

Efecto del extracto etanólico de *Melissa officinalis* (toronjil) en la modificación de la conducta del niño ansioso en la consulta dental

Karina Pardo Aldave¹
María Elena Díaz Pizán²
León Faustino Villegas Vilchez³
Eduardo Bernabé Ortiz⁴

¹Magíster en Estomatología, Facultad de Odontología. Universidad San Martín de Porres-

²Docente del Departamento Académico de Estomatología del Niño y del Adolescente. Facultad de Estomatología. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

³Magíster en Ciencias con Mención en Bioquímica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

⁴Docente del Departamento Académico de Odontología Social. Facultad de Estomatología. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Correspondencia

Karina Pardo Aldave
Los Halcones 520 - Callao 2, Perú
Teléfono: 99102-4056
e-mail: khiezay@yahoo.es

Recibido : 07 de agosto del 2009

Aceptado : 15 de setiembre del 2009

Introducción

Existe un grupo de pacientes infantiles que debido a la ansiedad que presentan a la consulta odontológica requieren del uso de "sedación consciente", técnica farmacológica empleada en odontopediatría para modificar la conducta del niño ansioso (1). Pero no todos pueden recibir medicación farmacológica; en algunos se contraindica el uso de fármacos

convencionales debido a que presentan enfermedades sistémicas o simplemente son reacios a tomar fármacos.

La ansiedad se define como el conjunto de reacciones psicológicas y fisiológicas del paciente ante cualquier situación que le suscite vivencias de amenaza, incluyendo el propio ambiente del consultorio odontológico (2). Es conocido que la ansiedad al tratamiento dental,

puede producir un comportamiento y actitud no cooperadora. Ante la alta prevalencia de ansiedad dental en niños y los problemas de salud que pudieran impedir el manejo farmacológico de su conducta, la aplicación de sustancias naturales como el extracto de *M. officinalis* podría ser una alternativa eficaz para su control (3).

La planta de *M. officinalis* (toronjil) tiene una historia medicinal

Pardo-Aldave K, Díaz-Pizán ME, Villegas-Vilchez LF, Bernabé-Ortiz E. Efecto del extracto etanólico de *Melissa officinalis* (toronjil) en la modificación de la conducta del niño ansioso en la consulta dental. Rev Estomatol Herediana. 2009; 19(2):91-95.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto del extracto etanólico de *Melissa officinalis* (toronjil), a dosis de 3 y 6 mg/kg, contra placebo en el comportamiento de niños ansiosos de 6 y 7 años de edad, durante el examen clínico dental. **Materiales y Métodos:** Ensayo clínico randomizado a doble ciego en el cual participaron 90 niños (51 niñas y 39 niños) provenientes del Centro Materno Infantil de Zapallal (Lima, Perú). Los participantes no tenían experiencia odontológica previa y presentaban ansiedad dental, que fue diagnosticada con la Escala de Imagen Facial. Se conformaron 3 grupos, de los cuales los 2 primeros recibieron una dosis única por vía oral del extracto etanólico (3 y 6 mg/kg respectivamente) mientras que el grupo restante recibió placebo. El examen clínico dental fue realizado 30 minutos después de la administración del jarabe o placebo. Durante el examen clínico fue evaluada la conducta de cada niño mediante la Escala Conductual de Frankl. **Resultados:** Al evaluar la conducta sobre el examen clínico dental se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estudiados (Prueba de Kruskal-Wallis, $P=0,016$), encontrándose esta diferencia entre niños que recibieron placebo y extracto etanólico de 6mg/kg ($P=0,008$) así como entre niños que recibieron extracto etanólico de 3 y 6 mg/kg ($P=0,017$). Sin embargo, no se encontró diferencia entre aquellos que recibieron placebo y extracto etanólico de 3 mg/kg ($P=0,759$). **Conclusión:** Al evaluar el comportamiento del niño ansioso, durante el examen clínico dental, por medio de la Escala Conductual de Frankl se observó que el extracto etanólico de *M. officinalis* mostró tener un mayor efecto comparado con un placebo, siendo más efectiva la dosis de 6 mg/kg.

Palabras clave: ANSIEDAD AL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO / *Melissa officinalis* / TERAPIA CONDUCTISTA.

Effect of ethanolic extract of the *Melissa officinalis* (lemon balm) in the modification of the behaviour of the anxious child

ABSTRACT

Objective: To assess the effect of the ethanol extract of the *Melissa officinalis* (lemon balm) in doses of 3 and 6 mg/kg against placebo on the behaviour of 6-7 year-old anxious children, during the dental examination. **Materials and methods:** Double-blind, randomized, controlled trial of 90 children (51 girls and 39 boys) from the Child Maternal Center of Zapallal (Lima, Peru). The participants did not have any previous dental experience and presented dental anxiety, which was diagnosed with the Facial Image Scale. Three groups were conformed: the first two groups received an oral unique dose of the ethanol extract (3 and 6 mg/kg respectively) while the remaining group received a placebo. Each clinical dental examination was evaluated 30 minutes after of the administration of the ethanol extract or placebo. During examination, child behaviour was assessed using the Frankl Behaviour Rating Scale. **Results:** There was a statistically significant difference among groups for the behaviour during the dental examination (Test of Kruskal-Wallis, $P=0.0016$). Differences were located between children who received placebo and those who received ethanol extract of 6mg/kg ($P=0.008$), and between children who received ethanol extract of 3 and 6 mg/kg ($P=0.017$). However, there were no significant difference between those who received placebo and ethanol extract of 3 mg/kg ($P=0.759$). **Conclusion:** When the behaviour of anxious children was assessed during the dental examination, through the Frankl Behaviour Rating Scale, the ethanol extract of *M. officinalis* had a greater effect compared with a placebo, being more effective the dose of 6 mg/kg.

Key words: DENTAL ANXIETY / *Melissa officinalis* / BEHAVIOR THERAPY.

bien documentada que data de aproximadamente 50 a 80 años a.C. (4). Entre sus propiedades destacan sus efectos calmante, ansiolítico y acción sedativa-hipnótica, por lo que puede actuar modulando la conducta (5). Su administración está indicada también en disturbios del sueño y en la atenuación de los síntomas de desórdenes nerviosos, incluyendo la reducción de la excitabilidad (6), ansiedad (7) y estrés (8). En relación a la administración de *M. officinalis* en niños se encontró que es una planta calmante suave, reduce el dolor de cabeza, baja la fiebre (9). Asimismo, se reportó ser un elemento útil en el tratamiento de la hiperactividad y déficit de atención en niños (10,11). Su principal componente activo lo constituye un aceite esencial, cuyo elemento principal es el citral, además del geraniol, linalol (12) y citronelal. Estos componentes son utilizados como somnífero suave (13). Sin embargo, su mecanismo de acción aún no es claro (6). No presenta efectos adversos (14) ni genotóxicos (15). Sin embargo, se recomienda no ingerirla durante el embarazo y la lactancia (16).

Diversos estudios han evaluado las propiedades de la *M. officinalis*, encontrando importantes propiedades sedativas, calmantes y ansiolíticas. El extracto hidroalcohólico de *M. officinalis* manifiesta tener propiedades sedativas, desde una reducción significativa de la actividad conductual en ratones (17,18). Encontrándose un aumento significativo de la calma a dosis de 900mg y 300mg de un extracto estandarizado administrado en adultos jóvenes (4). Confirmando en estudios posteriores que la dosis 1600mg de *M. officinalis* mejoraba significativamente el desempeño de la memoria e incrementa la calma

(19).

Un año más tarde demostraron que la dosis de 600mg producía una mejora significativa en la calma. No se encontraron efectos adversos. Los resultados sugirieron que el extracto de *M. officinalis* podía atenuar el efecto subjetivo del estrés inducido en el laboratorio a jóvenes adultos (14). Asimismo, se confirmó que la combinación de *M. officinalis* y *Valeriana officinalis* poseían propiedades ansiolíticas (6).

El propósito de este estudio fue evaluar el efecto de una única dosis de *Melissa officinalis* en el comportamiento de niños, durante la primera visita dental.

Material y métodos

Noventa niños entre 6 y 7 años de edad (51 mujeres y 39 hombres) participaron en el estudio. Los niños fueron reclutados de un Centro de Salud Zapallal (Lima, Perú). Los criterios de inclusión fueron: reportar buen estado de salud, y ansiedad dental mayor o igual a 4 en los cinco puntos de la Escala de Imagen Facial (20). Criterios de exclusión fueron: experiencia dental previa y el uso de medicación al tiempo del estudio. El Comité Institucional de Ética de la

Universidad Peruana Cayetano Heredia aprobó el estudio y todos los padres firmaron un consentimiento informado. Adicionalmente los niños dieron su asentimiento verbal antes de empezar el estudio.

Se empleó la escala análoga visual (21) actualmente validada, que comprende una fila de 5 caras que va desde muy feliz a muy infeliz. La escala tiene un puntaje que da un valor de 1 para la cara más positiva y un valor de 5 para la cara más negativa. La cara 1 indica baja ansiedad y las caras 4 y 5 indican alto temor dental (20,22).

Se usó también la escala conductual de Frankl, que evalúa el comportamiento exhibido por el niño en las diferentes etapas del tratamiento odontológico. Esta comprende cuatro categorías, con puntajes del 1 para definir al comportamiento definitivamente negativo y de 4 para el definitivamente positivo (Tabla 1) (23).

En el presente estudio se utilizó un jarabe a base de extracto etanólico. Para lo cual se realizó la maceración de hojas deshidratadas de *M. officinalis* en etanol con 96°. Del extracto etanólico obtenido se elaboró dos jarabes para las dosis

Tabla 1. Escala conductual de Frankl.

Puntaje	Categoría	Definición
1	Definitivamente negativo	Rehúsa el tratamiento, llorando enérgicamente, temeroso o cualquier otra evidencia de negatividad extrema
2	Negativo	Reticente a aceptar el tratamiento, no cooperativo, alguna evidencia de su actitud negativa pero no pronunciada
3	Positivo	Aceptación del tratamiento; En algunos momentos cauto, deseo de cumplir con el dentista ,en algunos momentos reservado pero el paciente sigue las instrucciones del dentista de manera cooperativa
4	Definitivamente Positivo	Buen rapport con el dentista, interesado en los procedimientos dentales ,riéndose y gozando de situación

de 3 y 6mg/kg, empleándose dentro de las 24 horas de su preparación.

Se usó un placebo, para el grupo control, el cual consistió en un jarabe simple con colorante.

La presente investigación fue un ensayo clínico randomizado a doble ciego. Se confeccionó una secuencia de asignación aleatoria con ayuda del programa Epidat 3.1. El encubrimiento de la asignación se realizó mediante el uso de un sobre cerrado, que fue entregado directamente a la persona encargada de realizar la administración del agente. El cegamiento del niño consistió en dar características físicas similares al placebo y jarabe: sabor, color, forma de presentación, colocados en frascos iguales y etiquetados. El investigador principal y el paciente desconocieron en todo momento qué agente fue administrado (ensayo a doble ciego).

Los exámenes clínicos se realizaron en el Centro Materno Infantil Zapallal. Los niños fueron seleccionados de acuerdo a los criterios establecidos. Se informó al padre de familia sobre los objetivos del trabajo de investigación, solicitándole algunos datos personales del niño. Se pesó y talló a cada niño descalzo. El jarabe fue administrado media hora antes del examen clínico y estuvo a cargo del investigador secundario. El investigador principal realizó el examen clínico dental, sin la presencia del padre de familia, utilizando un cuestionario de preguntas e indicaciones igual para todos los niños. Al final del examen se evaluó el comportamiento del niño empleando la Escala Conductual de Frankl (23).

En la comparación basal entre grupos experimentales se empleó la prueba de chi-cuadrado para

comparar por sexo y nivel de ansiedad, y la prueba de Kruskal-Wallis para comparar la edad, peso, talla y estado nutricional, debido al incumplimiento de los supuestos de normalidad (Prueba de Kolmogorov-Smirnov, $p < 0,05$) o de homogeneidad de varianzas (prueba de Levene, $p < 0,05$).

Para evaluar el efecto del extracto etanólico de *M. officinalis* a dosis de 3 y 6mg/kg contra placebo se empleó la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba de Cuzick para tendencias entre grupos ordenados. Finalmente, la comparación entre pares de grupos experimentales fue realizada mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Resultados

La comparación basal de la distribución según sexo y nivel de ansiedad, edad, peso, talla e índice de masa corporal entre grupos experimentales es mostrada en la tabla 2. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos experimentales para ninguna de las seis covariables controladas ($p > 0,295$ en todos los

casos).

Al evaluar el efecto del extracto etanólico de *M. officinalis* a dosis de 3 y 6mg/kg contra placebo, durante el examen clínico dental, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos experimentales ($p = 0,016$). Asimismo, se encontró una tendencia significativa en el efecto del agente administrado ($p = 0,009$), siendo el efecto mayor a medida que la dosis administrada se incrementó (Tabla 3). Finalmente, las diferencias entre pares de grupos experimentales estuvieron localizadas entre niños que recibieron placebo y la dosis de 6 mg/kg ($p = 0,008$), entre niños que recibieron la dosis de 3 y 6 mg/kg ($p = 0,017$), pero no entre aquellos que recibieron placebo y la dosis de 3 mg/kg ($p = 0,759$).

Discusión

El presente ensayo clínico aleatorio a doble ciego evaluó el efecto del extracto etanólico de *Melissa officinalis*, a dosis de 3 y 6mg/kg, contra placebo sobre el comportamiento de niños ansiosos de 6 y 7 años de edad, durante el

Tabla 2. Comparación basal de covariables entre grupos experimentales. Centro Materno Infantil Zapallal. Lima 2006.

Covariables	<i>M. officinalis</i> 3mg/kg n (%)	<i>M. Officinalis</i> 6mg/kg n (%)	Placebo n (%)	Valor p
Sexo				0,295*
Femenino	14 (46,7)	17 (56,7)	20 (66,7)	
Masculino	16 (53,3)	13 (43,3)	10 (33,3)	
Nivel de ansiedad (escala de imagen facial)				0,602
Ansioso	24 (66,7)	23 (73,3)	26 (73,3)	
Muy ansioso	6 (33,3)	7 (26,7)	4 (26,7)	
Edad (meses)				0,921
Media \pm D.E.	81,00 \pm 7,19	80,50 \pm 7,87	78,50 \pm 7,42	
Peso(kilogramos)				0,621
Media \pm D.E.	19,50 \pm 3,63	20,00 \pm 3,24	21,00 \pm 2,65	
Talla (metros)				0,718
Media \pm D.E.	1,16 \pm 0,07	1,20 \pm 0,06	1,17 \pm 0,06	
Estado nutricional (índice de masa corporal)				0,891
Media \pm D.E.	15,08 \pm 1,76	14,82 \pm 1,68	14,95 \pm 1,03	

D.E. =Desviación estándar

* Se empleó la prueba Chi-cuadrado en lugar de la prueba de Kruskal-Wallis

Tabla 3. Comportamiento de niños ansiosos durante primera visita odontológica según agente administrado. Centro Materno Infantil Zapallal. Lima 2006.

Comportamiento del niño	placebo	<i>M. officinalis</i> 3mg/Kg	<i>M. officinalis</i> 6mg/Kg
	n (%)	n (%)	n (%)
Definitivamente negativo	5(16,7)	9(30,0)	2 (6,7)
Negativo	13(43,3)	4(13,3)	9(30,0)
Positivo	7(23,3)	11(36,7)	2 (6,7)
Definitivamente positivo	5(16,7)	6(20,0)	17(56,6)

+ Se empleó la prueba de Kruskal-Wallis ($p = 0,016$)§ Se empleó la prueba de Cuzick para tendencias ($p = 0,009$)

examen clínico dental.

En la presente investigación se encontró que el extracto etanólico de *M. officinalis* tuvo un mejor efecto sobre el comportamiento de niños ansiosos lo cual concuerda con el estudio de Ballard et al. (24), 2002 en donde se encontró que la aromaterapia con aceite esencial de toronjil es segura y efectiva para el tratamiento clínico de la agitación en personas con demencia severa. Asimismo coincide con una investigación de Akhondzadeh et al. (5), 2003, la cual concluyó que el extracto de *M. officinalis* tiene un efecto beneficioso en la agitación experimentada de pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadio leve a moderado. Esto concuerda con los resultados de Kennedy et al. (2004) (14) en la que se encontró que se mitigan los efectos del estrés en sujetos voluntarios sanos con un promedio de edad de 29,11 años.

Así mismo la dosis de 6mg/kg tuvo un mejor efecto comparado con el placebo en el comportamiento de niños ansiosos, lo cual se relaciona con los estudios de Kennedy et al. (4,6,19). Encontrando el año 2002 que las dosis de 300 y 900 mg incrementaron significativamente la calma en comparación con el placebo. El año 2003, encontraron que la ingestión de únicas dosis de 1000 y 1600mg de *M. officinalis* permitió incrementar la calma en comparación con el placebo en

voluntarios sanos, jóvenes. Y más tarde (2006) concluyeron que la combinación de la *M. officinalis* y *V. officinalis* poseían propiedades ansiolíticas, indicando que la dosis de 600mg atenuó la ansiedad-estado y ansiedad-rasgo en voluntarios saludables, adultos jóvenes.

No se observaron efectos adversos visibles y se produjo un efecto positivo en el comportamiento de niños ansiosos, lo cual concuerda con Dressing et al. (25), 1992, quienes encontraron que la *M. officinalis* combinada con la *V. officinalis* tuvo un efecto positivo en la calidad de sueño de personas que tenían problemas para dormir similar a 0,125 mg de triazolam. Así mismo coincide con Cerny y Schmid (26) quienes en 1999 encontraron que la preparación de 120 mg de valeriana y 80 mg de *M. officinalis* fue bien tolerada, sin reportar eventos adversos severos; y con los hallazgos de Kennedy et al. (19), quienes mencionaron que no se observaron efectos adversos para ninguna de las dosis utilizadas.

En el presente ensayo clínico se observó una tendencia en aumento del efecto del extracto etanólico, lo cual sugiere que, conforme va aumentando la dosis del extracto etanólico el efecto es mejor en el manejo del comportamiento del niño ansioso.

Al comparar las dosis de 3 y 6 mg/kg y observar sus efectos sobre

el comportamiento de niños ansiosos, se encontró mejores resultados con la dosis mayor (6 mg/kg), $p=0,017$, lo cual sugiere que para mejorar el comportamiento de niños la dosis más efectiva es ésta última. Sin embargo, mas estudios son requeridos al respecto para determinar la relación dosis-respuesta de extracto etanólico de *M. officinalis*. Ello permitirá encontrar además la concentración mínima requerida para un efecto clínicamente significativo.

Cabe resaltar, que este trabajo es la primera investigación que se realiza en niños para evaluar el efecto de un extracto etanólico de *M. officinalis* sobre el comportamiento y por ende sobre la ansiedad en la primera visita odontológica.

Se concluye que, al evaluar el comportamiento del niño ansioso, durante el examen clínico dental, por medio de la Escala Conductual de Frankl el extracto etanólico de *M. officinalis* mostró tener un mayor efecto comparado con un placebo, siendo más efectiva la dosis de 6 mg/kg.

Agradecimientos

A la Dra. Zulema Velásquez, Dr. Pablo Bonilla, Dr. Carlos García y Dra. Sandra Urbina, por su colaboración.

Referencias bibliográficas

1. Díaz ME. Sedación conciente en odontopediatría. El uso de midazolam por vías intranasal ¿Una alternativa eficaz? Visión dental 2004; 7(4):7-10.
2. Echevarria J, Cuenca E, Pumarola J. El manual de la odontología. Barcelona: Masson SA; 1995.
3. Do C. Applying social learning theory to children with dental anxiety. J Contemp Dent Pract.

- 2004; 5(1):126-35.
4. Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behav.* 2002; 72(4):953-64.
 5. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani M. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74(7):863-6.
 6. Kennedy DO, Scholey AB. The psychopharmacology of European herbs with cognition-enhancing properties. *Curr Pharm Des.* 2006; 12(35):4613-23.
 7. Mandos LA. Easing anxiety: a treatment update on general anxiety disorder. *Am Drug.* 1999; 216:56-3.
 8. Hagemann SL. Herbal stress busters. *Mother Earth News* 2000; 182:22-5.
 9. Romm AJ. 5 herbs for children this cold and flu season. *Better Nutrition* 2000; 62:22-3.
 10. Berdonces JL. [Attention deficit and infantile hyperactivity]. *Rev Enferm.* 2001; 24(1):11-4. [Article in Spanish]
 11. Brue AW, Oakland TD. Alternative treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: does evidence support their use? *Altern Ther Health Med.* 2002; 8(1):68-74.
 12. Lemes Hernandez CM, Rodriguez Ferrada CA, Acosta de la Luz L. Estudios agrícolas en *Melissa officinalis* L. (toronjil): fecha de propagación y plantación. *Rev Cubana Plant Med.* 2001; 6(3):93-7.
 13. Pahlow M. El gran libro de las plantas medicinales la salud mediante las fuerzas curativas de la naturaleza. 9 ed. España: Everest SA; 1996.
 14. Kennedy DO, Little W, Scholey AB. Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). *Psychosom Med.* 2004; 66(4):607-13.
 15. Vizoso Parra A, Ramos Ruiz A, Villaescusa González A, Decalo Michelena M, Betancourt Badell J. Estudio genotóxico in vitro e in vivo en tinturas de *Melissa officinalis* L. (toronjil) y *Mentha piperita* L. (toronjil de menta). *Rev Cubana de Plant Med.* 1997; 2(1):6-11.
 16. Gyllenhaal C, Merritt SL, Peterson SD, Block KI, Gochenour T. Efficacy and safety of herbal stimulants and sedatives in sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2000; 4(3):229-251.
 17. Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrieu G, Pelt JM. Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. *Planta Med.* 1991; 57(2):105-9.
 18. Soulimani R, Younos C, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrieu G. Recherche de l'activité biologique de *Melissa officinalis* L. sur le système nerveux central de la souris in vivo et le duodenum de rat in vitro. *Plantes Med Phytothér* 1993; 26:77-85.
 19. Kennedy DO, Wake G, Savelev S, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA, Scholey AB. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (Lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28(10):1871-81.
 20. Buchanan H, Niven N. Validation of a Facial Image Scale to assess child dental anxiety. *Int J Paediatr Dent.* 2002; 12(1):47-52.
 21. Williams JM, Murray JJ, Lund CA, Harkiss B, de Franco A. Anxiety in the child dental clinic. *J Child Psychol Psychiatry.* 1985; 26(2):305-10.
 22. Folayan MO, Kolawole KA. A critical appraisal of the use of tools for assessing dental fear in children. *Afr J Oral Health.* 2004; 1(1):54-63.
 23. Frankl S, Shiere F, Fogles H. Shoul the parente remain with the child in the dental operatory? *J Dentist child* 1962; 3:150-63.
 24. 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.
 25. Dressing H, Riemann D, Löw H, Schredl M, Reh C, Laux P et al. Insomnia: are valerian/balm combinations of equal value to benzodiazepine? *Therapiewoche* 1992; 42:726-36.
 26. Cerny A, Schmid K. Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers (a double-blind, placebo-controlled, multicentre study). *Fitoterapia.* 1999; 70(3):221-8.