:10.1016/j.jopan.2023.12.018

Davari, Hossein et al. “Effect of Lavender Aromatherapy on Sleep Quality and Physiological Indicators in Patients after CABG Surgery: A Clinical Trial Study.” Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine vol. 25,4 (2021): 429-434. doi:10.5005/jp-journals-10071-23785

de Araújo, Demetrius Antonio Machado et al. “Essential oils components as a new path to understand ion channel molecular pharmacology.” Life sciences vol. 89,15-16 (2011): 540-4. doi:10.1016/j.lfs.2011.04.020

Demirağ, Hatice et al. “The effect of topically administered lavender aromatherapy on the pain of insulin injection in diabetic patients: a double-blind randomized controlled clinical trial.” Turkish journal of medical sciences vol. 52,6 (2022): 1845-1853. doi:10.55730/1300-0144.5531

Dobros, Natalia et al. “Phytochemical Profiling, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of Plants Belonging to the Lavandula Genus.” Molecules (Basel, Switzerland) vol. 28,1 256. 28 Dec. 2022, doi:10.3390/molecules28010256

Dold, Markus, et al. “Efficacy of Silexan in Patients with Anxiety Disorders: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials.” European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience., vol. 273, no. 7, 2023, pp. 1615–28, https://doi.org/10.1007/s00406-022-01547-w

Domingos, Thiago da Silva, and Eliana Mara Braga. “Massagem com aromaterapia: efetividade sobre a ansiedade de usuárioscom transtornos de personalidade em internação psiquiátrica” [Massage with aromatherapy: effectiveness on anxiety of users with personality disorders in psychiatric hospitalization]. Revista da Escola de Enfermagem da U S P vol. 49,3 (2015): 453-9. doi:10.1590/S0080-623420150000300013

Donelli, Davide, et al. “Effects of Lavender on Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Phytomedicine (Stuttgart)*, vol. 65, 2019, pp. 153099–153099, https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.153099.

Doroshyenko, Oxana et al. “Drug cocktail interaction study on the effect of the orally administered lavender oil preparation silexan on cytochrome P450 enzymes in healthy volunteers.” Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals vol. 41,5 (2013): 987-93. doi:10.1124/dmd.112.050203

Dos Santos, Éverton Renan Q et al. “Linalool-rich essential oils from the Amazon display antidepressant-type effect in rodents.” Journal of ethnopharmacology vol. 212 (2018): 43-49. doi:10.1016/j.jep.2017.10.013

Duan, Xudong et al. “Autonomic nervous function and localization of cerebral activity during lavender aromatic immersion.” Technology and health care : official journal of the European Society for Engineering and Medicine vol. 15,2 (2007): 69-78.

Dunn, C et al. “Sensing an improvement: an experimental study to evaluate the use of aromatherapy, massage and periods of rest in an intensive care unit.” Journal of advanced nursing vol. 21,1 (1995): 34-40. doi:10.1046/j.1365-2648.1995.21010034.x

El Alaoui C, Chemin J, Fechtali T, Lory P. Modulation of T-type Ca2+ channels by Lavender and Rosemary extracts. PLoS One. 2017 Oct 26;12(10):e0186864. doi: 10.1371/journal.pone.0186864

Elisabetsky, E et al. “Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models.” Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology vol. 6,2 (1999): 107-13. doi:10.1016/s0944-7113(99)80044-0

Fathima A, Farhath et al. “In vitro and Ex vivo study targeting the development of a Lavandula stoechas L. (Ustukhuddūs) loaded Unani Transdermal patch: Implication of Unani Medicine in the treatment of Nisyan (Dementia).” Heliyon vol. 10,3 e25284. 26 Jan. 2024, doi:10.1016/j.heliyon.2024.e25284

Field, Tiffany et al. “Lavender fragrance cleansing gel effects on relaxation.” The International journal of neuroscience vol. 115,2 (2005): 207-22. doi:10.1080/00207450590519175

Field, Tiffany et al. “Lavender bath oil reduces stress and crying and enhances sleep in very young infants.” Early human development vol. 84,6 (2008): 399-401. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.10.008

Field, Tiffany. “Massage therapy research review.” Complementary therapies in clinical practice vol. 20,4 (2014): 224-9. doi:10.1016/j.ctcp.2014.07.002

Firenzuoli, Fabio “Fitoterapia”, 2009 quarta edizione, Elsevier srl

Fung, Timothy K. H., et al. “Therapeutic Effect and Mechanisms of Essential Oils in Mood Disorders: Interaction between the Nervous and Respiratory Systems.” International Journal of Molecular Sciences., vol. 22, no. 9, 2021, https://doi.org/10.3390/ijms22094844

Gastpar, M et al. “Silexan does not cause withdrawal symptoms even when abruptly discontinued.” International journal of psychiatry in clinical practice vol. 21,3 (2017): 177-180. doi:10.1080/13651501.2017.1301488

Ghods, Ali Asghar et al. “The effect of topical application of lavender essential oil on the intensity of pain caused by the insertion of dialysis needles in hemodialysis patients: A randomized clinical trial.” Complementary therapies in medicine vol. 23,3 (2015): 325-30. doi:10.1016/j.ctim.2015.03.001

Gould, K L, and K Lipscomb. “Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance.” The American journal of cardiology vol. 34,1 (1974): 48-55. doi:10.1016/0002-9149(74)90092-7

Greenberg, Martha J, and Jason T Slyer. “Effectiveness of Silexan oral lavender essential oil compared to inhaled lavender essential oil aromatherapy for sleep in adults: a systematic review.” JBI database of systematic reviews and implementation reports vol. 16,11 (2018): 2109-2117. doi:10.11124/JBISRIR-2017-003823

Gupta, Isha et al. “Linalool-Incorporated Synergistically Engineered Modified Liposomal Nanocarriers for Enhanced Transungual Delivery of Terbinafine against Onychomycosis.” Materials (Basel, Switzerland) vol. 16,12 4424. 16 Jun. 2023, doi:10.3390/ma16124424

Hagvall, Lina et al. “Lavender oil lacks natural protection against autoxidation, forming strong contact allergens on air exposure.” Contact dermatitis vol. 59,3 (2008): 143-50. doi:10.1111/j.1600-0536.2008.01402.x

Hagvall, Lina, and Johanna Bråred Christensson. “Patch Testing with Main Sensitizers Does Not Detect All Cases of Contact Allergy to Oxidized Lavender Oil.” Acta dermato-venereologica vol. 96,5 (2016): 679-83. doi:10.2340/00015555-2319

Harada, Hiroki et al. “Linalool Odor-Induced Anxiolytic Effects in Mice.” Frontiers in behavioral neuroscience vol. 12 241. 23 Oct. 2018, doi:10.3389/fnbeh.2018.00241

Hariri, A R et al. “Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system.” Neuroreport vol. 11,1 (2000): 43-8. doi:10.1097/00001756-200001170-00009

Hashemi, Sayyed Hossein et al. “The Effect of Massage With Lavender Oil on Restless Leg Syndrome in Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Trial.” Nursing and midwifery studies vol. 4,4 (2015): e29617. doi:10.17795/nmsjournal29617

Hawken, P A R et al. “Genetic differences in temperament determine whether lavender oil alleviates or exacerbates anxiety in sheep.” Physiology & behavior vol. 105,5 (2012): 1117-23. doi:10.1016/j.physbeh.2011.12.005

Hector W. H. Tsang, et al. “Neurophysiological and Behavioural Effects of Lavender Oil in Rats with Experimentally Induced Anxiety: Lavender Oil on Anxiety of Rats.” *Flavour and Fragrance Journal*, vol. 28, 2013, pp. 168–73, https://doi.org/10.1002/ffj.3148.

Heger-Mahn, Doris et al. “No interacting influence of lavender oil preparation silexan on oral contraception using an ethinyl estradiol/levonorgestrel combination.” Drugs in R&D vol. 14,4 (2014): 265-72. doi:10.1007/s40268-014-0065-5

Héral, Bénédicte, et al. “Phytochemicals from the Genus Lavandula: A Review.” Phytochemistry Reviews : Proceedings of the Phytochemical Society of Europe., vol. 20, no. 4, 2021, pp. 751–71, https://doi.org/10.1007/s11101-020-09719-z

Heuberger, Eva et al. “Transdermal absorption of (-)-linalool induces autonomic deactivation but has no impact on ratings of well-being in humans.” Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacologyvol. 29,10 (2004): 1925-32. doi:10.1038/sj.npp.1300521

Hritcu, Lucian et al. “Effects of lavender oil inhalation on improving scopolamine-induced spatial memory impairment in laboratory rats.” Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology vol. 19,6 (2012): 529-34. doi:10.1016/j.phymed.2012.02.002

Ivanov, Iliyan, and Jeffrey M Schwartz. “Why Psychotropic Drugs Don't Cure Mental Illness-But Should They?.” Frontiers in psychiatry vol. 12 579566. 6 Apr. 2021, doi:10.3389/fpsyt.2021.579566

Imanishi, Jiro et al. “Anxiolytic effect of aromatherapy massage in patients with breast cancer.” Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM vol. 6,1 (2009): 123-8. doi:10.1093/ecam/nem073

Jakubovski, Ewgeni et al. “Systematic review and meta-analysis: Dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders.” Depression and anxiety vol. 36,3 (2019): 198-212. doi:10.1002/da.22854

Jäger, Walter et al. “Percutaneous absorption of lavender oil from a massage oil.” *Journal of the society of cosmetic chemists* 43 (1992): 49-54.

Johnson, Andrew J. “Cognitive facilitation following intentional odor exposure.” Sensors (Basel, Switzerland) vol. 11,5 (2011): 5469-88. doi:10.3390/s110505469

Kageyama, A. ed al. “Antidepressant-like Effects of an Aqueous Extract of Lavender (Lavandula angustifolia Mill.) in Rats.” Food Sci. Technol. Res. 2012, 18, 473–479. http://doi.org/10.3136/fstr.18.473

Kamatou, Guy P.P. et al. “Linalool – a Review of a Biologically Active Compound of Commercial Importance.” Natural Product Communications. 2008;3(7). doi:10.1177/1934578X0800300727

Kasper, Siegfried, et al. “Silexan in Anxiety Disorders: Clinical Data and Pharmacological Background.” The World Journal of Biological Psychiatry, vol. 19, no. 6, 2018, pp. 412–20, https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1331046.

Kasper, Siegfried et al. “Efficacy of Silexan in mixed anxiety-depression--A randomized, placebo-controlled trial.” European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology vol. 26,2 (2016): 331-340. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.12.002

Kasper, Siegfried et al. “Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep--A randomized, placebo-controlled trial.” European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology vol. 25,11 (2015): 1960-7. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.07.024

Kasper, Siegfried, et al. “Lavender Oil Preparation Silexan Is Effective in Generalized Anxiety Disorder – a Randomized, Double-Blind Comparison to Placebo and Paroxetine.” The International Journal of Neuropsychopharmacology., vol. 17, no. 6, 2014, pp. 859–69, https://doi.org/10.1017/S1461145714000017.

Karadag, Ezgi et al. “Effects of aromatherapy on sleep quality and anxiety of patients.” Nursing in critical care vol. 22,2 (2017): 105-112. doi:10.1111/nicc.12198

Karan, Nazife Begüm. “Influence of lavender oil inhalation on vital signs and anxiety: A randomized clinical trial.” Physiology & behavior vol. 211 (2019): 112676. doi:10.1016/j.physbeh.2019.112676

Kavurmacı, Mehtap et al. “Determination the effects of lavender oil quality of sleep and fatigue of students.” Perspectives in psychiatric care vol. 58,3 (2022): 1013-1020. doi:10.1111/ppc.12892

Kessler, Ronald C et al. “Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication.” Archives of general psychiatry vol. 62,6 (2005): 617-27. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617

Kim, Jung T et al. “Evaluation of aromatherapy in treating postoperative pain: pilot study.” Pain practice : the official journal of World Institute of Pain vol. 6,4 (2006): 273-7. doi:10.1111/j.1533-2500.2006.00095.x

Kohli, Anil, et al. “Comparative Evaluation between Lavender Essential Oil and Patchouli Essential Oil in Aromatherapy and Its Effect on Dental Anxiety in Children.” International Journal of Clinical

Pediatric Dentistry., vol. 16, no. 5, 2023, pp. 681–85, https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-2674.

Kritsidima, Metaxia et al. “The effects of lavender scent on dental patient anxiety levels: a cluster randomised-controlled trial.” Community dentistry and oral epidemiology vol. 38,1 (2010): 83-7. doi:10.1111/j.1600-0528.2009.00511.x

Krüger, Tillmann, et al. “Prescription of Silexan Is Associated with Less Frequent General Practitioner Repeat Consultations Due to Disturbed Sleep Compared to Benzodiazepine Receptor Agonists: A Retrospective Database Analysis.” Healthcare., vol. 11, no. 1, 2023, https://doi.org/10.3390/healthcare11010077.

Kuriyama, Hiroko et al. “Immunological and Psychological Benefits of Aromatherapy Massage.” Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM vol. 2,2 (2005): 179-184. doi:10.1093/ecam/neh087

Law, Yu Xi Terence, et al. “Does Addition of Aromatherapy and Music Help to Reduce Pain and Anxiety during Shockwave Lithotripsy Compared to Standard Analgesia Alone? A Randomised Controlled Trial.” International Urology and Nephrology., vol. 55, no. 10, 2023, pp. 2405–10, https://doi.org/10.1007/s11255-023-03684-0.

LeDoux, J E. “Emotion circuits in the brain.” Annual review of neuroscience vol. 23 (2000): 155-84. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.155

Lehrner, J et al. “Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office.” Physiology & behavior vol. 86,1-2 (2005): 92-5. doi:10.1016/j.physbeh.2005.06.031

Lis-Balchin, M, and S Hart. “Studies on the mode of action of the essential oil of lavender (Lavandula angustifolia P. Miller).” Phytotherapy research : PTRvol. 13,6 (1999): 540-2. doi:10.1002/(sici)1099-1573(199909)13:6<540::aid-ptr523>3.0.co;2-i

Liu, Yi et al. “Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders.” Frontiers in psychology vol. 9 2201. 21 Nov. 2018, doi:10.3389/fpsyg.2018.02201

López, Víctor et al. “Exploring Pharmacological Mechanisms of Lavender (Lavandula angustifolia) Essential Oil on Central Nervous System Targets.” Frontiers in pharmacology vol. 8 280. 19 May. 2017, doi:10.3389/fphar.2017.00280

Lydiard, R Bruce. “The role of GABA in anxiety disorders.” The Journal of clinical psychiatry vol. 64 Suppl 3 (2003): 21-7.

Komori, Teruhisa et al. “The sleep-enhancing effect of valerian inhalation and sleep-shortening effect of lemon inhalation.” Chemical senses vol. 31,8 (2006): 731-7. doi:10.1093/chemse/bjl015

Koulivand, Peir Hossein et al. “Lavender and the nervous system.” Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM vol. 2013 (2013): 681304. doi:10.1155/2013/681304

Manzoor S. et al. (2024), “Development and evaluation of anxiolytic potential of bagels incorporated with banana peel flour and lavender”. Journal of Agriculture and Food Research, Volume 15, 2024, 101029, https://doi.org/10.1016/j.jafr.2024.101029. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666154324000668)

Malcolm, Benjamin J, and Kimberly Tallian. “Essential oil of lavender in anxiety disorders: Ready for prime time?.” The mental health clinician vol. 7,4 147-155. 26 Mar. 2018, doi:10.9740/mhc.2017.07.147

Magden, Elizabeth R et al. “The Effects of Oral Lavender Therapy on Wounding in Chimpanzees (Pan troglodytes).” Animals : an open access journal from MDPI vol. 13,8 1382. 18 Apr. 2023, doi:10.3390/ani13081382

Milanos, Sinem et al. “Metabolic Products of Linalool and Modulation of GABAA Receptors.” Frontiers in chemistry vol. 5 46. 21 Jun. 2017, doi:10.3389/fchem.2017.00046

Mirbagher Ajorpaz, Neda et al. “Effects of glycerin oil and lavender oil massages on hemodialysis patients' restless legs syndrome.” Journal of bodywork and movement therapies vol. 24,1 (2020): 88-92. doi:10.1016/j.jbmt.2019.06.012

Morris, J S et al. “A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions.” Nature vol. 383,6603 (1996): 812-5. doi:10.1038/383812a0

Morris, N. “The effects of lavender (Lavendula angustifolium) baths on psychological well-being: two exploratory randomised control trials.” Complementary therapies in medicine vol. 10,4 (2002): 223-8. doi:10.1016/s0965-2299(02)00086-9

Möller, Hans-Jürgen, et al. “Silexan Does Not Affect Driving Performance after Single and Multiple Dose Applications: Results from a Double-Blind, Placebo and Reference-Controlled Study in Healthy Volunteers.” Journal of Psychiatric Research., vol. 136, 2021, pp. 543–51, https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.10.028

Möller, Hans-Jürgen, et al. “Efficacy of Silexan in Subthreshold Anxiety: Meta-Analysis of Randomised, Placebo-Controlled Trials.” European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience., vol. 269, no. 2, 2019, pp. 183–93, https://doi.org/10.1007/s00406-017-0852-4

Müller, Walter E et al. “Pharmacological basis of the anxiolytic and antidepressant properties of Silexan®, an essential oil from the flowers of lavender.” Neurochemistry international vol. 143 (2021): 104899. doi:10.1016/j.neuint.2020.104899

Mondal, Goutam et al. “In Vitro Metabolism and CYP-Modulating Activity of Lavender Oil and Its Major Constituents.” Molecules (Basel, Switzerland) vol. 28,2 755. 12 Jan. 2023, doi:10.3390/molecules28020755

Moss, Mark et al. “Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults.” The International journal of neuroscience vol. 113,1 (2003): 15-38. doi:10.1080/00207450390161903

Muzzarelli, Lorie et al. “Aromatherapy and reducing preprocedural anxiety: A controlled prospective study.” Gastroenterology nursing : the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates vol. 29,6 (2006): 466-71. doi:10.1097/00001610-200611000-00005

Nasiri Lari, Zeinab et al. “Efficacy of inhaled Lavandula angustifolia Mill. Essential oil on sleep quality, quality of life and metabolic control in patients with diabetes mellitus type II and insomnia.” Journal of ethnopharmacology vol. 251 (2020): 112560. doi:10.1016/j.jep.2020.112560

Numanoğlu, Ulya et al. “Use of cyclodextrins as a cosmetic delivery system for fragrance materials: linalool and benzyl acetate.” AAPS PharmSciTech vol. 8,4 E85. 19 Oct. 2007, doi:10.1208/pt0804085

Nuss, Philippe. “Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation.” Neuropsychiatric disease and treatment vol. 11 165-75. 17 Jan. 2015, doi:10.2147/NDT.S58841

Oshvandi, Khodayar et al. “The effects of foot massage on hemodialysis patients' sleep quality and restless leg syndrome: a comparison of lavender and sweet orange essential oil topical application.” Journal of complementary & integrative medicine vol. 18,4 843-850. 12 Apr. 2021, doi:10.1515/jcim-2020-0121

Ozkaraman, Ayse, et al. “Aromatherapy: The Effect of Lavender on Anxiety and Sleep Quality in Patients Treated With Chemotherapy.” Clinical Journal of Oncology Nursing, vol. 22, no. 2, 2018, pp. 203–10, https://doi.org/10.1188/18.CJON.203-210.

O'Connor, Daniel W et al. “A randomized, controlled cross-over trial of dermally-applied lavender (Lavandula angustifolia) oil as a treatment of agitated behaviour in dementia.” BMC complementary and alternative medicine vol. 13 315. 13 Nov. 2013, doi:10.1186/1472-6882-13-315

Perry, R et al. “Is lavender an anxiolytic drug? A systematic review of randomised clinical trials.” Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology vol. 19,8-9 (2012): 825-35. doi:10.1016/j.phymed.2012.02.013

Pessoa L, Hof PR. From Paul Broca's great limbic lobe to the limbic system. J Comp Neurol. 2015 Dec 1;523(17):2495-500. doi: 10.1002/cne.23840. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26103943; PMCID: PMC4591172

Ploghaus, Alexander, et al. “Exacerbation of Pain by Anxiety Is Associated with Activity in a Hippocampal Network.” The Journal of Neuroscience, vol. 21, no. 24, 2001, pp. 9896–903, https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-24-09896.2001

Sánchez-Vidaña, Dalinda Isabel et al. “Lavender essential oil ameliorates depression-like behavior and increases neurogenesis and dendritic complexity in rats.” Neuroscience letters vol. 701 (2019): 180-192. doi:10.1016/j.neulet.2019.02.042

Santarsieri, Daniel, and Thomas L Schwartz. “Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians.” Drugs in context vol. 4 212290. 8 Oct. 2015, doi:10.7573/dic.212290

Sayed, Ahmed M et al. “The best route of administration of lavender for anxiety: a systematic review and network meta-analysis.” General hospital psychiatry vol. 64 (2020): 33-40. doi:10.1016/j.genhosppsych.2020.02.001

Sayorwan, Winai et al. “The effects of lavender oil inhalation on emotional states, autonomic nervous system, and brain electrical activity.” Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet vol. 95,4 (2012): 598-606.

Schaller M, Korting HC. Allergic airborne contact dermatitis from essential oils used in aromatherapy. Clin Exp Dermatol. 1995 Mar;20(2):143-5. doi: 10.1111/j.1365-2230.1995.tb02719.x. PMID: 8565250.

Schuwald, Anita M et al. “Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels.” PloS one vol. 8,4 e59998. 29 Apr. 2013, doi:10.1371/journal.pone.0059998

Scott, S K et al. “Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions.” Nature vol. 385,6613 (1997): 254-7. doi:10.1038/385254a0

Sergoynne, Laurine et al. “Allergic contact dermatitis, mimicking atopic dermatitis, associated with the use of essential oils in "home-made" cosmetics and aromatherapy diffusers.” Contact dermatitis vol. 83,4 (2020): 311-313. doi:10.1111/cod.13580

Seifritz, Erich et al. “No Abuse Potential of Silexan in Healthy Recreational Drug Users: A Randomized Controlled Trial.” The international journal of neuropsychopharmacology vol. 24,3 (2021): 171-180. doi:10.1093/ijnp/pyaa064

Seifritz, Erich, et al. “Beneficial Effects of Silexan on Sleep Are Mediated by Its Anxiolytic Effect.” Journal of Psychiatric Research., vol. 115, 2019, pp. 69–74, https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.013.

Shamabadi, Ahmad, and Shahin Akhondzadeh. “Efficacy and tolerability of Lavandula angustifolia in treating patients with the diagnosis of depression: a systematic review of randomized controlled trials.” Journal of complementary & integrative medicine vol. 20,1 81-91. 23 Aug. 2021, doi:10.1515/jcim-2020-0498

Sharifi-Rad, Javad et al. “Biological Activities of Essential Oils: From Plant Chemoecology to Traditional Healing Systems.” Molecules (Basel, Switzerland) vol. 22,1 70. 1 Jan. 2017, doi:10.3390/molecules22010070

Shiina, Yumi et al. “Relaxation effects of lavender aromatherapy improve coronary flow velocity reserve in healthy men evaluated by transthoracic Doppler echocardiography.” International journal of cardiologyvol. 129,2 (2008): 193-7. doi:10.1016/j.ijcard.2007.06.064

Shimizu, Kuniyoshi et al. “Essential oil of lavender inhibited the decreased attention during a long-term task in humans.” Bioscience, biotechnology, and biochemistry vol. 72,7 (2008): 1944-7. doi:10.1271/bbb.70835

Shipley, Michael T., and Michael Ennis. "Functional Organization of Olfactory System." *Journal of Neurobiology*, vol. 30, no. 1, 1996, pp. 123-176.

Soden, Katie et al. “A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting.” Palliative medicine vol. 18,2 (2004): 87-92. doi:10.1191/0269216304pm874oa

Souto-Maior, Flávia Negromonte et al. “Anxiolytic-like effects of inhaled linalool oxide in experimental mouse anxiety models.” Pharmacology, biochemistry, and behavior vol. 100,2 (2011): 259-63. doi:10.1016/j.pbb.2011.08.029

Stringer, Jacqui et al. “Massage in patients undergoing intensive chemotherapy reduces serum cortisol and prolactin.” Psycho-oncology vol. 17,10 (2008): 1024-31. doi:10.1002/pon.1331

Thibaut, Florence. “Anxiety disorders: a review of current literature.” Dialogues in clinical neuroscience vol. 19,2 (2017): 87-88. doi:10.31887/DCNS.2017.19.2/fthibaut

Torrico TJ, Abdijadid S. Neuroanatomy, Limbic System. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538491/

Tüzün Özdemir, Sevda, and Asiye Akyol. “Effect of inhaler and topical lavender oil on pain management of arteriovenous fistula cannulation.” The journal of vascular access vol. 24,3 (2023): 465-474. doi:10.1177/11297298211031086

Uslu, Yasemin et al. “The effect of lavender foot baths on postoperative pain and sleep quality in comparison with foot baths with warm water only-A prospective randomized controlled study.” Explore (New York, N.Y.) vol. 20,3 (2024): 385-391. doi:10.1016/j.explore.2023.10.003

Uter, W et al. “Association between occupation and contact allergy to the fragrance mix: a multifactorial analysis of national surveillance data.” Occupational and environmental medicine vol. 58,6 (2001): 392-8. doi:10.1136/oem.58.6.392

Unione Europea. “European Pharmacopoeia”, 6^A ed, vol. 2. Council of Europe: Strassbourg, 2008.

van der Ploeg, Eva S et al. “The study protocol of a blinded randomised-controlled cross-over trial of lavender oil as a treatment of behavioural symptoms in dementia.” BMC geriatrics vol. 10 49. 22 Jul. 2010, doi:10.1186/1471-2318-10-49

van Riel, Debby et al. “The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system.” The Journal of pathology vol. 235,2 (2015): 277-87. doi:10.1002/path.4461

von Känel, Roland, et al. “Therapeutic Effects of Silexan on Somatic Symptoms and Physical Health in Patients with Anxiety Disorders: A Meta-analysis.” Brain and Behavior., vol. 11, no. 4, 2021, https://doi.org/10.1002/brb3.1997.

Walker, William H 2nd et al. “Circadian rhythm disruption and mental health.” Translational psychiatry vol. 10,1 28. 23 Jan. 2020, doi:10.1038/s41398-020-0694-0

Wang, Ze-Jun, and Thomas Heinbockel. “Essential Oils and Their Constituents Targeting the GABAergic System and Sodium Channels as Treatment of Neurological Diseases.” Molecules (Basel, Switzerland) vol. 23,5 1061. 2 May. 2018, doi:10.3390/molecules23051061

Wiebe, E. “A Randomized Trial of Aromatherapy to Reduce Anxiety before Abortion.” Effective Clinical Practice : ECP., vol. 3, no. 4, 2000, pp. 166–69.

Wilcock, Andrew et al. “Does aromatherapy massage benefit patients with cancer attending a specialist palliative care day centre?.” Palliative medicine vol. 18,4 (2004): 287-90. doi:10.1191/0269216304pm895oa

Wilkinson, Susie M et al. “Effectiveness of aromatherapy massage in the management of anxiety and depression in patients with cancer: a multicenter randomized controlled trial.” Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology vol. 25,5 (2007): 532-9. doi:10.1200/JCO.2006.08.9987

Woelk, H, and S Schläfke. “A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder.” Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology vol. 17,2 (2010): 94-9. doi:10.1016/j.phymed.2009.10.006

Wu, Jin-Ji et al. “Modulatory effects of aromatherapy massage intervention on electroencephalogram, psychological assessments, salivary cortisol and plasma brain-derived neurotrophic factor.” Complementary therapies in medicine vol. 22,3 (2014): 456-62. doi:10.1016/j.ctim.2014.04.001

Wurtman, R J. “When--and why--should nutritional state control neurotransmitter synthesis?.” Journal of neural transmission. Supplementum ,15 (1979): 69-79.

Wurtman, R J, and J J Wurtman. “Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression.” Obesity research vol. 3 Suppl 4 (1995): 477S-480S. doi:10.1002/j.1550-8528.1995.tb00215.x

Xu, Yue, et al. “Lavender Essential Oil Fractions Alleviate Sleep Disorders Induced by the Combination of Anxiety and Caffeine in Mice.” Journal of Ethnopharmacology., vol. 302, 2023, https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115868.

Yoo, Onyoo, and Sin-Ae Park. “Anxiety-Reducing Effects of Lavender Essential Oil Inhalation: A Systematic Review.” Healthcare., vol. 11, no. 22, 2023, https://doi.org/10.3390/healthcare11222978.

Yap, Wuan Shuen et al. “Efficacy and safety of lavender essential oil (Silexan) capsules among patients suffering from anxiety disorders: A network meta-analysis.” Scientific reports vol. 9,1 18042. 2 Dec. 2019, doi:10.1038/s41598-019-54529-9

Yu, X. et al., “Does addition of aromatherapy and music help to reduce pain and anxiety during shockwave lithotripsy compared to standard analgesia alone? A randomised controlled trial”, 2023, International Urology and Nephrology (2023) 55:2405–2410 https://doi.org/10.1007/s11255-023-03684-0

Zald, David H., and Joseph V. Pardo. "Emotion, Olfaction, and the Human Amygdala: Amygdala Activation During Aversive Olfactory Stimulation." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 94, no. 8, 1997, pp. 4119-4124, www.pnas.org/content/94/8/4119.

Zhang, Nan et al. “The anxiolytic effect of essential oil of Cananga odorata exposure on mice and determination of its major active constituents.” Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology vol. 23,14 (2016): 1727-1734. doi:10.1016/j.phymed.2016.10.017

Zhong, Weiming et al. “Linalool Nanoemulsion Preparation, Characterization and Antimicrobial Activity against Aeromonas hydrophila.” International journal of molecular sciences vol. 22,20 11003. 12 Oct. 2021, doi:10.3390/ijms222011003