

## **PLANTAS MEDICINALES PARA ALTERACIONES DEL SUEÑO, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN (I): MELISA**

***María Emilia Carretero Accame***

Depresión, ansiedad y alteraciones del sueño son afecciones del sistema nervioso central (SNC) cuya prevalencia parece haberse incrementado en los últimos años. Por ejemplo, la OMS predice que para el año 2020 el incremento en la morbilidad en casos de depresión podrá ir precedido solo por el originado como consecuencia de afecciones cardiovasculares.

Se considera que los trastornos de ansiedad, principalmente la ansiedad generalizada, la originada por motivos de tipo social (fobias) y la consecuente a un estrés postraumático, pueden afectar casi a un 10% de la población, en mayor medida a mujeres, siendo uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes aunque por lo general de carácter leve.

***Según la Sociedad Americana de la Ansiedad y Depresión (ADAA)***, el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), diagnosticado tras 6 meses de padecimiento de los síntomas, “se caracteriza por una preocupación persistente, excesiva y poco realista acerca de las cosas cotidianas”. Las personas que la padecen experimentan preocupación y tensión por problemas diarios aunque objetivamente no exista motivo para ello. En los casos más graves, puede incluso impedir las actividades diarias más sencillas, laborales o sociales. Aunque la etiología es desconocida algunos factores biológicos como alteraciones en la transmisión serotoninérgica, noradrenérgica, glutamatérgica y gabaérgica; antecedentes familiares y situaciones de estrés, parecen tener un papel importante. Estos síntomas psíquicos suelen ir acompañados por síntomas físicos como tensión muscular, fatiga, sensación de ahogo, inquietud, dificultad para dormir, irritabilidad, nerviosismo, malestar gastrointestinal o diarrea.

Al igual que otros trastornos de ansiedad, el TAG puede tratarse mediante terapia cognitiva conductual que ayudará a los enfermos a identificar, comprender y modificar el pensamiento defectuoso y los patrones de comportamiento, aprendiendo a controlar su preocupación. Existen además técnicas de relajación y tratamientos farmacológicos, tanto naturales como de síntesis. El tratamiento puede ser complicado si las personas tienen más de un trastorno de ansiedad o si sufren de depresión, insomnio, o problemas de adicción, razón por la cual debe ser adaptado específicamente para cada individuo. La depresión es una enfermedad compleja cuya sintomatología psiquiátrica se caracteriza por la incapacidad que tiene el enfermo de experimentar placer ante situaciones favorables y/o durante el desarrollo de actividades que antes eran percibidas como satisfactorias. Puede tener su origen en algún acontecimiento vital negativo, considerándose entonces un proceso de adaptación normal (depresión reactiva), o puede ser consecuencia de alteraciones fisiológicas relacionadas con los procesos de neurotransmisión. En el primer caso no suele ser necesaria la actuación farmacológica, en el segundo se suele tratar con psicofármacos.

El insomnio se constituye como uno de los problemas cuya resolución es más demandada en las consultas de atención primaria, y aunque puede afectar a cualquier persona, es más frecuente en mujeres, ancianos y personas que viven solas. Se considera que en España afecta a un 40% de adultos y un 10% lo padece de forma crónica. La incidencia se incrementa con la edad, estimando que puede ser de un 45% en personas mayores de 65 años.

Aunque según indica el prestigioso psiquiatra Dr. Rojas Marcos, la propia expectativa que tiene el individuo sobre la cantidad de horas de sueño que cree que le conviene puede ser causa de ansiedad e incidir negativamente en la conciliación del sueño (<http://www.mapfre.com/salud/es/noticias/insomnio-un-tercio-poblacion-afectada.shtml>) , es evidente que los problemas económicos y políticos recientes están provocando un aumento de su incidencia. Además, uno de cada tres pacientes que acude a

la consulta del médico por insomnio suele presentar una enfermedad comórbida de la salud mental, principalmente depresión y ansiedad.

Se estima que un 31% de los pacientes con insomnio, están siendo tratados con benzodiazepinas. Sin embargo, según los expertos, el tratamiento de las alteraciones del sueño e incluso del insomnio, debe iniciarse mediante la aplicación de una serie de medidas higiénicas, adaptadas a la propia idiosincrasia de cada individuo, como son cenar moderadamente suprimiendo alimentos que provocan una digestión pesada, evitar la ingestión de bebidas estimulantes y otros estímulos excitantes como la lectura de un libro excesivamente atrayente, la navegación por internet, la administración de algunos medicamentos, el tabaquismo, la visualización de determinados programas televisivos y todo aquello que pueda ser considerado un estímulo estresante. También se deben evitar las discusiones familiares y se deben mantener, en la medida de lo posible, los horarios de acostarse y levantarse, evitando siestas prolongadas (no más de 20 minutos). El aprendizaje de técnicas de relajación resulta una interesante estrategia para conciliar el sueño.

Si estas medidas fracasan o son insuficientes, antes de la utilización de tratamientos farmacológicos potentes, no exentos de efectos adversos importantes, el farmacéutico puede recomendar preparados de plantas medicinales, cuya eficacia y seguridad viene avalada no solo por su amplia utilización desde la antigüedad sino por numerosos estudios científicos tanto en animales como en el hombre.

Además, la Fitoterapia, aplicada a enfermedades de etiología compleja y elevada comorbilidad como son insomnio, depresión y ansiedad presenta una interesante ventaja respecto a otros tratamientos, pues puede reunir en una sola planta medicinal diferentes actividades farmacológicas ya que sus principios activos pueden participar en el efecto terapéutico a través de diferentes mecanismos de acción.

En este artículo y los siguientes se realizará una actualización de los avances científicos sobre algunas de las plantas más empleadas en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, principalmente en ansiedad, depresión e insomnio, teniendo en cuenta que en muchos de los casos no podremos adscribirlas a una única enfermedad al resultar eficaces para el tratamiento de varias de estas afecciones.

Se presentarán las novedades científicas de plantas ansiolíticas como melisa, rodiola, kava, lavanda, pasiflora, etc. Plantas antidepresivas como hipérico y plantas con efecto hipnótico como valeriana o lúpulo.

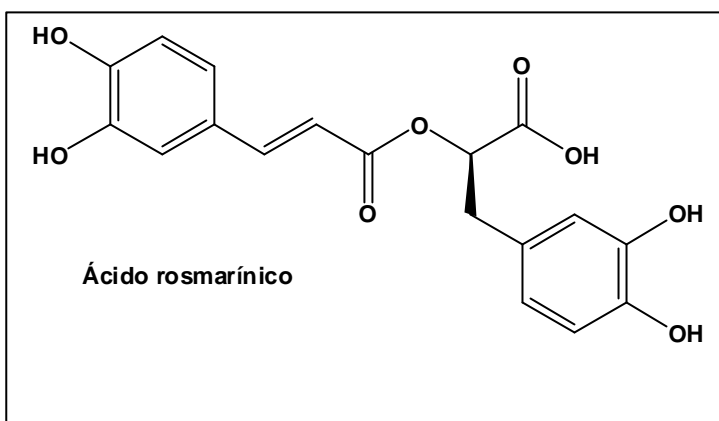
### **Melisa**

Entre las especies vegetales utilizadas tradicionalmente para tratar la ansiedad y en casos de insomnio, además de en trastornos gastrointestinales, se encuentra la denominada entre otros nombres como melisa, toronjil, abejera o hierba limonera en español, *lemon balm* en inglés, de nombre botánico *Melissa officinalis* L., perteneciente a la familia de las *Lamiaceae*. Esta especie es originaria del Mediterráneo Oriental y el oeste asiático; se encuentra distribuida por casi toda la península Ibérica. En la actualidad se extiende y se cultiva por toda Europa y otras partes del mundo.

*M. officinalis* es una planta herbácea aromática perenne, con tallos erectos, con hojas (de 2-9 x 1-5 cm, aunque ocasionalmente pueden llegar hasta 15 cm de longitud y 8 cm de diámetro) opuestas, largamente pecioladas, ovales, dentadas, cordiformes y de superficie rugosa, densamente pilosas en ambas superficies. La nervadura en el envés es muy marcada. Las flores zigomorfas, de color blanco-rosado se agrupan en verticilos axilares. Si las hojas se frota entre los dedos, desprenden un olor aromático que recuerda al limón.

La droga está constituida por las hojas. Tanto la Farmacopea española, la Agencia Europea del Medicamento y la OMS, incluyen su monografía y definen: *Melissae folium* "consiste en la hoja desecada de *Melissa officinalis* L. Contiene no menos del 4,0% de derivados hidroxicinámicos totales expresados como ácido rosmarínico (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>; M<sub>r</sub> 360,3), calculado respecto a la droga desecada". ESCOP y la Comisión E alemana también incluyen esta monografía.

Las hojas de melisa contienen aceite esencial constituido por sesquiterpenos (beta-cariofileno, germacreno) y sobre todo por monoterpenos (aldehídos: citral A y B conocidos como geranial y neral respectivamente, citronelal; alcoholes: linalol; ésteres: acetato de geranilo; hidrocarburos: beta-pineno); se han identificado además triterpenos (ácidos ursólico y oleanólico), ácidos fenólicos derivados del ácido hidroxicinámico (rosmarínico, cafeico, clorogénico), flavonoides (quercitrósido, derivados de apigenina, luteolina, quercetol y kenferol) y taninos.



La droga fue conocida y utilizada ya en la antigüedad. Los griegos y los romanos la emplearon tanto por vía oral como tópica en heridas y en picaduras venenosas. También se le atribuyeron propiedades beneficiosas para la memoria. Se ha empleado además en medicina tradicional por sus propiedades digestivas, analgésicas, sedantes, en tratamiento de insomnio leve, fiebre y catarros, hipertiroidismo, etc. Igualmente la medicina tradicional de la India incluye la melisa en el tratamiento de dispepsias asociadas a depresión o ansiedad.

Se ha comprobado en ensayos experimentales farmacológicos y clínicos su actividad antioxidante, sedante moderada, ansiolítica, facilitadora del sueño, digestiva, espasmolítica, hipoglucemiante, antiinflamatoria, protectora hepática, antibacteriana, antifúngica y antiviral. Trabajos recientes indican el posible papel protector de la melisa frente a la enfermedad de Alzheimer.

#### *Actividad sobre el SNC*

Se han publicado numerosos estudios en animal y clínicos sobre la actividad de la droga sobre el SNC, así como ensayos que intentan elucidar su mecanismo de acción.

Ensayos *in vitro* han permitido conocer que los extractos de melisa son inhibidores de acetilcolinesterasa. Poseen afinidad por los receptores GABA<sub>A</sub> e inhiben el enzima GABA transaminasa (GABA-T) lo que lleva a un aumento de la actividad GABA. Presentan también afinidad por los receptores nicotínico y muscarínico en la corteza cerebral. Los extractos han mostrado además efectos neuroprotectores sobre células PC12, propiedades captadoras de radicales libres e inhibitorias del enzima MAO-A.

Algunas regiones cerebrales poseen la capacidad de neurogénesis, entre ellas el giro dentado hipocampal. Se ha comprobado que un extracto de melisa se comporta como neurogénico ya que incrementa la proliferación celular y diferenciación de neuroblastos en la zona subgranular del giro dentado de ratón, con disminución de los niveles de corticosterona sérica y aumento de GABA en dicha región.

En ensayos *in vivo* se ha comprobado la actividad sedante de extractos de melisa, así como su capacidad para inducir y prolongar el tiempo de sueño inducido.

Algunos autores consideran que en la actividad de melisa sobre el comportamiento influyen de manera importante la duración del tratamiento y el sexo del animal de experimentación. Así, en un estudio efectuado en ratas machos y hembras, se ha evaluado el efecto de la administración aguda y subaguda de un extracto etanólico de melisa, sobre el comportamiento de los animales mediante los test habituales para este tipo de ensayos (natación forzada, laberinto elevado en cruz y campo abierto). El extracto mostró propiedades ansiolíticas (similar a las observadas con diazepam) y antidepressivas, que se ven significativamente afectadas por el tiempo de administración y el género de los animales.

En ensayos clínicos en humanos se ha comprobado que la melisa mejora el comportamiento cognitivo y el estado de ánimo, disminuye el estrés inducido y posee propiedades ansiolíticas en tratamientos agudos. Dosis de 600 mg/kg de extracto aumentan la tranquilidad y reducen la vigilancia. Pero, también se ha demostrado la eficacia ansiolítica de un preparado comercial que contiene extracto hidroalcohólico estandarizado de hojas de melisa, en un ensayo crónico (15 días) en ratón. Recientemente se ha publicado un estudio clínico, prospectivo, crónico (15 días) con 20 voluntarios de entre 18 y 70 años, con problemas de ansiedad leve a moderada y del sueño, en el que se pudo apreciar una mejoría de los síntomas de la ansiedad y disminución del insomnio.

En general, las propiedades de los extractos se atribuyen a la presencia en los mismos de ácido rosmarínico y de los triterpenoides ácido ursólico y oleanólico, aunque el extracto parece ser más activo que los componentes aislados.

También el aceite esencial obtenido de las hojas presenta actividad inhibitoria de la enzima colinesterasa. Esta inhibición puede estar relacionada con su eficacia en la mejora de algunos síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

La melisa parece ser eficaz además en pacientes con demencia, habiéndose comprobado en 71 pacientes con demencia severa una mejoría en su estado de agitación y en su calidad de vida. Del mismo modo, diversos ensayos clínicos han demostrado una reducción en la agitación y mejora cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

En uno de ellos, doble ciego, aleatorizado y controlado frente a placebo, se evaluó la eficacia y seguridad de un extracto de melisa administrado en dosis de 60 gotas/día, durante un periodo de cuatro meses, a 42 pacientes (35 terminaron el ensayo) de entre 65 y 80 años, diagnosticados de enfermedad de Alzheimer leve a moderada. El tratamiento fue eficaz en el tratamiento de la enfermedad, con efectos beneficiosos sobre la agitación, no observándose diferencias significativas en los efectos adversos entre el grupo melisa y el placebo, excepto en lo referente a la agitación, más común en el grupo placebo.

Con fines sedantes y de mejora del sueño, se utilizan combinaciones de especies vegetales con aplicación en este campo. Así por ejemplo, algunos ensayos clínicos multicéntricos han demostrado que la combinación de melisa con valeriana es eficaz en el tratamiento del insomnio, así como para mejorar el estado de ánimo en niños menores de 12 años, siendo además muy bien tolerada.

Por último, un extracto de melisa, así como el ácido rosmarínico aislado ha demostrado efecto antinociceptivo dosis-dependiente, en modelos de dolor inducido por sustancias químicas, como el de dolor provocado por ácido acético, sin alterar la actividad locomotora de los animales.

#### *Actividad antiviral*

En lo que respecta a la actividad antiviral, los primeros estudios se publicaron en los años 60 del siglo pasado, atribuyéndose esta actividad a la presencia de taninos. Ya en los años 90 y posteriormente se comprobó mediante ensayos *in vitro* que el extracto acuoso de las hojas es capaz de inhibir la replicación del virus herpes simple a una concentración de 200 µg/ml. El extracto hidroalcohólico de las hojas es también activo frente al VHS tipo 2, presentando el máximo efecto inhibitorio (60%) a la concentración de 0,5 mg/ml; su mecanismo de acción parece ser consecutivo a la penetración del virus en la célula ya que se ha observado que no previene la entrada del virus en la misma. Este extracto es rico en compuestos fenólicos, principalmente en ácido rosmarínico.

En este año, 2012, se ha publicado la actividad del extracto acuoso así como de algunos compuestos fenólicos aislados del mismo (ácidos cafeico, p-cumárico y rosmarínico), frente al VHS-1. El ácido rosmarínico contribuye de forma importante en la actividad virucida aunque el extracto de la planta parece tener mayor actividad.

También el aceite esencial aislado ha mostrado ser activo frente al VHS-2.

Igualmente se ha comprobado la eficacia del extracto acuoso de hojas de melisa en la reducción rápida y drástica de la infección por VIH a concentraciones no tóxicas. El

extracto inhibe la capacidad de los viriones para entrar en las células diana mostrando actividad virucida.

Entre los ensayos clínicos se puede comentar uno, doble ciego, controlado frente a placebo, con 66 pacientes con historial de herpes labial recurrente (mínimo cuatro episodios por año), de cinco días de duración, en el que la administración tópica de una crema cuyo principio activo está constituido por un extracto seco estandarizado de hojas de melisa, resultó eficaz frente al placebo, acortándose el tiempo de curación, disminuyendo las recidivas y favoreciendo la prevención de la propagación de la infección. Además la crema evita el desarrollo de resistencia del virus.

#### *Otras actividades*

El aceite esencial de melisa ha demostrado en diversos ensayos poseer actividad antimicrobiana atribuida en gran medida a la presencia de geranial y neral, al citronelal y al trans-cariofileno. Parece ser especialmente eficaz sobre bacterias Gram+ y también sobre hongos como *Candida albicans*.

Se ha comprobado la actividad espasmolítica del aceite esencial y de uno de sus componentes principales, el citral, en íleon aislado de rata y otras preparaciones de órganos aislados.

En cuanto a la posible actividad antitumoral del aceite esencial, se ha comprobado actividad citotóxica frente a diversas líneas celulares cancerosas humanas. En ensayos recientes se han demostrado propiedades antiproliferativas en cáncer de mama en estudios *in vivo* e *in vitro*.

El aceite esencial ha demostrado poseer una potente actividad antioxidante así como hipoglucemiante en ratón. La administración del aceite durante seis semanas por vía oral a los animales, redujo los niveles plasmáticos de glucosa y aumentó la tolerancia a la glucosa en un modelo de diabetes tipo 2, además de incrementar significativamente los niveles de insulina sérica. Ello es debido posiblemente al aumento de la recaptación de glucosa y del metabolismo hepático y del tejido adiposo, así como a la inhibición de la gluconeogénesis en el hígado. Por otra parte, no se observó ningún signo de toxicidad.

#### *Indicaciones*

Las indicaciones terapéuticas reconocidas por ESCOP para las hojas de melisa son: tensión, inquietud e irritabilidad; también para tratar la sintomatología de trastornos digestivos como espasmos leves. Por vía tópica en el tratamiento del herpes labial. La EMA añade solamente como uso tradicional, para aliviar los síntomas leves del estrés mental y facilitar el sueño así como en problemas gastrointestinales como sensación de plenitud o flatulencia.

#### *Posología*

La posología aconsejada por ESCOP para adultos y por vía oral es la siguiente:

Infusión, 2-3 g de droga/2-3 veces/día; tintura (1:5, en etanol 45%), 2-6 ml/3 veces/día; o preparaciones equivalentes.

Para aplicación tópica se indica una crema que contenga 1% de extracto acuoso liofilizado (70:1), de dos a cuatro veces/día.

Por su parte, la monografía de la EMA indica para adolescentes mayores de 12 años, adultos y ancianos, la siguiente posología:

Infusión, 1,5-4,5 g de droga (en 150 ml de agua hirviendo)/1-3 veces/día; tintura (igual dosis que en ESCOP); extracto fluido (1:1, en etanol 45%), 2-4 ml/1-3 veces/día; extracto seco en agua o alcohol (45%), en la dosis correspondiente a las posologías para infusión, tintura y extracto fluido citadas anteriormente.

Ante la falta de datos suficientes, la EMA no recomienda su empleo en niños menores de 12 años sin control facultativo. Por la misma razón no debe administrarse durante el embarazo y lactancia. Puede afectar a la capacidad para conducir y manejar máquinas

peligrosas por lo que debe advertirse de este hecho. Igualmente es necesario advertir que puede potenciar el efecto de otros fármacos ansiolíticos y sedantes.

Las hojas de melisa se usan además en cosmética, perfumería y alimentación. El extracto acuoso liofilizado se añade como antioxidante natural en fórmulas para salsas.

Como curiosidad se puede citar la especialidad denominada “Agua del Carmen”, que parece ser procede de una preparación de los carmelitas en el siglo XVII. Según figura en el Catálogo de Medicamentos del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos (2010), su composición es una combinación de extractos fluidos obtenidos por destilación hidroetanólica de diversas plantas medicinales y de diversos aceites esenciales. El extracto mayoritario es el procedente de hojas de melisa y la concentración de aceite esencial de melisa es la segunda mas elevada. El agua del Carmen está indicada en el estrés, síntomas relacionados con el estrés y malestar asociado a la menstruación.

## Bibliografía

- ? **Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, et al** *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, **74**(7): 863-6.
- ? **Allahverdiyev A, Duran N, Ozguven M, Koltas S.** Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against *Herpes simplex virus type-2*. *Phytomedicine* 2004, **11** (7-8): 657-61.
- ? **Astani A, Reichling J, Schnitzler P.** *Melissa officinalis* extract inhibits attachment of *Herpes simplex virus in vitro*. *Chemotherapy* 2012, **58**(1): 70-7.
- ? **Awad R, Muhammad A, Durst T, et al** Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an *in vitro* measure of GABA transaminase activity. *Phytother Res* 2009, **23**(8): 1075-81.
- ? **Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, Perry EK.** Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with *Melissa*. *J Clin Psychiatry* 2002, **63**(7): 553-8.
- ? **Cases J Ibarra A, Feuillère N et al.** Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Mediterr J Nutr Metab* 2011, **4**(3): 211-8.
- ? **Chung MI, Cho SY, Bhuiyan MI, et al.** Anti-diabetic effects of lemon balm (*Melissa officinalis*) essential oil on glucose and lipid-regulation enzymes in type 2 diabetic mice. *Br J Nutr* 2010, **104**(2): 180-8.
- ? **Dias MI, Barros L, Sousa MI, Ferreira IC.** Systematic comparison of nutraceuticals and antioxidant potential of cultivated, *in vitro* cultured and commercial *Melissa officinalis* samples. *Food Chem Toxicol* 2012, **50**(6): 1866-73.
- ? **EMA.** Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium. Doc. Ref. EMEA/HMPC/5341/2007. [acceso 14/9/2012].
- ? **ESCOP Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition. Thieme, 2003.
- ? **Geuenich S, Goffinet C, Venzke S, et al.** Aqueous extracts from peppermint, sage and lemon balm leaves display potent anti-HIV-1 activity by increasing the virion density. *Retrovirology* 2008, **5**: 27.
- ? **Guginski G, Luiz AP, Silva MD, et al.** Mechanisms involved in the antinociception caused by ethanolic extract obtained from the leaves of *Melissa officinalis* (lemon balm) in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2009, **93**(1): 10-6.
- ? **Hancianu M, Aprotosoaie AC, Gille E, et al.** Chemical composition and *in vitro* antimicrobial activity of essential oil of *Melissa officinalis* L. from Romania. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2008, **112**(3): 843-7.
- ? **Ibarra A, Feuillere N, Roller M, et al** Effects of chronic administration of *Melissa officinalis* L. Extract on anxiety-like reactivity and on circadian and exploratory activities in mice. *Phytomedicine* 2010, **17**(6): 397-403.
- ? **Kennedy DO, Wightman EL.** Herbal extracts and phytochemicals: Plant secondary metabolites and the enhancement of human brain function. *Adv Nutr* 2011, **2**(1): 32-50.
- ? **Koytchev R, Alken RG, Dundarov S.** Balm mint extract (L-701) for topical treatment of recurring herpes labiales. *Phytomedicine* 1999, **6**(4): 225-30.
- ? **López V, Martín S, Gómez-Serranillos MP, et al** Neuroprotective and neurological properties of *Melissa officinalis*. *Neurochem Res* 2009, **34**(11): 1955-61.
- ? **Martins EN, Pessano NT, Leal L, et al.** Protective effect of *Melissa officinalis* aqueous extract against Mn-induced oxidative stress in chronically exposed mice. *Brain Res Bull* 2012, **87**(1): 74-9.
- ? **Mazzanti G, Battinelli L, Pompeo C.** Inhibitory activity of *Melissa officinalis* L. extract on *Herpes simplex virus type 2* replication. *Nat Prod Res* 2008, **22**(16): 1433-40.
- ? **Morales R.** En: *Flora Ibérica*. [http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/12\\_140\\_36\\_Melissa.pdf](http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/12_140_36_Melissa.pdf)
- ? **Müller SF, Klement S.** A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine* 2006, **13**(6): 383-7.
- ? **Sadraei H, Ghannadi A, Malekshahi K** Relaxant effect of essential oil of *Melissa officinalis* and citral on rat ileum contractions. *Fitoterapia* 2003, **74**(5): 445-52.
- ? **Saraydin SU, Tuncer E, Tepe B et al** Antitumoral effects of *Melissa officinalis* on breast cancer *in vitro* and *in vivo*. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012, **13**(6): 2765-70.
- ? **Taiwo AE, Leite FB, Lucena GM, et al** Anxiolytic and antidepressant-like effects of *Melissa officinalis* (lemon balm) extracts in rats: influence of administration and gender. *Indian J Pharmacol* 2012, **44**(2): 189-92.
- ? **Wölbling RH, Leonhardt K.** Local therapy of herpes simplex with dried extract from *Melissa officinalis*. *Phytomedicine* 1994, **1**(1): 25-31.
- ? **Yoo DY, Choi JH, Kim W, et al.** Effects of *Melissa officinalis* L. (lemon balm) extract on neurogenesis associated with serum corticosterone and GABA in the mouse dentate gyrus. *Neurochem Res* 2011, **36**(2): 250-7.