

OLIS ESSENCIALS I ESTAT D'ÀNIM

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmica Corresponent

Il·lustre Sra. Dra. M. Roser Vila Casanovas

Celebrat el dia 3 de juny de 2019

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numerària

Excel·lentíssima Sra. Dra. Joana M. Planas

Barcelona

2019

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les
publicacions, de les quals és responsable
l'autor.*

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numerària
Excel·lentíssima Sra. Dra. Joana M. Planas

**Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Senyores i senyors,
Amics i amigues,**

Avui tinc l'honor d'haver estat designada per la Junta de Govern de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per presentar a la Dra. Roser Vila Casanovas com a acadèmica corresponent electa d'aquesta docta institució, la qual cosa representa per a mi una gran satisfacció atès el seu perfil humà, professional i científic.

Roser Vila Casanovas va néixer a Barcelona, en el si d'una família d'arrels mèdiques, i va realitzar la llicenciatura de Farmàcia a la Universitat de Barcelona (1976-1981). Just després d'obtenir el títol va iniciar la seva trajectòria professional en l'àmbit de la farmàcia hospitalària, a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i va ser la responsable del dipòsit de medicaments de la Clínica Corachan (1982-1984). Durant aquest període també va realitzar la seva tesina de llicenciatura (1983) al llavors Departament de Farmacognòsia i Farmacodinàmia de la Facultat de Farmàcia de Barcelona, sota la direcció del Dr. Iglesias. Aquesta recerca sobre plantes medicinals va despertar el seu interès per aquest camp i la va fer mereixedora d'una plaça de professora ajudant per a realitzar la seva tesi doctoral durant els anys 1984-1987, sota la direcció dels Drs. Adzet i Martínez, que va tractar sobre la diferenciació quimiotaxonòmica de les farigoles ibèriques a través dels seus flavonoides i el quimiotipatge dels seus olis essencials. Després d'un breu període com a professora associada, a l'any 1988 va obtenir una plaça de professora titular adscrita a l'actual Unitat de Farmacologia, Farmacognòsia i Terapèutica dins del Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona.

Les seves investigacions giren al voltant de la química i de l'activitat biològica de les plantes medicinals. Dins dels aspectes químics, destaquen els seus estudis sobre la composició d'olis essencials, flavonoides, polisacàrids i altres grups químics en diferents espècies vegetals. A més, ha descrit l'activitat antiinflamatòria, antifúngica, antioxidant i immunomoduladora de diverses plantes, principalment de països llatinoamericans. Finalment, part de la seva activitat es dedica al desenvolupament de mètodes de control de qualitat de preparats vegetals utilitzats com a ingredients de medicaments, complements alimentosos, pinsos o cosmètics, molts dels quals són publicats en monografies a la Farmacopea Europea que és elaborada per la Direcció Europea de Qualitat dels Medicaments (EDQM) que forma part del Consell d'Europa.

Aquesta activitat l'ha portat a terme, en bona part, gràcies a la participació en diversos projectes de recerca institucionals o amb la indústria, tant nacionals com internacionals, incloent-hi un projecte de la Unió Europea i diversos del Programa Iberoamericà de Ciència i Tecnologia per al Desenvolupament (CYTED). Fruit de la seva recerca són 7 tesis doctorals dirigides, més de 100 articles publicats en revistes internacionals, 4 capítols de llibre, i 151 contribucions a congressos internacionals i 30 de caràcter nacional. També ha participat en l'organització de diverses reunions i congressos científics del seu camp.

Si fins ara hem destacat l'activitat de recerca de la Dra. Vila, cal fer esment també de la seva activitat docent, desenvolupada principalment a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, però també en altres institucions, com la Universitat de Montpeller, dins del màster d'Enginyeria dels Cosmètics, Aromes i Perfums. S'ha de destacar el paper de la Dra. Vila i del Dr. Cañigüeral en introduir en el currículum de Farmàcia l'assignatura de Fitoteràpia des del curs 1995-1996 i que va ser posteriorment implantada a totes les facultats de farmàcia públiques de l'Estat espanyol. Veient, però, la necessitat d'arribar a altres col·lectius de professionals de la salut, més enllà dels farmacèutics, com ara metges, veterinaris o infermeres, la Dra. Vila ha portat una intensa activitat docent de Fitoteràpia en cursos de postgrau, màsters i cursos de formació continuada. Des del 2003 és professora i tutora dels cursos i màster de Fitoteràpia de l'IL3 de

la Universitat de Barcelona, i ho ha estat també del màster interuniversitari que durant uns cursos es va impartir entre la Universitat de Barcelona, la Universitat Autònoma de Barcelona i el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. Aquesta activitat no s'ha circumscrit a l'Estat espanyol, sinó que ha estat intensa també a escala internacional, amb l'organització i/o realització de cursos al Brasil, Costa Rica, Guatemala, Mèxic, Panamà, el Perú o Portugal.

La preocupació de la Dra. Vila per posar a l'abast dels professionals les eines per a promoure una fitoteràpia basada en l'evidència, l'ha portat a desenvolupar una sèrie d'accions destinades a proporcionar als professionals de la salut una formació adient, així com eines d'informació rigoroses i fiables en aquest camp. Entre elles cal destacar les publicacions del llibre *Plantas medicinales y drogas vegetales*, com a coeditora, i *Fitoterapia: vademècum de prescripció*, com a coautora. A més, ha publicat diversos capítols de llibres, articles de revisió i divulgació professional. Per tal de donar difusió a aquests coneixements en fitoteràpia va ser cofundadora de la *Revista de Fitoterapia* i de la *Sociedad Española de Fitoterapia* (SEFIT) que reuneix els professionals de la salut interessats en aquest camp.

Aquesta trajectòria que avui la fa mereixedora de l'honor de ser acollida com a acadèmica corresponent en aquesta institució, està plena d'il·lusió i de treball minuciós i ben fet, acompanyat d'una qualitat humana excepcional que la fa estimada tant per companys com alumnes. No tinc cap dubte que honorarà amb escreix el bon nom d'aquesta acadèmia.

Moltes gràcies.

**Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Senyores i senyors,
Amics i amigues,**

És per a mi un gran honor i motiu de profunda satisfacció personal i professional la benevolència que han tingut els il·lustres membres de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya en acollir-me en el seu si com a acadèmica corresponent. A ells transmeto el meu agraïment més sincer, i molt particularment als signants de la proposta de la meva candidatura: la Dra. Joana M. Planas, i els doctors Josep Iglesias i Josep M. Suñé. A la Dra. Planas, que encapçalà la proposta, li vull manifestar públicament el meu agraïment per la seva iniciativa, que amb desinteressat entusiasme m'ha portat fins aquí, i per les seves amables paraules de presentació. Desitjo de tot cor poder contribuir amb el meu humil esforç a enaltir el prestigi d'aquesta institució.

Vull dirigir un agraïment especial al Dr. Josep Iglesias, un dels millors professors que vaig tenir al llarg dels estudis de l'aleshores llicenciatura de Farmàcia, el qual em va introduir en l'apassionant món de les plantes medicinals i em va transmetre, potser de manera subliminar, la vocació docent. Gràcies a ell, en finalitzar els meus estudis, l'any 1981, vaig entrar al Departament de Farmacognòsia i Farmacodinàmia, on vaig realitzar la tesina de llicenciatura, que ell va dirigir, i posteriorment la meva tesi doctoral. Així mateix, vull manifestar el meu agraïment al Dr. Josep Boatella pel fet d'haver-me iniciat en el món de l'HPLC com a tècnica analítica durant la realització de la meva tesina. També al Dr. Carles Ibáñez, cap del Departament d'Investigació Analítica de l'empresa d'aromes i fragàncies Lucta, que m'introduí en l'estudi químic dels olis essencials. Posteriorment he tingut ocasió d'aprofundir a bastament aquests i altres aspectes de

la recerca analítica en el decurs de les investigacions sobre els olis essencials i per al desenvolupament de mètodes de control de qualitat de drogues i preparats vegetals.

Realment, he de confessar que al llarg dels estudis de la llicenciatura no vaig pensar mai en la possibilitat de fer carrera acadèmica. Però, tot i que vaig tenir la inquietud d'explorar altres àmbits com ara el de la farmàcia hospitalària, les vicissituds de la vida em van conduir gairebé sense adonar-me'n a restar a la Facultat. Allà, i particularment en el que actualment és la Unitat de Farmacologia, Farmacognòsia i Terapèutica, vaig conèixer el que avui és el meu espòs, en Salvador. Mentre jo feia la tesina sobre l'arrel de valeriana, que ja sabem que no fa gaire bona olor, ell treballava amb la sàlvia, ben aromàtica. I ja se sap... els pols oposats s'atreuen. Ell ha estat sempre el meu suport essencial per poder compaginar la vida familiar i la professional. Hem fet equip en la feina, que hem procurat fer sempre amb il·lusió i rigor, i també, ja fa més de 30 anys, en la vida familiar, enriquida amb les nostres filles Núria i Roser, que sempre seran per a mi el més important, i a les quals vull agrair el seu amor i la seva incondicional comprensió.

Al llarg d'aquests anys, un dels reptes més atractius des del punt de vista docent ha estat la creació i desenvolupament d'una nova assignatura en els estudis de Farmàcia: la Fitoteràpia, que es va introduir en el pla d'estudis de l'any 1992 com a optativa i que en l'actualitat és obligatòria de la branca Assistencial i Clínica. Durant aquests 24 anys de docència en Fitoteràpia, hem tingut l'oportunitat de transmetre als nostres alumnes la importància que té la fitoteràpia basada en l'evidència i en el fet de disposar de productes de qualitat que garanteixin eficàcia i seguretat d'ús.

La recerca desenvolupada durant aquests 38 anys de vida universitària -sempre vinculada a les plantes medicinals i productes que se'n deriven: extractes, olis essencials, entre d'altres- no hauria estat possible sense la col·laboració dels companys de la Unitat amb els quals fem equip, també en la docència, tant de Farmacognòsia com de Fitoteràpia, especialment les Dres. Blanca Freixa i Ester Risco i el Dr. Francesc Pérez, així com de molts estudiants d'aquí i vinguts d'arreu que han elaborat amb nosaltres els seus treballs de doctorat, de fi de

grau, de màster, etc. Bona part d'aquesta recerca s'ha desenvolupat gràcies a la col·laboració amb investigadors d'altres universitats, particularment de fora de l'Estat, així com amb empreses del sector, tant nacionals com internacionals. A tots ells vull expressar també el meu agraïment.

No voldria acabar aquesta introducció sense reconèixer que avui no seria on soc si no hagués comptat amb l'entorn familiar on he crescut: avis, pares i germana. Tots ells han contribuït a transmetre valors sense els quals no m'hauria desenvolupat com a persona. Malauradament, només la meva mare, que té molta paciència amb mi perquè no dispo mai de prou temps per dedicar-li, pot assistir avui a aquest emotiu acte, però estic segura que també el meu pare n'estaria molt orgullós. A tots dos els dec la vida i el que soc.

Amb agraïment cap a tots els que avui m'acompanyeu, em dispo a llegir el resum del discurs, que versarà sobre els olis essencials i el seu efecte sobre el nostre estat d'ànim. La meva recerca, ja des de l'inici, ha tingut una estreta relació amb les plantes aromàtiques i els olis essencials: de la valeriana a la tesina vaig passar a les farigoles, d'aroma més agradable, objecte de la meva tesi doctoral. Posteriorment, al llarg dels anys, he tingut ocasió de participar en la investigació dels olis essencials d'espècies vegetals molt diverses. Aquesta circumstància, unida als avenços que en les darreres dècades s'han produït entorn de la definició de l'activitat farmacològica i dels efectes que els olis essencials poden tenir en l'SNC, han motivat que considerés atractiu fer una revisió dels coneixements actuals sobre la seva utilització amb la finalitat de millorar l'estat d'ànim i els mecanismes involucrats.

OLIS ESSENCIALS I ESTAT D'ÀNIM

Índex

1. Introducció	15
2. Olis essencials.....	17
2.1. Característiques generals	17
2.2. Polimorfisme químic	20
2.3. Qualitat.....	23
2.4. Aspectes farmacològics generals	25
2.4.1. Accions farmacològiques	25
2.4.2. Seguretat.....	27
2.4.3. Interaccions	28
2.4.4. Farmacocinètica	28
3. Efectes dels olis essencials sobre l'estat d'ànim.....	31
3.1. Absorció per via nasal.....	31
3.2. Rellevància del sistema olfatori	34
3.3. Implicacions neurofisiològiques de la percepció olfactiva i efectes sobre la conducta i les emocions.....	37
3.3.1. Estudis en animals de laboratori	38
3.3.2. Estudis en humans.....	39
3.3.3. Oli essencial de romaní	43
3.3.4. Oli essencial de lavanda	44
3.3.5. Oli essencial de fruits cítrics	45
3.3.6. Oli essencial de cànem	46
3.3.7. Efectes independents de la percepció de l'olor ...	47
3.4. Olis essencials i trastorns que afecten l'estat d'ànim.....	48
3.4.1. Oli essencial de lavanda	51
3.4.1.1. Evidències preclíniques.....	51
3.4.1.2. Evidències clíniques	55
3.4.2. Olis essencials de cítrics	61
3.4.2.1. Evidències preclíniques.....	62
3.4.2.2. Evidències clíniques	65
4. Conclusions	67
5. Bibliografia	67

1. Introducció

Les vicissituds de la vida provoquen canvis emocionals que afecten en major o menor grau l'actitud que adoptem per afrontar els reptes que s'esdevenen en la vida diària. Quan un estat emocional persisteix durant un període de temps més o menys llarg (hores, dies, setmanes) incideix directament en el nostre estat d'ànim. El *Diccionari Enciclopèdic de Medicina* (ACMCB, 1990) defineix *estat* com: «la manera d'ésser, de trobar-se, en un moment donat algú o alguna cosa», i *estat d'ànim* com «l'estat psíquic de l'individu condicionat per les circumstàncies que l'envolten d'una part i, de l'altra, per la seva situació intrapsíquica».

Tant el ritme de vida actual com l'envelliment progressiu de la població han propiciat que els trastorns emocionals i de l'estat d'ànim tinguin un gran impacte social i una elevada prevalença i incidència en tot el món, amb efectes considerables en la salut de les persones i greus conseqüències en l'àmbit socioeconòmic (WHO, 2017). Així, l'estrès, l'ansietat, la depressió i l'insomni constitueixen uns dels trastorns neuropsiquiàtrics amb més incidència a Europa, entre els quals, els trastorns d'ansietat són els més freqüents, amb una taxa de prevalença de 12 mesos del 14 %. Hi ha evidència que el percentatge real de pacients afectats de símptomes patològics d'ansietat podria ser fins i tot superior al 20 %, particularment degut al fet que molts d'ells presenten manifestacions subsindròmiques d'ansietat i no reuneixen tots els criteris necessaris per al diagnòstic de *trastorn d'ansietat* d'acord amb la classificació internacional de malalties mentals DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, versió 5), elaborat per l'American Psychiatric Association, o la classificació de l'Organització Mundial de la Salut (ICD-10, *International Classification of Diseases*, versió 10). Per aquest motiu, de vegades aquesta situació no és reconeguda en la pràctica clínica, fet que propicia que els pacients no rebin el tractament adequat (Kasper, 2013).

Per al tractament d'aquestes malalties s'utilitzen fàrmacs com ara benzodiazepines, inhibidors selectius de la recaptació de serotonina, o antidepressius tricíclics, entre d'altres, els quals sovint presenten un risc elevat d'efectes adversos, com ara dependència, somnolència o deteriorament cognitiu, en el cas de les benzodiazepines, ansietat,

nàusees, insomni o disfunció sexual, en el cas dels antidepressius. Tot i que alguns fàrmacs més recents tenen un perfil de tolerabilitat més bo, no estan exempts d'efectes indesitjables que poden interferir en les activitats quotidianes dels pacients, cosa que sovint determina una baixa adherència al tractament.

L'ús dels olis essencials amb l'objectiu de millorar la salut física o mental, o simplement per aconseguir una sensació de benestar, compta amb una llarga tradició. Ja des de l'antiguitat han estat utilitzats amb aquestes finalitats en diferents civilitzacions i cultures, com ara pels antics egipcis, els grecs, els romans, els perses, a l'Índia o a la Xina (Peñalver, 2005). El seu ús ha persistit al llarg de la història fins a arribar als nostres dies en què la seva utilització per combatre l'ansietat, l'estrès, la depressió, l'insomni, o simplement per millorar l'estat d'ànim, l'atenció o la memòria, està molt estesa. A més de l'ús amb finalitat estrictament terapèutica, en l'actualitat són freqüents els difusors per aromatitzar l'ambient i aconseguir beneficis psicològics en llars, llocs de treball o comerços. Així mateix, amb origen al Japó, els banys de bosc ofereixen un servei de benestar i salut destinat a la població sana així com de reforç en teràpies curatives o pal·liatives per a pacients amb malalties de diversa naturalesa. Consisteixen en caminades en silenci per boscos acompanyades d'exercicis de relaxació i de respiració, inhalant els volàtils que emet la vegetació a l'ambient (Morita et al., 2007). En els darrers anys s'han introduït a altres països asiàtics, Amèrica del Nord i Europa. Particularment, a Catalunya existeix un projecte (Acció Natura, 2018) dirigit a crear una xarxa de boscos terapèutics i a avaluar la seva eficàcia en la millora de pacients amb diferents trastorns de l'SNC, entre d'altres.

Però els olis essencials, afecten realment el nostre estat emocional i l'estat d'ànim? Interactuen amb el nostre SNC? A través de quins mecanismes?

En els darrers anys, diversos estudis han demostrat que l'estimulació olfactiva a través de la inhalació d'olis essencials desencadena en l'home una sèrie d'efectes psicofisiològics que afecten les emocions i l'estat d'ànim. La utilització de diferents models experimentals d'estrès, ansietat i depressió ha permès evidenciar en animals l'activitat de diversos olis essencials en aquests trastorns, tant per via inhalatòria

com per via oral. Aquests estudis, juntament amb assajos *in vitro*, han aportat també coneixements sobre els seus mecanismes d'acció en l'SNC. Així mateix, ja sigui per via oral, inhalatòria o transdèrmica en forma de massatge, han evidenciat eficàcia clínica en el tractament dels trastorns que afecten l'estat d'ànim, amb l'avantatge enfront dels fàrmacs convencionals que tenen una millor tolerabilitat i no produeixen dependència.

El present text pretén reunir la informació més rellevant entorn dels efectes que els olis essencials provoquen en el nostre estat emocional i anímic, i donar resposta a les qüestions plantejades més amunt.

2. Olis essencials

2.1. Característiques generals

Els olis essencials, denominats també essències o olis volàtils, són productes d'origen vegetal, constituïts per barreges complexes de compostos orgànics volàtils, que generalment s'obtenen per destil·lació en corrent de vapor d'aigua. Segons la Farmacopea Europea, s'admet que els olis essencials es puguin obtenir també per destil·lació seca o mitjançant algun procés mecànic adequat que no requereixi escalfar, com per exemple el mètode d'expressió que s'usa per a l'obtenció d'oli essencial a partir del pericarpí de fruits cítrics (EDQM, 2018).

Pel fet de ser volàtils, els olis essencials són els responsables de l'olor de les plantes. Tot i que es troben àmpliament distribuïts en el regne vegetal, algunes famílies botàniques són particularment rellevants perquè inclouen espècies productores d'essències en rendiments elevats. Així, per exemple, les lamiàcies, rutàcies, apiàcies, mirtàcies, lauràcies, o les pinàcies, entre d'altres. Qualsevol òrgan d'una planta pot contenir oli essencial. Els compostos volàtils són produïts i s'acumulen en estructures secretores especialitzades que minimitzen el risc d'autotoxicitat i alhora permeten la presència de nivells elevats de determinats constituents en punts on el seu paper defensiu o atractiu pot ser important (Figueiredo et al, 2008).

En els vegetals, els olis essencials tenen un paper principalment de

caire ecològic. Intervenen en interaccions planta-animal atraient zoopol·linitzadors i zoodispersors, alhora que poden constituir un mecanisme de defensa enfront d'animals fitòfags. Participen, també, en fenòmens d'al·lelopatia inhibint la germinació i creixement d'espècies competidores. Algunes vegades poden tenir una funció en la mateixa planta, per exemple reduint la transpiració quan hi ha un excés de temperatura (Croteau, 1986; Harborne i Turner, 1984).

Pel que fa a les seves propietats fisicoquímiques, les essències es caracteritzen, en general, per ser productes de caràcter lipòfil, líquids a temperatura ambient, si bé alguns poden solidificar a baixa temperatura (com ara l'essència d'anís), transparents, incolors o groguencs, menys densos que l'aigua i inflamables, amb les degudes excepcions que la natura ofereix. Així, l'oli essencial del capítol floral de camamilla comuna és de color blau intens degut a la formació de camazulè durant el procés de destil·lació, mentre que els olis essencials de clau i canyella tenen una densitat superior a 1. Degut al seu caràcter lipòfil, es tracta de productes solubles en dissolvents orgànics, alcohol i olis fixos. En canvi, són pràcticament insolubles en aigua, encara que algun dels seus components més polars (fenols, etc.), especialment en calent, es pot solubilitzar de forma parcial comunicant-li la seva olor i el seu sabor.

Els olis essencials són productes químicament complexos. Es tracta de mescles que poden contenir un elevat nombre de components, unes quantes desenes, i superar fàcilment el centenar de constituents. D'aquests, només un baix nombre s'hi troben en percentatge relativament elevat, mentre que la majoria són components minoritaris. Segons la seva naturalesa química, es poden classificar en molècules de naturalesa terpenica i molècules no terpeniques. Les primeres inclouen principalment monoterpens i sesquiterpens, i en menor grau diterpens, els quals poden ser lineals, cíclics o aromàtics amb un o més anells en la seva estructura; tots ells poden trobar-se en forma d'hidrocarbur o oxigenada i, en aquest darrer cas, segons la seva funcionalització, es poden distingir alcohols, fenols, aldehids, cetones, èters o èsters, entre d'altres (figura 1). Els compostos no terpenics inclouen molècules de diferent naturalesa: a) substàncies alifàtiques de cadena curta (hidrocarburs, alcohols, aldehids, etc.), com per exemple el 3-hexenol (anomenat *alcohol de fulles* en l'àmbit de la perfumeria)

el qual dona una *nota verda* a l'oli essencial (olor de *gespa acabada de tallar*), o el 2-hexenol, el qual proporciona una nota afruitada (aroma de gerds); *b*) substàncies amb nucli aromàtic de pes molecular no gaire elevat, principalment derivats en C_6-C_1 (com per exemple, la vanil·lina) i en C_6-C_3 (fenilpropanoides, com l'eugenol o el *trans*-anetol, i cumarines, com el bergaptè), i *c*) substàncies amb sofre, com ara isotiocianats i sulfurs, components que provenen de la transformació d'altres substàncies que no són volàtils: és el cas dels destil·lats de mostassa i all, per exemple (Vila, 2005).

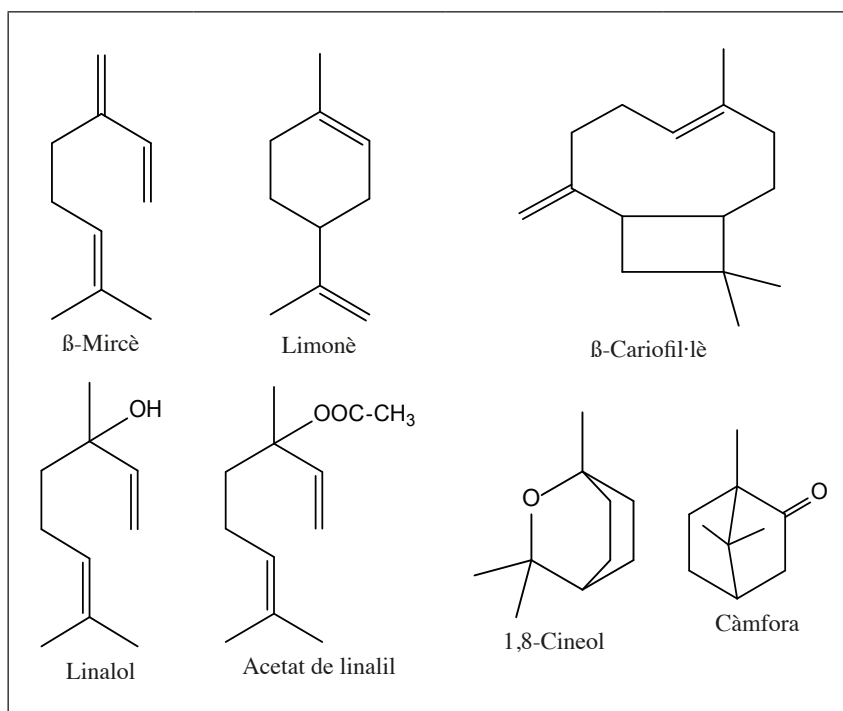


Figura 1. Diferents tipus de constituents terpènics dels olis essencials

La producció de compostos volàtils per part de les plantes, l'emmagatzematge en les estructures secretores i la seva emissió al medi ambient ha estat objecte de nombrosos estudis (Biswas et al., 2009; Pichersky et al., 2006; Tissier, 2018; Tissier et al., 2017). Actualment se sap que aproximadament fins a un 10 % del carboni assimilat per les plantes a través de la fotosíntesi és transformat en compostos orgànics volàtils. La seva biosíntesi té lloc en diferents parts del vegetal i

transcorre a través de vies del metabolisme secundari, com ara la ruta de l'àcid mevalònic i la ruta del fosfat de desoxixilulosa (coneguda també com a ruta del fosfat de metileritritol) que originen els terpens (Lange et al., 2000), o la ruta de l'àcid siquímic a partir de la qual es formen els fenilpropanoides. La diversitat d'estructures provoca que els compostos volàtils tinguin propietats fisicoquímiques ben diferents, les quals determinen en últim terme la seva emissió a l'ambient. Efectivament, l'emissió de volàtils per part dels vegetals, tot i que pot tenir una funció protectora (de defensa) o de comunicació (per atreure pol·linitzadors, per exemple), dependrà de la major o menor volatilitat, lipofília, capacitat de difusió, etc. de cada molècula (Niinemets et al, 2004; Peñuelas i Llusà, 2004; Rosenstiel et al, 2004).

Durant molt de temps s'ha donat per fet que els components dels olis essencials travessen les membranes de les cèl·lules vegetals per difusió passiva degut al seu caràcter lipòfil. No obstant, recentment, s'ha evidenciat que perquè tinguin lloc la difusió caldrien concentracions molt elevades d'aquests productes, en l'interior de les cèl·lules i en les mateixes membranes, les quals resultarien tòxiques i causarien alteracions en l'estructura d'aquestes últimes amb la consegüent pèrdua de continguts cel·lulars (Widhalm et al., 2015). Aquest fet ha conduït Adebessin et al. (2017) a demostrar que en flors de petúnies (*Petunia hybrida* cv. Mitchell) l'emissió de compostos volàtils és facilitada per transport actiu a través de la membrana plasmàtica gràcies a la proteïna PhABCG1 (*Petunia hybrida adenosine triphosphate-binding cassette (ABC) transporter, subfamily G member 1*). La inhibició de l'expressió gènica d'aquest transportador provoca una reducció en l'emissió de volàtils florals superior al 50%. D'altra banda, el transport actiu permet exportar volàtils a l'exterior de la planta a més velocitat que la difusió passiva i pot prevenir-ne l'acumulació tòxica a l'interior de les cèl·lules vegetals. Atesa la complexitat de composició de les aromes de les plantes, queden encara noves qüestions per respondre: quina especificitat tenen aquests transportadors?, quants tipus de transportadors existeixen?, o quin paper exerceixen en la regulació de l'emissió de volàtils? (Eberl i Gershenzon, 2017).

2.2. Polimorfisme químic

El polimorfisme químic de les plantes medicinals és conegut des de

fa molts anys. Tschirch (1930) va introduir el concepte de *varietat fisiològica* per explicar la variabilitat de constituents actius dins un mateix tàxon. Particularment, les plantes aromàtiques constitueixen un bon exemple d'aquest fenomen. Els olis essencials són un grup de principis actius amb una elevada variabilitat de composició, tant a nivell de família o de gènere, com també a nivell infraespecífic. En aquest últim cas, les diferències de composició poden aparèixer entre poblacions d'un mateix tàxon o inclús entre individus d'una mateixa població. Ja el 1975, Tétényi va estimar en 360 espècies, pertanyents a 36 famílies, les que experimentaven variabilitat de composició de l'oli essencial. D'aleshores ençà, han estat molt nombrosos els treballs publicats al respecte, i és tanta la informació disponible en l'actualitat que ha conduït Kumari et al. (2014) a crear una base de dades (EssOilDB) sobre composició i variabilitat dels olis essencials. Aquesta base reuneix més de 120.000 registres de perfils de composició recollits a partir de més de 40 revistes científiques, tant nacionals com internacionals, amb dades de més de 1.600 espècies, subespècies o varietats, que representen 92 famílies de plantes distribuïdes en diverses zones geogràfiques de tot el món.

Dins una mateixa espècie, el polimorfisme químic pot ser degut simplement a les condicions ambientals, a la part de la planta considerada i el seu estadi de desenvolupament, o a una variabilitat genètica individual. Efectivament, tant el rendiment en oli essencial d'una planta com la biosíntesi dels seus constituents es poden veure afectats de forma important per diferents factors, alguns intrínsecs a la mateixa planta i altres de caire fisiològic o ecològic (Bandoni, 2003; Barra, 2009; Figueiredo et al., 2008; Rehman et al, 2016).

Així, pel que fa als factors fisiològics, la composició de l'oli essencial d'una espècie pot variar segons quin sigui l'òrgan considerat, el tipus d'elements secretors, l'estadi de desenvolupament, el cicle d'activitat dels pol·linitzadors o l'estació de l'any, entre d'altres. L'oli essencial d'una planta també pot experimentar fluctuacions en la seva composició a causa de factors ambientals i geogràfics, ja siguin relatius al clima, a les característiques del sòl (factors edàfics), a l'altitud, a l'ús de fertilitzants, o a possibles malalties o plagues.

Finalment, i no per això menys important, tot al contrari, la variabili-

tat genètica individual sovint és la causa de les diferències de composició que apareixen a nivell infraespecífic, diferències que en aquest cas solen ser més importants que les ocasionades pels altres factors (Franz i Novak, 2016). L'existència de diferents caràcters genètics dins una mateixa espècie ha conduït al concepte de *quimiotips*: individus d'una mateixa espècie vegetal, els quals tot i tenir pràcticament el mateix fenotip tenen diferent dotació genètica. En el cas de les plantes aromàtiques, això determina que produeixin oli essencial de diferent composició, generalment caracteritzat per diferents components majoritaris. La utilització de tècniques PCR (*Polimerase Chain Reaction*), com ara RAPD (*Random Amplified Polymorphic DNA*), ha permès relacionar el polimorfisme químic de moltes plantes aromàtiques amb el polimorfisme genètic (Angioni et al., 2004; Skoula et al., 1999; Echeverrigaray et al., 2001; Vieira et al., 2001). Atès que de vegades els ecotips d'una mateixa espècie que creixen en diferents àrees geogràfiques han estat identificats com a diferents genotips, s'ha suggerit que l'exposició d'una planta durant un llarg període de temps a diferents factors exògens podria conduir a una modificació genètica (Barra, 2009).

Les plantes lamiàcies constitueixen una de les famílies en què el polimorfisme químic dels olis essencials a nivell infraespecífic està més estès. *Ocimum basilicum* L. (alfabrega), *Thymus vulgaris* L. (farigola), *Satureja hortensis* L. (sajolida), *Origanum majorana* L. (marduix) i *Rosmarinus officinalis* L. (romaní) en són alguns exemples d'interès comercial important (Lawrence, 1978; Granger et al., 1973).

Precisament, el gènere *Thymus*, al qual hem dedicat part dels nostres treballs de recerca, és un dels que ha estat més estudiat des d'aquest punt de vista. *T. vulgaris*, espècie del Mediterrani llatí distribuïda des de l'oest de la península Itàlica a l'est de la península Ibèrica, passant pel sud de França, va ser la primera de la qual es va descriure l'existència de 7 quimiotips (Granger i Passet, 1973; Adzet et al., 1977). En estudis posteriors realitzats al nostre grup hem tingut ocasió d'avaluar el polimorfisme químic d'altres tàxons ibèrics de farigoles. Els resultats obtinguts, juntament amb els aportats per altres grups, mostren que les espècies endèmiques del sud-est de la península Ibèrica són químicament força homogènies, en particular pel que es refereix a monoterpens, els quals constitueixen la fracció majoritària de l'oli

essencial. Així per exemple: *T. antoninae* Rouy & Coincey i *T. funkii* Coss. no presenten variabilitat química, mentre que en *T. moroderi* Pau ex Martínez s'aprecien només petites variacions pel que fa a la composició en sesquiterpens (Cañigüeral et al., 1994; Vila et al., 1995). *T. caespititius* Brot. o *T. mastichina* (L.) L. ssp. *donyanae* R. Morales, provinents de Portugal, tampoc han evidenciat polimorfisme químic (Salgueiro et al., 1997a i 1997b). En canvi, altres espècies, com ara: *T. albicans* Hoffmans. & Link., *T. camphoratus* Hoffmans. & Link., *T. carnosus* Boiss., *T. lotocephalus* Willk., *T. mastichina* (L.) L. ssp. *mastichina*, *T. villosus* ssp. *lusitanicus* (Boiss.) Coutinho, o *T. villosus* L. ssp. *villosus* de Portugal i *T. willkomii* Ronniger del sud de Catalunya manifesten un cert grau de variabilitat havent-se descrit entre 3 i 5 tipus químics diferents en cada una d'elles (Adzet et al., 1991; Salgueiro et al., 1995, 1997b, 1997c, 1997d, 2000a, 2000b). En la majoria de casos, les diferències entre els tipus d'oli essencial es deuen a variacions en la composició monoterpènica. Probablement, el nombre de quimiotips que presenta una determinada espècie augmenta amb la seva expansió i l'adaptació a una varietat més gran d'ambients ecològics. Així, en el cas de *T. praecox* Opiz ssp. *arcticus* (E. Durand) Jalas s'han arribat a descriure fins a 17 tipus químics diferents repartits per Groenlàndia, Islàndia, Noruega, Escòcia, Irlanda i sud d'Anglaterra (Saez i Stahl-Biskup, 2002).

2.3. Qualitat

Els olis essencials són àmpliament utilitzats arreu del món amb diferents finalitats i el seu comerç està en constant creixement degut a l'elevada demanda que tenen en molts àmbits: farmacèutic, alimentari, cosmètic, detergents, etc. Prop de 300 olis essencials es troben comercialitzats al món amb un valor de mercat que el 2013 es va estimar superior als 1.000 milions de dòlars (Williamson, 2014). L'elevat preu que tenen molts olis essencials ha propiciat que de vegades es produeixin adulteracions, ja sigui per addició de compostos sintètics, d'olis fixos vegetals o minerals, de dissolvents, o fins i tot d'altres olis essencials (Do et al., 2015).

D'altra banda, els components dels olis essencials un cop aïllats del seu medi natural, la planta, si no s'emmagatzemen en condicions adients, són especialment susceptibles de patir alteracions químiques, com ara

reaccions d'oxidació, isomerització, polimerització, deshidrogenació, etc. que condueixen a una pèrdua de qualitat més o menys important. Aquesta pèrdua es tradueix principalment en alteracions organolèptiques: poden desenvolupar-se olors desagradables o irritants o canvis de coloració, i en canvis de la viscositat (resinificació). De vegades aquestes transformacions químiques fins i tot poden ser la causa de reaccions d'hipersensibilitat cutània (Turek i Stintzing, 2013).

Aquests fets, juntament amb la complexitat de composició dels olis essencials i la variabilitat a què estan subjectes, fan necessari un control de qualitat que garanteixi la seva autenticitat, així com la seva eficàcia i seguretat d'ús. Per aquest motiu, diverses institucions i organitzacions internacionals han elaborat monografies on s'estableixen les especificacions de qualitat que han de complir els diferents olis essencials. Així, per exemple, són especialment rellevants les monografies de la Farmacopea Europea i de la International Standard Organization (ISO).

L'avaluació de la qualitat dels olis essencials inclou diferents tipus de determinacions: des de l'avaluació sensorial, molt comuna en l'àmbit de la perfumeria, a la determinació de paràmetres físics (índex de refracció, poder rotatori, densitat relativa, solubilitat en alcohol) o químics (aigua, èsters estranys, etc.) i l'anàlisi cromatogràfica. Aquesta última pot anar dirigida a l'obtenció del perfil cromatogràfic de l'essència, ja sigui per cromatografia en capa fina clàssica o d'alta resolució (HPTLC) o per cromatografia de gasos (GC-FID) amb la determinació del contingut relatiu en els seus diferents constituents (GC-FID) (EDQM, 2018).

D'altra banda, la cromatografia de gasos acoblada a l'espectrometria de masses (GC-MS) constitueix avui en dia una eina imprescindible per a la correcta identificació dels components d'un oli essencial. L'espectre de masses juntament amb els índexs de retenció (com ara els índexs de Kováts o altres) proporcionen valuosa informació sobre la identitat de cada pic cromatogràfic. La utilització d'altres tècniques complementàries, com ara l'espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear de ^{13}C (^{13}C -RMN) o la cromatografia de gasos acoblada a l'espectroscòpia infraroja per transformades de Fourier (GC-FTIR) és també de gran ajut per a la identificació inequívoca dels constituents dels olis essencials (Tomi et al., 1995; Vila et al.,

2001 i 2005; Zuzarte i Salgueiro, 2015).

2.4. Aspectes farmacològics generals

Dins l'àmbit de la fitoteràpia, la utilització dels olis essencials ja sigui per prevenir o curar malalties o per al manteniment de la salut i el benestar es coneix amb el nom d'*aromateràpia*, terme que va ser introduït per primera vegada per René-Maurice Gatefossé l'any 1936. Actualment, els principals camps d'aplicació dels olis essencials en terapèutica són les afeccions de l'aparell respiratori i del tracte digestiu, els trastorns del sistema nerviós central, les afeccions reumàtiques i el dolor muscular, i les malalties de pell i mucoses.

2.4.1. Accions farmacològiques

Els olis essencials, pel fet de ser barreges complexes, atesa la diversitat d'estructures dels seus constituents i la variabilitat de composició, poden tenir activitats farmacològiques molt diverses, les quals, almenys en part, estan condicionades pel seu caràcter més o menys lipòfil.

En l'àmbit preclínic, són in comptables els estudis desenvolupats amb diferents models cel·lulars i animals que han permès descriure nombroses activitats: antibacteriana, antifúngica, antiviral, expectorant, espasmolítica, carminativa, colerètica i/o colagoga, sedant o estimulador del sistema nerviós central, analgèsica, antiinflamatòria, antioxidant, antiparasitària, etc. Els mecanismes d'acció que hi intervenen, malgrat que en molts casos no es coneixen prou bé, poden ser molt diversos.

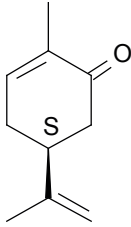
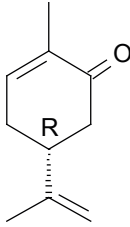
Una de les principals dianes d'actuació és la membrana citoplasmàtica: molts fenols, alcohols i aldehids n'alteren l'estructura i provoquen un augment de la permeabilitat i pèrdua de contingut cel·lular. Així mateix, tot i que molts olis essencials han demostrat propietats antioxidants, alguns poden actuar també com a prooxidants afectant membranes internes i orgànuls (com ara mitocòndries) de cèl·lules eucariotes, i en poden comprometre la supervivència. Aquests mecanismes són els responsables que, malgrat que no siguin mutagènics, provoquin efecte citotòxic enfront d'una diversitat de microorganismes pa-

tògens: bacteris, virus, fongs... (Raut i Karuppayil, 2014; Sharifi-Rad et al., 2017). D'altra banda, els components dels olis essencials poden actuar també sobre receptors de neurotransmissors, modificar l'activitat de canals iònics, actuar com a activadors o inhibidors enzimàtics, estimular la secreció d'enzims digestius, o modular l'expressió de mediadors leucocitaris i de factors de creixement, entre d'altres (Franchomme, 2015; Pérez-Rosés et al., 2016).

És important el fet que entre els components d'un mateix oli essencial es poden donar fenòmens de sinergia i/o d'antagonisme, de manera que l'activitat final serà el resultat de la interacció entre els diferents constituents. Encara que és evident que els que es trobin en més percentatge són els que determinen les activitats més importants d'una essència, els components minoritaris tenen un important paper com a coadjuvants: contribueixen a definir la major o menor lipofília, la capacitat de fixació a les membranes cel·lulars i la penetració i distribució cel·lulars (Bakkali et al., 2008).

Molts dels components dels olis essencials poden tenir un o més carbonis asimètrics amb activitat òptica, determinant l'existència d'enantiòmers, els quals es distribueixen a la natura de forma característica. Aquests compostos quirals sovint tenen activitats farmacològiques i aroma diferents. Així, per exemple, la (+)-carvona, amb olor característica d'alcaravia (fruit de *Carum carvi* L.), té un efecte estimulador sobre l'SNC, mentre que la (-)-carvona, d'olor fresca mentolada i principal constituent de l'oli essencial de la fulla de *Mentha spicata* L., provoca un efecte sedant (taula 1). També la farmacocinètica és diferent entre els dos compostos quirals: la vida mitjana plasmàtica de la (+)-carvona és superior a la del seu isòmer òptic, el qual és metabolitzat més ràpidament (Lahlou, 2004). Borneol i isoborneol, dos alcohols monoterpènics amb diferent orientació espacial del grup hidroxil, mostren efectes ben diferents sobre la motilitat en ratolins: mentre que el primer pràcticament no influeix en el comportament dels animals, l'isoborneol incrementa la motilitat de forma important (Buchbauer et al., 1993).

Taula 1. Característiques dels enantiòmers de la carvona

	 <p>(+)-Carvona</p>	 <p>(-)-Carvona</p>
Olor	Alcaravia	Menta fresca
Activitat sobre SNC	Estimulant	Sedant

2.4.2. Seguretat

La utilització adequada dels olis essencials d'acord amb les recomanacions de les monografies de seguretat i eficàcia, tant de l'EMA (European Medicines Agency) com d'ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) o l'OMS (Organització Mundial de la Salut), garanteix que la majoria estiguin desproveïts d'efectes tòxics, tret d'algunes reaccions d'hipersensibilitat o irritació de la mucosa gastrointestinal en determinats casos. Tanmateix, alguns d'ells o dels seus constituents de vegades poden ser tòxics, especialment quan s'administren per via oral. Així, unes de les essències més tòxiques per via oral són la de fulla de boldo (*Peumus boldus* Molina), amb una DL_{50} en rata de 130 mg/kg, degut al seu component ascaridol que provoca efectes tant en el tracte digestiu com en l'SNC, la de poliol (fulla de *Mentha pulegium* L.) amb una DL_{50} en rata de 400 mg/kg, degut a la presència majoritària de pulegona, potencialment hepatotòxica, o la d'absenta (fulla d'*Artemisia absinthium* L.), amb una DL_{50} en rata de 960 mg/kg, degut a la tuiona, potent convulsivant. Tot i que es tracta de drogues d'ús habitual en terapèutica, es recomana fer-les servir en forma de preparat aquós, com ara la infusió, en la qual pràcticament no s'hi troben els components lipòfils de l'oli essencial. En canvi, és desaconsellat administrar ja sigui l'oli essencial o els extractes alcohòlics o hidroalcohòlics, ja que l'alcohol afavoreix la solubilització dels seus constituents. Una bona part de les intoxicacions amb olis essencials es produeixen en infants, sovint en edats d'1 a 3 anys. Als

EUA, per exemple, aproximadament el 75 % dels casos són en infants de fins a 6 anys, i sovint són provocats per ingestió accidental. Per via tòpica alguns olis essencials poden provocar reaccions de fotosensibilitat (com ara el de bergamota) o dermatitis de contacte (com el de melaleuca o arbre del te australià), especialment si s'usen sense diluir (Tisserand i Young, 2014).

Així doncs, la majoria d'intoxicacions produïdes amb olis essencials són degudes a una utilització incorrecta: cal respectar la indicació terapèutica, utilitzar el vehicle i la forma galènica adequats, la via d'administració, la dosi, i la freqüència d'ús recomanades i no fer-ne un ús abusiu, aprofitant que sovint fan bona olor, tot buscant un efecte més potent i ràpid.

D'altra banda, encara que de la majoria d'olis essencials i constituents se'n coneix la toxicitat aguda, també és cert que, ara per ara, no es coneixen prou bé els possibles efectes tòxics després d'exposició repetida, ni tan sols a petites dosis, els quals no es poden menysprear.

2.4.3. Interaccions

És difícil predir el grau d'interacció dels olis essencials amb altres fàrmacs donada la seva complexitat química i la diversitat de mecanismes que hi poden estar implicats: competència pels punts d'unió a proteïnes plasmàtiques, teixits o receptors específics de membrana, canvis en la composició de la microbiota intestinal o en la motilitat intestinal, inducció o inhibició d'enzims metabòlics, per exemple. Per a la majoria d'olis essencials la informació disponible és escassa, tot i que les interaccions farmacocinètiques són força comunes. Efectivament, alguns components dels olis essencials poden augmentar o disminuir l'activitat dels enzims responsables del metabolisme d'altres fàrmacs, especialment els del grup CYP450, la qual cosa pot provocar canvis en els seus nivells plasmàtics i reduir la seva eficàcia o incrementar-ne els efectes adversos (Tisserand i Young, 2014).

2.4.4. Farmacocinètica

Els olis essencials s'administren principalment per via oral, en gotes o en càpsules, per via tòpica principalment transdèrmica, en forma de cremes, pomades, unguents, liniments, gels, banys..., o per inhalació, ja sigui amb difusors o en gotes. Si bé les seves característiques farma-

cocinètiques han estat força estudiades en animals, els coneixements de què disposem avui en dia en humans són encara limitats, tenint en compte els múltiples ingredients dels olis essencials (Kohlert et al., 2000). En general, s'absorbeixen ràpidament després d'administració oral, pulmonar o dèrmica i passen a la circulació sanguínia a través de la qual arribaran als diferents òrgans.

El pes molecular petit i la solubilitat en medis lipòfils/aquosos determinen que la majoria dels components dels olis essencials, després d'aplicació tòpica, per exemple en forma de massatge sobre la pell, siguin capaços de travessar l'estrat corni, arribar a la dermis i d'allà passar a la circulació sanguínia. L'absorció per aquesta via és més ràpida, en general, si els olis essencials es troben formulats en un medi semiaquós, com una emulsió o inclús un gel, que si estan dissolts en olis vegetals. El caràcter lipòfil d'aquests últims determina que, en aquest cas, els components de l'oli essencial tinguin més afinitat pel vehicle que per la pell. Tanmateix, el grau d'hidratació i la temperatura de la pell, així com l'aplicació en forma de massatge en faciliten l'absorció. D'altra banda, molts constituents d'olis essencials són capaços d'interactuar amb els components lipídics de l'estrat corni reduint la seva funció de barrera, fent-los lleugerament més hidròfils i facilitant el seu propi pas cap a la dermis. Degut a això, alguns terpens, com ara l'1,8-cineol, poden incrementar notablement el transport d'altres fàrmacs a través de la pell i facilitar la seva absorció.

La via inhalatòria és útil especialment quan es requereix una acció local sobre les vies respiratòries, per exemple antibacteriana o antiinflamatòria. Les substàncies inhalades, un cop arriben als alvèols pulmonars, poden passar també a la sang i distribuir-se per l'organisme. Per aquesta via, la dosificació és difícil d'estimar degut a la dificultat de controlar les proporcions dels constituents evaporats dels olis essencials que són inhalats. No obstant, pel que fa a la seguretat d'ús, aquesta via d'administració comporta un nivell de risc molt baix per a la majoria de la gent: en un recinte petit i tancat, i considerant un 100 % d'evaporació, és poc probable que la concentració de qualsevol oli essencial o constituent assoleixi un nivell perillós, tant si és usat en forma de nebulitzador com de massatge. Així mateix, com es comentarà més endavant, l'epiteli olfatori també té un paper important en l'absorció dels compostos volàtils.

Uns dels avantatges de l'administració oral són la millor precisió de dosi i la biodisponibilitat dels diferents constituents de l'oli essencial, la qual sovint és superior que per via transdèrmica; no obstant, per via oral la velocitat d'absorció sol ser més lenta i els nivells plasmàtics que s'assoleixen són més baixos. Per contra, entre els riscos que pot comportar l'administració oral s'inclouen la intoxicació per sobredosi, les interaccions amb altres fàrmacs i la irritació de la mucosa gastrointestinal, més sensible que la pell. Per evitar aquest últim inconvenient, és important que l'essència estigui ben dispersada o dissolta en un vehicle adequat abans de ser ingerida. Així, es recomana l'administració en càpsules, dissolta en un medi lipòfil com ara un oli vegetal, o en gotes en un medi hidroalcohòlic. D'aquesta manera s'afavoreix també l'absorció, tot i que s'ha descrit que una elevada viscositat del medi, com és el cas dels olis vegetals, pot retardar l'absorció (Tisserand i Young, 2014).

La majoria dels components dels olis essencials són metabolitzats ràpidament i eliminats de l'organisme principalment per via renal en forma conjugada, com a glucurònids o sulfats, i en menor grau són excretats amb la femta, per via respiratòria a través dels pulmons, o també a través de la pell. Després d'administració oral, compostos com ara el mentol, timol, carvacrol, limonè o eugenol, es poden detectar en forma de sulfat i de glucurònid en orina i en plasma. El ràpid metabolisme i la vida mitjana curta fa pensar que tenen un risc mínim d'acumulació en l'organisme, qualsevol que sigui la via d'administració, sempre que es respectin les dosis recomanades (Djilani i Dicko, 2012; Vila et al., 2014). En el cas de l'administració oral, cal considerar que el medi àcid gàstric pot afavorir transposicions moleculars, especialment en el cas d'alcohols monoterpènics (linalol, geraniol, nerol), i que en l'intestí, la microbiota, ja sigui sapròfita o patògena, també pot catalitzar reaccions diverses, per exemple d'oxidació de l' α -pinè a α -terpineol (Franchomme, 2015). En alguns casos, el metabolisme pot transformar en productes tòxics alguns constituents dels olis essencials que estaven desproveïts de toxicitat. Així, per exemple, els derivats fenilpropanoides safrol o estragol potencialment carcinògens o la (+)-pulegona potencialment hepatotòxica.

3. Efectes dels olis essencials sobre l'estat d'ànim

Els efectes d'un oli essencial sobre l'estat d'ànim poden ser pràcticament instantanis i són el resultat d'una actuació tant directa com indirecta en l'SNC. Actualment, es coneix que els efectes dels olis essencials sobre l'SNC depenen tant de la seva major o menor absorció un cop administrats i de la capacitat de travessar la barrera hematoencefàlica (figura 2), com també de la percepció de l'olor; inclús el fet de pensar en una olor pot provocar un efecte similar al de la mateixa olor. D'aquesta manera, els components dels olis essencials arriben a zones específiques del cervell on interactuaran amb diferents tipus de receptors (colinèrgics, gabaèrgics, glutamatèrgics), canals iònics (K^+ , Ca^{2+}) i enzims (acetilcolinesterasa, adenilat ciclase), i produiran una varietat d'activitats farmacològiques i efectes de caire psicològic. Nombrosos estudis han demostrat que els estímuls olfactoris poden desencadenar tant emocions positives com negatives, modular l'estat d'ànim i el comportament, així com la funció cognitiva (Dobetsberger i Buchbauer, 2011; Perry i Perry, 2006).

Els coneixements actuals relatius als efectes dels olis essencials sobre l'estat emocional i l'estat d'ànim juntament amb els avenços en l'àmbit de la interacció persona-ordinador (IPO) han conduït un grup del Massachusetts Institute of Technology al disseny d'una innovadora interfície olfactiva (*Essence*) amb la finalitat que influeixi de manera inconscient en l'estat d'ànim i el rendiment cognitiu de l'usuari. Es tracta d'un dispositiu en forma de collaret que conté l'oli essencial i en controla de manera automàtica l'alliberament segons la tasca que estigui fent l'usuari o les seves dades fisiològiques (Amores i Maes, 2017).

L'olfacte és el sistema sensorial humà més primitiu, des del punt de vista evolutiu, i el sentit que tenim més desenvolupat en néixer. A més, les neurones olfàctòries són les úniques que comuniquen directament l'SNC amb el medi extern i poden constituir una via d'entrada de substàncies al cervell.

3.1. Absorció per via nasal

Quan els olis essencials s'administren per inhalació per via nasal, els

seus components poden arribar al cervell a través de diferents vies (figura 2):

- **Absorció a través de la mucosa respiratòria de la cavitat nasal**, que està altament vascularitzada, i subsegüent pas a la circulació sanguínia, des d'on seran conduïts al cervell després de travessar la barrera hematoencefàlica.
- **Absorció a través de la regió olfactiva** i posterior pas al líquid cefalorraquídi i al cervell. En aquest cas, han de travessar l'epiteli olfactivi, localitzat a la zona superior de la cavitat nasal. Aquest pas pot tenir lloc a través d'un mecanisme extraneuronal, ja sigui per difusió passiva o per transport actiu a través de l'epiteli olfactivi, o mitjançant un mecanisme intraneuronal a través del nervi olfactivi o del nervi trigèmin. En aquest darrer cas, el compost penetra a l'interior de la neurona (per pinocitosi) i és conduït a través de l'axó fins al bulb olfactivi. La velocitat i proporció en què els diferents compostos volàtils són transportats depenen de diversos factors, com ara el seu major o menor grau de lipofília i el pes molecular, o la presència de mucositat a la cavitat nasal i el flux d'aire inhalat. Així, l'absorció per mecanismes extraneuronals sol ser molt ràpida (uns 10 min), especialment per les molècules de baix pes molecular que circulen ràpidament pels espais intercel·lulars de l'epiteli nasal i assoleixen el cervell en pocs minuts, mentre que l'absorció per via intraneuronal és un mecanisme lent que pot prolongar-se fins a 24 h o més (Crowe et al., 2018; Illum, 2000). L'absorció a través de l'epiteli olfactivi permet l'accés directe de fàrmacs a l'SNC, sense necessitat de travessar la barrera hematoencefàlica, alhora que es minimitzen els seus efectes a nivell sistèmic. L'administració de fàrmacs directament al cervell per via intranasal va ser proposada per primera vegada per Frey el 1989, i té interès per al tractament de diversos trastorns cerebrals, com ara ansietat, trastorns cognitius, malaltia d'Alzheimer o esquizofrènia (Dhuria et al., 2010; Hanson i Frey, 2008).

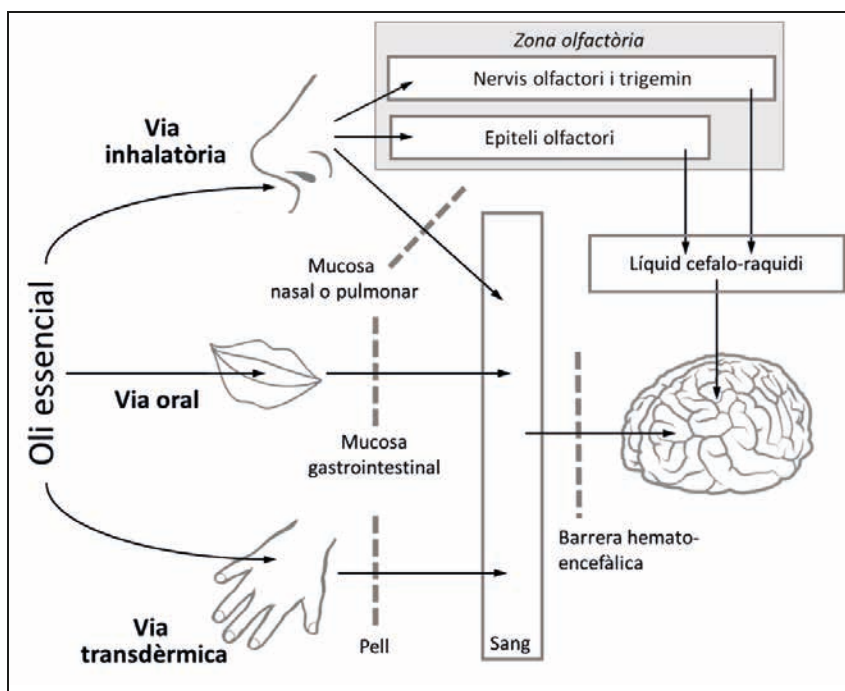


Figura 2. Vies d'absorció dels olis essencials cap al cervell

Recentment, Satou et al. (2016) han determinat les concentracions en cervell de ratolí d'alguns monoterpens d'olis essencials (α -pinè, limonè, linalol i 1,8-cineol) després de la seva administració per inhalació i per via intraperitoneal (i.p.). L' α -pinè (un hidrocarbur monoterpènic bicíclic) assoleix la concentració màxima al cervell ($98 \pm 11 \mu\text{g/g}$) després de 30 min d'inhalació, mentre que en el cas del limonè (hidrocarbur monoterpènic monocíclic) i del linalol (alcohol monoterpènic) la concentració màxima apareix als 90 min ($53 \pm 13 \mu\text{g/g}$ i $2,2 \pm 0,5 \mu\text{g/g}$, respectivament), essent per al linalol molt inferior a la dels altres dos monoterpens. En els tres casos les concentracions cerebrals disminueixen ràpidament en cessar la inhalació. Tot i la baixa concentració assolida pel linalol, és ben coneguda la seva activitat sedant i ansiolítica per via inhalatòria, la qual cosa fa pensar que inclús petites concentracions de linalol són capaces d'exercir efectes sobre el cervell. Després d'administració i.p., l' α -pinè gairebé no es va detectar al cervell, mentre que els nivells de limonè i linalol van ser molt petits, i això indica que en el cas d'aquests tres compo-

nents la via inhalatòria resulta més eficaç. En canvi, l'1,8-cineol (èter monoterpènic), assoleix el cervell tant per inhalació ($76\pm 12 \mu\text{g/g}$, que es manté en el temps), com principalment per via i.p. ($211\pm 43 \mu\text{g/g}$).

3.2. Rellevància del sistema olfatori

Tot i que el sentit de l'olfacte ha estat considerat amb menys interès que altres sentits com, per exemple, la vista o l'audició, té un important paper en la nostra vida quotidiana, amb importants implicacions en situacions de perill o en comportaments o actituds socials i emocionals, alhora que ens permet reviure i recordar experiències anteriors (Gottfried, 2006; Stevenson, 2010).

Si bé en l'home l'olfacte és menys important que en altres espècies, l'estructura del seu sistema olfatiu és extremadament sofisticada. La funció olfactiva involucra una complexa i extensa xarxa neuronal, distribuïda per diferents àrees corticals i subcorticals del cervell, que en els darrers anys s'ha pogut descriure amb força precisió gràcies a la utilització de tècniques avançades de tractografia basades en la reconstrucció tridimensional de les connexions neurals a través d'imatges per ressonància magnètica (Milardi et al., 2017).

El sistema olfatori humà és capaç de detectar i diferenciar milers de compostos volàtils. Particularment, en l'actualitat es coneix que l'home pot discriminar més d'un trilió d'estímuls olfactivs, mentre que, en contraposició, només és capaç de distingir entre 2,3 i 7,5 milions de colors i prop de 340.000 tonalitats diferents de sons (Bushdid et al., 2014). És capaç, inclús, de reconèixer l'olor de molècules amb estructures químiques molt pròximes, fins i tot de diferents enantiòmers, com ara la (+)-carvona i la (-)-carvona, característiques de l'aroma d'alcaravia i de fulla de menta verda, respectivament, o el (+)-linalol i el (-)-linalol característics de l'oli essencial de *petitgrain* (fulla de *Citrus aurantium* L. sp. *aurantium*) i de lavanda (summitat florida de *Lavandula angustifolia* Mill.), respectivament. L'elevada sensibilitat i especificitat del sistema olfatori ve determinada pels receptors de l'olfacte (RO) localitzats a l'epiteli olfatori. En els mamífers, els gens que codifiquen els RO representen aproximadament el 3% del genoma (900-1.400 gens), i constitueixen la família més àmplia de gens coneguda. Tot i que en l'home al voltant del 50% d'aquests gens

han evolucionat a pseudogens, s'ha descrit una important diversitat genètica, fet que suggereix que cada individu compta amb un repertori de RO altament personalitzat, i dona suport a la idea de «diferents nassos en diferents persones». D'aquesta manera, la percepció de les olors varia molt entre diferents individus, tant pel que fa a l'agudesia olfactiva com a la capacitat per percebre aromes específiques (Ignatieva et al., 2014; Menashe et al., 2003; Olender et al., 2012).

La percepció d'una olor comprèn informació molt diversa, relativa a:

- la seva identificació i reconeixement
- les seves característiques: afruitada, herbàcia, fresca, especiada...
- el grau d'intensitat o força de l'olor: depèn de la seva concentració en l'aire
- l'acceptabilitat o to hedònic: grau de satisfacció o disgust que provoca

Les olors són capaces d'activar totes les regions emocionals del cervell: això és degut a la interconnexió de les regions cerebrals implicades en el processament d'ambdues sensacions, essent el sistema límbic, i especialment l'amígdala, el centre integrador per excel·lència.

La percepció d'una olor s'inicia amb l'activació dels RO. Quan les molècules volàtils, components dels olis essencials, penetren a la cavitat nasal arriben a l'epiteli olfactivi, situat a la part més alta de la fossa nasal a sota de la làmina cribrosa, on interaccionen amb els RO. Aquests són receptors acoblats a proteïnes G que es localitzen en els cilis de les neurones olfactivies bipolars, de les quals en tenim milions; cada neurona té 10-12 cilis que se situen a la capa mucosa que recobreix l'epiteli olfactivi. Les neurones olfactivies estan en constant renovació (la seva vida mitjana en ratolins és d'uns 40 dies) i són regularment substituïdes gràcies a les cèl·lules mare basals. En l'home existeixen entre 500-750 tipus de RO, des dels quals l'estímul és transmès a través de les neurones olfactivies cap als glomèruls del bulb olfactivi del cervell. Cada neurona olfactivia expressa un sol tipus de receptor olfactivi. Tot i que alguns receptors són altament específics per a determinades molècules, en general, un mateix receptor pot reconèixer diferents molècules estructuralment relacionades, alhora que una mateixa molècula pot ser reconeguda per múltiples receptors. A més, la resposta d'un determinat receptor és diferent segons

quina sigui la concentració de la molècula volàtil: en general, respon a més olors a elevada concentració que a baixa concentració. D'aquesta manera, la informació, tant pel que es refereix a identitat com a concentració, és codificada per l'activació dels RO. Els axons de les neurones que expressen el mateix tipus de receptor convergeixen en els mateixos glomèruls del bulb olfatori, on es genera la primera resposta com a conseqüència de la combinació dels receptors activats. Aquests glomèruls són uns conglomerats on concorren els axons de les neurones olfàctòries i les dendrites de les cèl·lules mitrals, els axons de les quals es projecten cap a àrees cerebrals superiors: l'escorça piriforme, l'escorça entorínica, l'hipocamp i l'amígdala, que estan interconnectades entre elles (Firestein, 2001). La principal funció de l'escorça piriforme és discernir olors de diferents categories, particularment l'escorça anterior està relacionada amb la identificació d'olors, mentre que la posterior es relaciona amb la categorització de les olors. Des de l'escorça piriforme, la informació es transmet, ja sigui directament o a través del tàlem, cap a l'escorça orbitofrontal, que és la principal regió del neocòrtex implicada a processar la informació olfàctòria (Gottfried, 2006; Milardi et al., 2017).

Adicionalment, s'ha descrit que la resposta als estímuls odorífers pot estar modulada a nivell perifèric per efecte paracrí degut a les cèl·lules microvil·lars i les cèl·lules sustentaculars, les quals es distribueixen per l'epiteli olfatori i alliberen agents moduladors de les neurones olfàctòries, com ara neurotransmissors, neuropèptids, nucleòtids o hormones. També la vascularització, les neurones del sistema trigemin o la innervació simpàtica i parasimpàtica de l'epiteli olfatori contribueixen de forma important a la modulació perifèrica de la resposta odorífera (Lucero, 2013).

Una de les característiques principals del sistema olfatori és l'absència de connexions primàries amb el tàlem, ja que els axons de les neurones del bulb olfatori es projecten directament cap a l'escorça olfàctòria primària. Així doncs, a diferència del que passa en la resta de sentits, l'estímul olfatiu accedeix directament a l'escorça primària i al sistema límbic, en particular l'amígdala i l'hipocamp, i genera una resposta immediata tant en relació amb la percepció de l'olor com emocional. D'aquesta manera, una olor, segons sigui percebuda com a agradable o desagradable i sigui relacionada amb alguna experièn-

cia anterior, pot afectar també el control hipotalàmic d'hormones i neurotransmissors (Perry i Perry, 2006).

Una altra característica important consisteix en la naturalesa ipsilateral de les projeccions olfactòries, des de la perifèria nasal fins a l'escorça olfactiva primària, en contraposició als sistemes visuals o auditius, en els quals la informació provinent dels dos costats del cap es combina en els primers estadis del seu processament, ja sigui en el quiasma òptic o en l'oliva superior, respectivament. Aquesta disposició ipsilateral és important, ja que el flux d'aire a la cavitat nasal influeix en l'adsorció de l'olor i en la seva discriminació. Al llarg del dia, els cornets nasals de cada fossa es congestionen de forma alterna cada cert nombre d'hores i determinen que el flux d'aire sigui diferent en cada costat del nas. Això suggereix que diferents percepcions d'olor provinents de cada fossa nasal arriben a cada hemisferi cerebral, i que l'escorça olfactiva seria capaç d'efectuar comparacions d'ambdues olors bilaterals (Gottfried, 2006).

Finalment, la cavitat nasal també està innervada per neurones del sistema trigemin que arriben a la superfície de l'epiteli nasal, particularment per les terminacions nervioses de les branques maxil·lar i etmoidal del nervi trigemin així com per les cèl·lules quimiosensorials solitàries que també es troben en la superfície de l'epiteli nasal i fan sinapsi amb les fibres nervioses aferents del trigemin. Els seus receptors són canals iònics TRP (*Transient Receptor Potential*), canals iònics sensibles als àcids (ASIC/DRASIC, *Acid-sensing ion channels/Dorsal root ganglion ASIC*), receptors purinèrgics (P2X), nicotínics i histamínics H1. Aquest sistema respon a estímuls tèrmics, químics i mecànics, desencadenant sensacions de calor, fred, picor i irritació, entre d'altres (Al Aïn i Frasnelli, 2017).

3.3. Implicacions neurofisiològiques de la percepció olfactiva i efectes sobre la conducta i les emocions

El sentit de l'olfacte, com ja s'ha exposat, està en íntima relació amb el sistema límbic, responsable de les respostes emocionals, l'aprenentatge i la memòria. Particularment, l'amígdala relaciona una aroma amb una emoció i l'hipocamp amb un record en la memòria. Per

aquest motiu, les olors evocuen records viscuts i generen respostes vegetatives en l'organisme, de manera que poden modificar directament el nostre estat emocional i el comportament, a més dels nostres reflexos. Poden influir en l'alliberament de neurotransmissors (com la serotonina, la dopamina o la noradrenalina), el sistema endocrí (cortisol, hormones sexuals, insulina) o la funció immunitària (CD4/CD8, activitat cèl·lules NK) (Angelucci et al., 2014; Haze et al., 2002; Kadohisa, 2013; Rolls, 2015; Weber i Heuberger, 2008).

Així doncs, el sentit de l'olfacte té un paper important en el nostre estat emocional. Hi ha evidència que una absència prolongada d'olfacte, com ara en el cas d'individus anòsmics o que pateixin sinusitis crònica, pot conduir a un estat depressiu.

Els efectes dels olis essencials sobre la conducta i emocions s'han investigat tant a partir d'assajos *in vivo* en diferents models animals, com, especialment, a partir d'estudis realitzats en l'home.

3.3.1. Estudis en animals de laboratori

En animals de laboratori s'ha estudiat, principalment, l'efecte que la inhalació de diferents olis essencials o components d'aquests olis provoca sobre l'activitat motora, en alguns casos després de l'administració de cafeïna per via i.p.

Per exemple, en ratolins la inhalació d'olis essencials de gingebre, farigola, menta piperita i xiprer provoca, en el test de natació forçada, una reducció de la immobilitat del 5 al 22%, fet que evidencia un efecte estimulants. En contraposició, la inhalació d'oli essencial de lavanda o d'hisop, posterior a l'administració de cafeïna per via i.p., incrementa l'estat d'immobilitat, i indueix un efecte sedant (Lim et al., 2005). Un resultat similar havia estat descrit prèviament per Buchbauer et al. (1993) en relació amb l'oli essencial de lavanda i els seus constituents majoritaris, linalol i acetat de linalil, els quals són capaços de compensar l'agitació induïda per l'administració de cafeïna. En el mateix estudi també es va evidenciar l'efecte estimulants del timol, component majoritari de l'oli essencial de farigola. D'altra banda, pel que fa a l'oli essencial de menta piperita, s'ha descrit que en ratolins l'administració intraperitoneal tant de l'oli essencial com d'alguns dels seus components més importants (mentol, acetat

de mentil, mentona, pulegona, 1,8-cineol, entre d'altres) provoquen un increment de l'activitat motora (Umezu et al, 2001). També en ratolins, l'administració d'oli essencial de romaní tant per inhalació com per via oral té un efecte estimulador, i és més elevat com més alta és la concentració sanguínia d'1,8-cineol, un dels seus constituents majoritaris (Kovar et al., 1987).

Alguns treballs revelen que els olis essencials, quan s'administren per inhalació, poden provocar efectes sobre l'SNC inclús en animals anòsmics. El cedrol és un alcohol sesquiterpènic que constitueix el component principal d'alguns tipus de l'anomenat *cedarwood oil*, oli essencial obtingut a partir del tronc de diferents cupressàcies. Administrat per inhalació, té efecte sedant en rates, en les quals provoca una disminució de l'activitat motora espontània i prolonga el temps de son induït pel pentobarbital. Aquesta darrera activitat s'ha evidenciat també en rates anòsmiques, en les quals prèviament a la realització de l'assaig es van tractar les cavitats nasals amb sulfat de zinc per reduir la funció olfactiva (Kagawa et al., 2003). De la mateixa manera, també s'ha observat que, en ratolins, l'efecte ansiolític que produeix la inhalació d'oli essencial de lavanda no depèn de la percepció de l'aroma (Chioca et al., 2013a).

3.3.2. Estudis en humans

En l'home, l'avaluació dels efectes que provoca l'olfacció d'olis essencials és molt més complexa, ja que cal considerar tant els efectes psicològics que produeixen com també els efectes fisiològics. Els primers són de caràcter subjectiu i s'avaluen mitjançant escales analògiques visuals (VAS), les quals són una bona eina per mesurar característiques o actituds subjectives (com ara l'estat emocional). En canvi, els efectes fisiològics poden avaluar-se de manera objectiva a partir de respostes generades a l'SNA i l'SNC (Buchbauer, 1996; Hongratanaworakit, 2004). L'SNA és sensible als estímuls emocionals essent capaç d'originar respostes ràpides que diferencien entre les emocions bàsiques (ira/enuig, fàstic/repugnància, por, felicitat/alegria, tristesa i sorpresa). La resposta autonòmica pràcticament coincideix en el temps amb la de l'emoció primària, només ve retardada una fracció de segon després de l'estimulació (Vernet-Maury et al., 1999). Així, l'olfacció d'una aroma genera, en l'SNA, respostes mesurables relatives a canvis en la freqüència cardíaca i respiratòria, la pressió arterial,

la conductància de la pell o la freqüència de parpelleig, així com en els nivells plasmàtics de catecolamines. Aquestes respostes permeten conèixer tant el tipus d'emoció bàsica generada com la seva intensitat (Alaoui-Ismaïli et al., 1997). Actualment, s'han desenvolupat mètodes que permeten enregistrar en temps real i de forma simultània les respostes emocionals i de l'SNA (Alaoui-Ismaïli et al., 1997; Bensafi et al., 2002; Vernet-Maury et al., 1999).

D'altra banda, l'enregistrament de l'activitat elèctrica cerebral (Lorig, 2000; Sowndhararajan i Kim, 2016) i l'ús de tècniques de neuroimatge, com ara PET (*Positron Emission Tomography*) (Zatorre et al., 2000) i especialment fMRI (*Functional Magnetic Resonance Imaging*) (Fulbright et al., 1998; Wang et al., 2017) o fNIRS (*Functional Near-Infrared Spectroscopy*) (Herrera-Vega et al., 2017; Igarashi et al., 2014a i 2014b) permeten evidenciar els efectes dels estímuls olfactoris sobre l'SNC.

L'electroencefalografia (EEG) constitueix un mètode simple, no invasiu i precís, útil per efectuar una avaluació objectiva dels efectes que provoca l'olfacció d'olis essencials o dels seus constituents sobre diferents àrees de l'SNC. Es basa en la mesura de l'activitat elèctrica cerebral, que s'expressa en forma d'ones de diferents freqüències (0,05-500 MHz). Segons la seva freqüència, aquestes ones són específiques de diferents funcions cerebrals. Així, les ones de baixa freqüència, delta (<3,5 MHz) i theta (4-7 MHz), són dominants en estat de somnolència més o menys profunda o de fatiga, mentre que les de freqüències superiors, alfa (8-13 MHz) i beta (14-30 MHz), predominen en estat d'alerta. Particularment, les ones alfa són indicatives d'un estat de relaxació mental, mentre que les ones beta apareixen en situació de concentració, lectura o de realització d'activitats mentals. Amb el *software* adequat la informació proporcionada per l'EEG es pot quantificar i expressar en forma de mapa topogràfic del cervell (*t-map*), el qual permet visualitzar més fàcilment les diferències que són difícils d'apreciar en una taula de valors de potències de l'EEG (Sowndhararajan i Kim, 2016). S'han dut a terme múltiples estudis sobre la influència dels olis essencials en l'activitat cerebral a partir del registre de l'EEG per tractar d'establir el seu efecte estimulador o sedant. No obstant, atès que hi ha múltiples variables (identificació de l'olor, recuperació de records associats a l'olor percebuda...) que po-

den influenciar els canvis de l'activitat elèctrica cerebral, els resultats han de ser considerats amb precaució. Per evitar aquests inconvenients, alguns investigadors fan fer alguna tasca cognitiva als subjectes que participen en l'assaig per tal de distreure la seva atenció en relació amb l'olor que s'inhalava, i de passada la realització de la tasca pot servir de control per estudiar l'efecte de l'activació provocada per l'olfacció de l'aroma assajada (Heuberger, 2016). La inhalació d'olis essencials o dels seus components provoca canvis principalment en les activitats alfa, beta i theta en diferents regions cerebrals, inclús si l'olor no és percebuda. El registre de l'EEG aporta evidències que la inhalació d'alguns olis essencials pot provocar reducció del nivell d'estrès, increment de l'estat d'alerta i un estat emocional positiu (Sowndhararajan i Kim, 2016).

L'fMRI i l'fNIRS aporten imatges de les àrees cerebrals implicades en l'olfacció i es basen en el fet de mesurar els canvis en la concentració d'oxigen a la sang de zones concretes del cervell, considerant que un augment en la quantitat d'oxigen suposa un increment de l'activitat de les neurones en aquella zona. Així, per exemple, per fMRI s'ha mostrat que en adults la inhalació d'oli essencial de clementina (aroma agradable) activa cinc àrees corticals frontals del cervell amb una certa lateralització, mentre que l'àcid isovalèric (aroma desagradable) només n'activa quatre, d'aquestes cinc, sense lateralització (Fulbright et al., 1998). Per la seva banda, la determinació de les concentracions d'oxihemoglobina en el còrtex prefrontal de dones joves mitjançant fNIRS ha permès comprovar que l'olfacció d'oli essencial de perill-la, tradicionalment utilitzat per reduir l'estrès i la depressió, disminueix l'activitat d'aquesta zona del cervell, la qual cosa indueix un efecte relaxant (Igarashi et al., 2014a). Així mateix, els olis essencials de rosa i de taronja també provoquen efectes similars: indueixen una disminució significativa de la concentració d'oxihemoglobina en el còrtex prefrontal dret coincident amb una sensació de relaxació agradable (Igarashi et al., 2014b).

Bona part dels treballs de recerca dirigits a estudiar els efectes dels olis essencials sobre la conducta i les emocions en l'home utilitzen models basats en l'avaluació de l'estat emocional, dels efectes sobre diferents paràmetres autonòmics i de l'activitat cerebral (taula 2). Les respostes venen determinades per les característiques de l'oli essen-

cial (és a dir, la composició química), per la via d'administració, així com pel seu impacte hedònic o grau d'acceptabilitat. Les aromes considerades agradables s'associen amb emocions positives, mentre que les desagradables evoquen emocions negatives (Weber i Heuberger, 2008). Per aquest motiu, en estudis dirigits a l'avaluació dels efectes relaxants o estimulants dels olis essencials, per poder obtenir resultats comparables és important efectuar una preselecció d'aquells individus per als quals els olis essencials que s'assagin resultin agradables. En cas contrari, els resultats obtinguts en diferents estudis arribarien a ser contradictoris. En general, un augment en l'activitat cortical cerebral i/o de l'SNA són indicatius de l'efecte estimulador d'un oli essencial, mentre que una disminució suggereix un efecte relaxant.

Taula 2. Avaluació dels efectes psicològics i fisiològics provocats en l'home per l'olfacció d'olis essencials

Estat emocional	Escales analògiques visuals
Efectes sobre l'SNA	Freqüència cardíaca Freqüència respiratòria Pressió arterial Conductància de la pell Temperatura de la pell Freqüència de parpelleig
Efectes sobre l'SNC	Activitat elèctrica cerebral (EEG) Imatges cerebrals (fMRI, fNIRS)

D'altra banda, els efectes de les olors són molt variables entre diferents individus i no són constants inclús en un mateix subjecte. Alguns treballs demostren que segons la tasca que estigui fent un individu, una mateixa aroma és percebuda de forma diferent. Aquestes diferències queden reflectides en el traçat de l'EEG: per exemple, la inhalació de linalol després d'escoltar sons ambientals de la natura va acompanyada d'una disminució important de les ones beta, en contraposició amb l'increment produït després de fer una activitat mental (Sugawara et al., 1998 i 1999). Així, en un estudi realitzat en més de 1.600 individus d'entre 18 i 24 anys -en què es va investigar l'avaluació sensorial de 21 olis essencials i del (+)- i (-)-linalol abans i després de la realització de diferents tipus de tasques: aritmètica mental, auditiva i física- es va trobar que, per exemple, l'oli essencial de

menta piperita mostrava un patró de percepció sensorial ben diferent segons que els individus estiguessin fent una activitat de càlcul mental o estiguessin escoltant diferents sons de la natura. Igualment, els dos enantiòmers del linalol evoquen diferents percepcions olfactives depenent de la tasca realitzada (Sugawara et al., 2013).

Diversos grups de recerca han estudiat els efectes psicofisiològics que produeix l'administració puntual d'un oli essencial o component pur per via olfactiva, però pocs han avaluat les respostes generades després de la seva inhalació prolongada durant un cert temps o un cert nombre de dies. Entre els olis essencials investigats sobresurten el de romaní, el de lavanda o els del gènere *Citrus*, entre d'altres.

3.3.3. Oli essencial de romaní

L'oli essencial de romaní s'obté a partir de la summitat florida de *Rosmarinus officinalis* L., espècie arbustiva de la família de les lamiàcies, de la qual la Farmacopea Europea en diferencia dos quimiotips oficials: el quimiotip Nord d'Àfrica amb un contingut elevat en 1,8-cineol i el quimiotip Espanya amb un contingut més baix d'aquest component (EDQM, 2018). Tant el romaní com, particularment, el seu oli essencial són usats ja des de l'antiguitat per ajudar a millorar la memòria i aclarir la ment, i també com a estimulants de l'SNC (Culpeper, 1652). Aquestes activitats han estat evidenciades tant a partir d'assajos *in vitro* com *in vivo*, en animals de laboratori, i també en humans.

Efectivament, l'any 1987, Steinmetz et al., van investigar els efectes de l'oli essencial de romaní i d'alguns dels seus constituents sobre l'escorça cerebral de rata *in vitro*, i van demostrar un efecte estimulador de l'1,8-cineol. Així mateix, l'exposició a ambients amb essència de romaní provoca un augment de l'activitat motora espontània en ratolins i en gossos (Kovar et al., 1987; Graham et al., 2005).

L'efecte estimulador també s'ha constatat en l'home. En individus sans, proveïts de mascaretes per no inhalar l'oli essencial ni percebre'n l'olor, 1 ml d'oli essencial de romaní (ric en 1,8-cineol) al 20 % en oli d'ametlles dolces, administrat per via transdèrmica en forma de massatge a la part baixa de l'abdomen durant 5 min, produeix un augment en l'activitat de l'SNA manifestat per un increment significatiu de la freqüència respiratòria i de la pressió arterial sistòlica i

diastòlica, alhora que els subjectes de l'assaig evidencien una millora en el seu estat d'alerta, atenció i ànim (Hongratanaworakit, 2009). L'autora d'aquest treball suggereix que aquests efectes són deguts, almenys en part, a l'1,8-cineol, la càmfora i l' α -pinè, els quals en estudis previs havien mostrat alguna d'aquestes activitats. Degut al seu caràcter lipòfil, aquests compostos són capaços de travessar la barrera hematoencefàlica i podrien actuar sobre el locus ceruli, situat en el tronc encefàlic i involucrat en la resposta al pànic i a l'estrès, estimulant l'alliberament de noradrenalina.

Adicionalment, l'enregistrament de l'EEG després de l'administració d'essència de romaní al 10% en oli de llavor de raïm, per inhalació durant 3 min, mostra una disminució significativa de les ones alfa a la regió frontal del cervell (Diego et al., 1998), que podria estar relacionada amb l'augment de l'estat d'alerta. Finalment, en un altre estudi més recent s'ha trobat que, per via inhalatòria, 1 ml d'oli essencial de romaní al 10 % en oli d'ametlla dolça provoca en els participants una millora de l'estat d'ànim: se senten més actius i menys somnolents, paral·lelament experimenten un increment de la pressió arterial així com de la freqüència cardíaca i respiratòria i una disminució de la temperatura de la pell. L'anàlisi de l'EEG i el *t-map* mostren una reducció significativa en l'activitat alfa, i un augment també significatiu de l'activitat beta a la regió frontal cerebral (taula 3). Atès que el grau d'acceptabilitat de l'aroma inhalada pot alterar l'activitat autonòmica, en aquest treball els participants es van seleccionar segons l'impacte hedònic de l'oli essencial de romaní, avaluat mitjançant una escala de Likert de 5 punts. Aquests resultats contribueixen a confirmar, doncs, l'efecte estimulador de l'oli essencial de romaní (Sayorwan et al., 2013).

3.3.4. Oli essencial de lavanda

L'oli essencial de lavanda (summitat florida de *Lavandula angustifolia* Mill., Lamiaceae), conegut per la seva activitat sedant i relaxant, també ha evidenciat efectes sobre l'estat emocional, l'SNA, l'activitat elèctrica cerebral i la funció cognitiva.

Així, en un estudi realitzat en adults sans que van inhalar durant 3 min 3 gotes d'essència de lavanda diluïda al 10% en oli de llavor de raïm, es va constatar un augment de l'estat de relaxació i una disminució de

l'ansietat i de l'estat d'ànim deprimit, paral·lelament a un increment en l'activitat α i β a la regió frontal del cervell. Alhora, després de la inhalació, els subjectes van ser capaços de fer càlculs matemàtics amb més precisió i més ràpidament que en condicions normals (Diego et al., 1998). Aquest darrer efecte relatiu a l'agilitat per realitzar càlcul mental s'ha descrit, també, en un altre estudi en què els participants no eren conscients de la percepció de l'olor. En aquest cas, en presència d'aroma de lavanda els individus cometien menys errors en el càlcul que en presència d'aroma de gessamí, la qual cosa sembla contradictòria amb el fet que el primer té efecte sedant i el segon estimulants. No obstant, és un fet acceptat que quan el nivell d'activació cerebral ha sobrepassat un cert límit, el rendiment disminueix. Així, l'oli essencial de lavanda contribueix a reduir l'activació estressant provocada pel càlcul mental i condueix a un millor rendiment. En canvi, l'activació addicional desencadenada per l'oli essencial de gessamí tindria un efecte oposat (Degel i Koster 1999).

En un altre estudi posterior, realitzat per Sayorwan et al. (2012), en què es van seleccionar els participants segons l'impacte hedònic de l'oli essencial, la inhalació d'1 ml d'essència de lavanda al 10 % en oli d'ametlla dolça va provocar que se sentissin més actius, amb més bon estat d'ànim i més relaxats, fet que va anar acompanyat d'una disminució de la pressió arterial, de la freqüència cardíaca i respiratòria, així com de la temperatura de la pell. A més, durant la inhalació es produeix un increment significatiu de l'activitat alfa i theta al cervell (taula 3). En particular, l'activitat alfa augmenta de manera important, d'acord amb estudis previs (Diego et al, 1998; Sugano, 1989), en les àrees frontal i temporals bilaterals.

3.3.5. Oli essencial de fruits cítrics

En individus sans, la inhalació dels olis essencials de taronja (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) i de bergamota (*Citrus aurantium* ssp. *bergamia* (Risso & Poit.) Wight & Arn. ex Engl.) també desencadena canvis en l'estat emocional i en les respostes autonòmiques. El primer incrementa significativament la freqüència cardíaca i l'estat d'alerta, fet que evidencia un efecte estimulants (Hongratanaworakit i Buchbauer, 2005) similar al descrit anteriorment pel limonè, el seu constituent majoritari (≥ 98 %) (Heuberger et al., 2001). D'altra banda, en un estudi aleatoritzat i creuat realitzat en dones, l'administració d'essència

de bergamota (45,45 % limonè, 23,10 % acetat de linalil) durant 15 min mitjançant un difusor va provocar una disminució del nivell de cortisol en saliva i un increment del paràmetre HF (*high frequency*) referit a les freqüències de l'interval R-R de l'electrocardiograma situades entre 0,15 i 0,4 Hz, que es relacionen amb l'activitat del sistema nerviós parasimpàtic. Simultàniament, va disminuir la fatiga física i mental, la tensió i l'ansietat, així com la confusió mental (Watanabe et al., 2015).

Taula 3. Efectes provocats per l'olfacció d'oli essencial de romaní, de lavanda i de cànem

	Oli essencial de romaní	Oli essencial de lavanda	Oli essencial de cànem
Estat emocional	↑ Estat d'ànim	↑ Estat d'ànim	↑ Estat d'ànim
	↑ Activitat	↑ Activitat	↑ Activitat
	↓ Somnolència	↑ Relaxació	↑ Relaxació
SNA	↑ Pressió arterial	↓ Pressió arterial	↓ Pressió arterial
	↑ Freqüència cardíaca	↓ Freqüència cardíaca	↑ Freqüència cardíaca
	↑ Freqüència respiratòria	↓ Freqüència respiratòria	↑ Freqüència cardíaca
	↓ Temperatura de la pell	↓ Temperatura de la pell	↑ Temperatura de la pell
SNC (EEG)	↓ Activitat α	↑ Activitat α	↑ Activitat α
	↑ Activitat β	↑ Activitat θ	↑ Activitat θ
			↑ Activitat δ

3.3.6. Oli essencial de cànem

Un estudi preliminar, publicat recentment, ha evidenciat que en individus sans la inhalació d'oli essencial d'inflorescències i fulles fresques de la varietat cultivada de *Cannabis sativa* L. per la producció de fibra i llavors, amb un contingut en THC < 0,2%, produeix també efectes sobre els paràmetres autonòmics, l'activitat elèctrica cerebral i l'estat d'ànim (taula 3). Com a conseqüència de la inhalació de l'oli essencial, durant 5 min, es va produir un increment significatiu de la temperatura de la pell, un augment de la freqüència cardíaca i una disminució de la pressió arterial diastòlica. L'EEG va mostrar un increment significatiu de la freqüència mitjana de les ones alfa i una disminució significativa en la de les ones beta. A més, es va constatar un augment en l'activitat alfa, theta i delta a l'àrea posterior del cervell. Tots els participants van trobar agradable l'aroma de l'oli essencial de

cànem, i després de la inhalació es van sentir més calmats, relaxats i energètics, amb un bon estat d'ànim (Gulluni et al., 2018).

Aquests efectes estan relacionats amb alguns dels constituents majoritaris de l'oli essencial, principalment mircè (22,9%), β -cariofil·lè (18,7%), α -pinè (7,7%) i limonè (3,9%), els quals en estudis previs havien evidenciat efecte relaxant, ansiolític i/o antidepressiu a través de diferents mecanismes (Bahi et al., 2014; Gurgel do Vale et al., 2002; Komiya et al., 2006; Perry et al., 2000). En particular, el β -cariofil·lè, un potent agonista selectiu del receptor CB2, implicat en trastorns d'ansietat i depressió, administrat per via i.p. provoca múltiples canvis conductuals en ratolins en diferents models experimentals d'ansietat i depressió, els quals són inhibits per l'administració prèvia de l'antagonista CB2 AM630 (Bahi et al., 2014). En conjunt, aquests resultats podrien donar suport a la utilització en terapèutica de l'oli essencial de la varietat cultivada de *C. sativa* per reduir l'estrès, l'ansietat o la depressió.

3.3.7. Efectes independents de la percepció de l'olor

En l'home, igual com s'ha descrit anteriorment en animals, els efectes sobre l'SNC dels olis essencials administrats per inhalació no són només conseqüència de respostes reflexes provocades per la percepció de l'olor.

En individus anòmics, per exemple, la inhalació d'1,8-cineol provoca un increment del flux sanguini cerebral i de l'activitat cortical (Buchbauer, 1996).

D'altra banda, alguns estudis utilitzen concentracions d'oli essencial inferiors a les del seu llinar de percepció per tal d'excloure qualsevol efecte psicològic derivat de l'impacte hedònic que pugui influir en els resultats finals (Fukui et al., 2011; Tomi et al., 2018). Així, dilucions elevades d'olis essencials de lavanda de diferents orígens botànics comercialitzats al Japó -*L. angustifolia* Mill. (lavanda oficial), *L. spica* L. (espígol), *L. stoechas* L. (timó, cap d'ase) i *L. x intermedia* Emeric ex Loisel. (lavandí)- tenen efecte sedant o estimulants segons la seva diferent composició química. Si bé pràcticament tots es caracteritzen per contenir força linalol, els que provoquen efecte sedant tenen com a component majoritari l'acetat de linalil i percentatges baixos

d'1,8-cineol i de càmfora, mentre que els que produeixen un efecte estimulants es caracteritzen per contenir percentatges elevats d'1,8-cineol i de càmfora, així com de linalol, essent l'acetat de linalil molt minoritari (Tomi et al., 2018). Tot i que els efectes sedants del linalol i l'acetat de linalil són coneguts, així com l'activitat estimulants de l'1,8-cineol i de la càmfora, és interessant la possibilitat que aquests últims puguin antagonitzar l'efecte del linalol.

Així mateix, l'aroma de safrà a una concentració inferior a la del seu llinar de percepció, en dones afectades de síndrome premenstrual o alteracions de la menstruació, produeix, 20 min després de la seva inhalació, una disminució significativa dels nivells de cortisol i un increment dels nivells d'estradiol en saliva, tant en la fase folicular com lútea, disminuint al mateix temps el nivell d'ansietat (Fukui et al.; 2011). El safranal, principal responsable de l'olor del safrà, estimula la transmissió gabaèrgica unint-se al receptor GABA_A pel mateix punt que les benzodiazepines, modula la transmissió glutamatèrgica i té un efecte neuroprotector degut principalment a la seva activitat antioxidant (Rezae i Hosseinzadeh, 2013).

3.4. Olis essencials i trastorns que afecten l'estat d'ànim

Els trastorns del sistema nerviós central, i en particular els que afecten l'estat d'ànim, tenen un gran impacte social degut tant a l'estil de vida actual, el qual sovint comporta nerviosisme, tensió, estrès, angoixa, ansietat, etc., com també a l'envelliment progressiu de la població. Segons l'OMS, presenten una elevada prevalença i incidència en tot el món, i causen efectes considerables en la salut de les persones i greus conseqüències en l'àmbit socioeconòmic. Així, per exemple, a escala mundial, més de 260 milions de persones pateixen algun trastorn d'ansietat, mentre que la depressió afecta més de 300 milions de persones i la demència uns 47,5 milions (WHO, 2017 i 2018).

Tant l'estrès, els trastorns d'ansietat i la depressió, com les preocupacions de la vida quotidiana, les alteracions del ritme circadiari, l'envelliment o l'excés d'estimulació física o intel·lectual abans d'anar a dormir, són causes freqüents d'insomni. Aproximadament, un 20-25% de la població té eventualment problemes per adormir-se, i al voltant d'un 10% pateix insomni crònic.

Actualment, se sap que trastorns neuropsiquiàtrics com l'ansietat i la depressió presenten comorbiditat amb malalties neurodegeneratives com la demència senil, i que a més alguns mecanismes patofisiològics són comuns en ambdós tipus de patologies, fet que suggereix que un mateix medicament pugui resultar beneficiós en aquests diferents trastorns, com s'ha demostrat per exemple en el cas de l'extracte de la fulla de ginkgo (Montes et al., 2015). Efectivament, en la patofisiologia d'aquests trastorns hi estan implicats diferents tipus de neurotransmissors: catecolamines, glutamat, GABA, així com diversos sistemes: eix hipotalàmic-pituïtari, immunitat, plasticitat neuronal i segons missatgers. Pel que fa als neurotransmissors, les alteracions cerebrals s'associen amb comportaments específics i símptomes determinats. Així, per exemple, les anomalies en la transmissió serotoninèrgica es relacionen principalment amb estats d'ansietat, impulsivitat i actituds agressives, mentre que alteracions en els nivells de noradrenalina repercuteixen en l'activació de l'SNC, l'atenció i l'activitat motora (Dell'Osso et al., 2011).

Alguns olis essencials han evidenciat eficàcia, tant en l'àmbit preclínic com clínic, en el tractament d'aquestes patologies, principalment quan es presenten de forma lleu o moderada, amb l'avantatge que són més segurs que els fàrmacs sintètics convencionals, ja que no produeixen dependència i tenen una incidència més baixa d'efectes secundaris. Utilitzats com a tractament únic o en combinació amb altres fàrmacs -cosa que permetria reduir la dosi de fàrmacs i, en conseqüència, el risc d'efectes adversos- constitueixen noves opcions terapèutiques a tenir en compte.

No obstant, si bé en l'actualitat es disposa cada cop de més estudis clínics relatius a la utilització d'olis essencials en el tractament d'aquests diferents trastorns de l'estat d'ànim, el cert és que, malauradament, tot i aportar resultats satisfactoris, pocs reuneixen els criteris de rigor adequats. La metodologia emprada és diversa i els resultats són difícilment comparables. La via d'administració pot ser oral, transdèrmica en forma de massatge o inhalatòria. En aquest darrer cas, segons els treballs, l'administració es fa mitjançant un difusor, una màscara, aplicant unes gotes d'oli essencial sobre el coixí o sobre una gasa que es col·loca a una certa distància del nas, per exemple. Exceptuant la via oral, cal assenyalar la dificultat d'incloure un placebo o de realitzar un

doble cec amb productes que fan olor, llevat que s'administrin a dosis inferiors a les del seu llindar de percepció. D'altra banda, tal com ja s'ha indicat anteriorment, l'olfacció dels olis essencials pot provocar efectes fisiològics i psicològics molt diversos entre els participants, ja que el record d'una aroma pot ocasionar reaccions diferents depenent de les experiències individuals en el passat i de l'impacte hedònic. Per aquest motiu, en alguns assajos en què l'objectiu és avaluar l'efecte de l'oli essencial per via tòpica, per evitar l'efecte olfatori, prèviament es proveeix el pacient d'una màscara d'oxigen (Lis-Balchin, 2016). Un dels aspectes més fluixos, especialment en els estudis més antics, és la descripció de les característiques del producte assajat: sovint es menciona l'ús d'un oli essencial determinat, per exemple oli essencial de taronja, sense especificar-ne l'origen botànic, la part de la planta a partir de la qual s'ha obtingut o la seva composició química, informació essencial per poder assignar l'eficàcia i seguretat a un producte concret ben definit.

Tot i així, en els darrers anys, s'han fet algunes revisions sistemàtiques d'assajos clínics amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia dels olis essencials, ja sigui administrats individualment o en barreges, en la reducció de l'estrès en individus sans (Hur et al., 2014), en el tractament de trastorns del son lleus o moderats (Lillehei i Halcon, 2014) i en el tractament de símptomes de depressió (Sánchez-Vidaña et al., 2017). Malgrat les limitacions, bàsicament pel que fa al nombre d'assajos inclosos, la seva qualitat i nombre de participants, els autors conclouen que els olis essencials poden ser eficaços tant en el control de l'estrès com en el tractament de les alteracions del son i de símptomes de depressió en diferents tipus de pacients. En les tres revisions es fa palesa la necessitat d'assajos clínics més rigorosos que superin les limitacions esmentades.

Són diversos els olis essencials que s'utilitzen per al tractament d'aquestes afeccions. Entre els més usats sobresurten els de lavanda, diferents cítrics, romaní, melissa, menta piperita, gessamí, rosa o xiprer, entre d'altres, sense oblidar els de gerani, sàndal o sàlvia. És evident que no és moment de referir-se a tots ells, i considerant que no tots compten amb el mateix nivell d'evidència d'eficàcia, a continuació es fa una síntesi dels treballs més rellevants.

3.4.1. Oli essencial de lavanda

Un dels olis essencials més popular i amb més presència al mercat per al tractament de l'ansietat, l'estrès i la depressió és el de lavanda. Les flors i l'oli essencial de lavanda des de fa segles han tingut un ús tradicional a bona part d'Europa per la seva activitat sedant. Al s. xv, quan es va desenvolupar la tècnica de la destil·lació amb corrent de vapor, Hildegard von Bingen, Matthiolus i Paracelsus van descriure l'ús de l'aigua destil·lada saturada d'oli essencial de lavanda com a sedant (“*nervinum*”) i per al tractament del mal de cap i dolor dental. L'essència de lavanda també era utilitzada per calmar els nens excitats, deixant-la evaporar a la seva habitació. Fins i tot s'havien arribat a descriure efectes narcòtics quan era emprada en concentracions elevades. Rembertus Dodonaeus, metge i botànic flamenc, l'any 1608, citava l'ús de l'aigua de lavanda com a agent calmant, inclús en cas d'atacs epilèptics (EMA, 2012a). En l'actualitat, està indicat en el tractament de símptomes lleus d'estrès i fatiga mental, inquietud, agitació i insomni, tant per via oral com per inhalació o addició a l'aigua del bany (EMA, 2012b; ESCOP, 2009).

Els constituents majoritaris de l'oli essencial de lavanda són el (-)-linalol (20-45 %) i el (-)-acetat de linalil (25-47 %) (EDQM, 2018), principals responsables de les seves activitats farmacològiques, especialment: espasmolítica, sedant, ansiolítica i antidepressiva.

3.4.1.1. Evidències preclíniques

Aquests efectes s'han avaluat tant per a l'oli essencial com per al linalol en diferents models experimentals *in vivo* i *in vitro*, els quals han evidenciat que el linalol és capaç d'interactuar amb diferents neurotransmissors i canals iònics. Els mecanismes d'acció s'han demostrat principalment per al (-)-linalol i per al racèmic, els quals tenen el mateix perfil d'activitat, si bé els efectes són més potents en el cas del primer (Aprotosoae et al., 2014; Cavanagh i Wilkinson, 2002; Koulivand et al., 2013).

En ratolins, tant per via i.p. i intracerebroventricular (i.c.v.) com per via inhalatòria, el linalol ha evidenciat un marcat efecte sedant, sense comprometre les habilitats motores, i anticonvulsivant (Elisabetsky et al., 1999; Linck et al., 2009). Guzmán-Gutiérrez et al. (2012), utilitzant diferents models experimentals dirigits a avaluar les activitats

antidepressiva i sedant en ratolins, van trobar que el linalol a la dosi de 100 mg/kg per via i.p. disminueix l'activitat motora espontània i la capacitat exploratòria.

Així mateix, l'oli essencial de lavanda i el linalol, en rosegadors, han demostrat activitat ansiolítica comparable fins i tot a la del diazepam (Bradley et al., 2007; Shaw et al., 2007). En l'estudi de Bradley et al. (2007), la inhalació prolongada durant dues setmanes va evidenciar una reducció més elevada de l'ansietat en femelles que en mascles.

Inicialment es considerava que l'activitat ansiolítica de l'oli essencial de lavanda era conseqüència de les interaccions amb el sistema olfatori i les seves projeccions sobre l'SNC, mecanisme que actualment s'estima secundari. L'anòsmia induïda en animals ha revelat que la percepció olfactiva no és imprescindible per a l'efecte ansiolític d'aquesta essència (Chioca et al., 2013a; Takahashi et al., 2014).

El perfil d'activitat de l'oli essencial, particularment en administració crònica, és similar al del diazepam i proper al del clordiazepòxid (Umezū et al., 2006; Shaw et al., 2011). L'oli essencial de lavanda produeix una disminució de l'expressió de c-fos, factor de transcripció indicatiu d'activació neuronal, en les mateixes zones de l'hipotàlem i l'amígdala que el clordiazepòxid (Shaw et al., 2011). Els efectes ansiolítics són dosidpendents i, en el cas de la inhalació, també dependents del temps. En ratolins, la inhalació de linalol durant 60 min provoca efecte ansiolític, un increment de la interacció social i una disminució de l'actitud agressiva (Linck et al., 2010).

El linalol i altres olis essencials amb un percentatge elevat de linalol, provinents de plantes usades en la medicina tradicional de l'Amazònia de Brasil pels seus efectes sobre l'SNC (sedant, anticonvulsiu, antidepressiu), en diversos models experimentals en rata també han mostrat activitat antidepressiva sense que es vegi compromesa la motilitat espontània ni la retenció de memòria dels animals tractats (Dos Santos et al., 2018).

Totes aquestes activitats són degudes a diferents mecanismes implicats en la modulació de la neurotransmissió glutamatèrgica, serotoninèrgica i colinèrgica, però no en la transmissió gabaèrgica tal com

s'havia suggerit en un principi (Silva Brum et al., 2001a). En particular, es coneix que el sistema serotoninèrgic intervé de forma important en l'activitat ansiolítica i antidepressiva de l'oli essencial de lavanda.

Així, els mecanismes més rellevants que s'han descrit ja sigui per a l'oli essencial, el linalol i/o l'acetat de linalil són (taula 4):

- Inhibició de l'alliberament de glutamat induït per K^+ (Elisabetsky et al., 1999; Silva Brum et al., 2001b).
- Unió al receptor NMDA (N-metil-D-aspartat) del glutamat, amb un efecte antagonista (Elisabetsky et al., 1995; López et al., 2017). Particularment, l'oli essencial de lavanda, el linalol i l'acetat de linalil són capaços de desplaçar el fàrmac GCGP39653, antagonista competitiu d'aquest receptor, de la seva unió al receptor de forma dosidependent (López et al., 2017).
Els receptors NMDA tenen importància pel fet d'estar involucrats en alguns trastorns neurològics i psiquiàtrics, com ara l'epilèpsia, estats convulsius, Parkinson, etc., a més d'intervenir de manera important en la formació de la memòria, motiu pel qual es consideren dianes farmacològiques en la recerca de nous fàrmacs. A més, com que l'activació del receptor NMDA per part del glutamat també està implicada en la neurotoxicitat, l'oli essencial de lavanda podria exercir un efecte neuroprotector bloquejant aquest receptor.
- Inhibició de canals de Ca^{2+} dependents de voltatge en sinaptosomes i neurones de l'hipocamp. L'essència de lavanda redueix de forma no selectiva l'entrada de Ca^{2+} a través de diferents tipus de canals (N, P/Q, T) (Schuwald et al., 2013).
Aquest mecanisme és interessant, ja que en condicions patològiques, com ara trastorns d'ansietat o d'estrès, s'ha suggerit que l'augment de l'entrada de Ca^{2+} a través de determinats tipus de canals podria incrementar l'alliberament de neurotransmissors, com ara el glutamat i la noradrenalina, involucrats en la patogènesi d'aquestes afeccions (Kalk et al., 2011; Musazi et al., 2011).
- Inhibició de l'alliberament d'acetilcolina en la unió neuromuscular, possiblement relacionada amb una reducció de l'entrada de Ca^{2+} en la terminal presinàptica o a una inhibició dels canals de Na^+ i K^+

(Re et al., 2000).

- Inhibició del transportador de serotonina (SERT) i, per tant, de la seva recaptació. Aquest mecanisme s'ha demostrat en un estudi *in vitro*, realitzat amb un homogenat d'escorça cerebral de rata, en el qual l'oli essencial de lavanda i el linalol van desplaçar de manera significativa el 3_H-citalopram de la seva unió al SERT d'una forma dosidependent (López et al., 2017).

Aquest mecanisme està d'acord amb el fet que en ratolins anòsmics exposats a aroma d'oli essencial de lavanda durant 90 min, augmenten significativament els nivells de serotonina en el nucli estriat i l'hipocamp, alhora que disminueix la relació àcid 5-hidroxi-indolacètic/serotonina, essent l'àcid 5-hidroxi-indolacètic un metabòlit de la serotonina. Aquesta relació augmenta en cas de depressió, determinats tipus d'estrès i ansietat, mentre que l'administració crònica, durant setmanes o mesos, d'inhibidors selectius de la recaptació de serotonina la redueix substancialment. És remarcable que una única administració d'oli essencial de lavanda ja és capaç d'aconseguir aquest efecte (Takahashi et al., 2014). Tenint en compte que la majoria d'antidepressius disponibles en l'actualitat requereixen setmanes per assolir completament el seu efecte, fet que deixa el pacient vulnerable als símptomes i a un elevat risc d'autolesions, qualsevol estratègia farmacològica capaç d'aconseguir un efecte antidepressiu ràpid i sostingut en qüestió d'hores o dies podria millorar notablement la seva qualitat de vida (Machado-Vieira et al., 2017).

- Implicació del receptor 5-HT_{1A}: en diferents models experimentals en ratolins, tant l'oli essencial de lavanda administrat per inhalació com el linalol per via i.p. han evidenciat un efecte agonista sobre el receptor 5-HT_{1A}, revertit per l'antagonista WAY100635 (Chioca et al., 2013b; Guzmán-Gutiérrez et al., 2015). A més, la inhalació de l'oli essencial de lavanda (5%) atenua la síndrome serotoninèrgica induïda per l'administració via i.p. de fluoxetina i serotonina (Chioca et al., 2013b).

Aquest mecanisme s'ha demostrat també en humans sans, en un estudi en el qual s'avalua l'impacte de l'administració diària per via oral de 160 mg d'oli essencial de lavanda en la capacitat d'unió del receptor 5-HT_{1A}. L'enregistrament diari de les imatges cere-

brals mitjançant PET utilitzant el radiolligand [carbonil-¹¹C]WAY-100635, després de l'administració de l'oli essencial o de placebo, durant 8 setmanes, va evidenciar una reducció significativa del potencial d'unió del receptor, essent les regions cerebrals més afectades l'hipocamp i el còrtex anterior cingulat, àrees del sistema límbic involucrades en la regulació de les emocions (Baldinger et al., 2015). Aquests efectes són similars als descrits per l'escitalopram en pacients amb trastorns d'ansietat (Spindelegger et al., 2009) i evidencien que la modulació de la neurotransmissió serotoninègica constitueix un dels mecanismes implicats en l'activitat ansiolítica de l'oli essencial de lavanda.

- Estimulació dels receptors α_2 -adrenèrgics, evidenciada a partir de la capacitat de la iohimbina (antagonista α_2 -adrenèrgic) de revertir els efectes del linalol en el test de natació forçada (Guzmán-Gutiérrez et al., 2015).

La hipofunció del sistema adrenèrgic està implicada en la patofisiologia de la depressió, i tot i que un efecte noradrenèrgic únic no seria suficient per aconseguir una activitat antidepressiva satisfactòria, l'estimulació adrenèrgica constitueix un mecanisme addicional beneficiós, mostrant efecte sinèrgic amb altres mecanismes (Dell'Osso et al., 2011).

Taula 4. Mecanismes d'acció descrits per a l'oli essencial de lavanda, linalol i/o acetat de linalil

-
- Inhibició de l'alliberament de glutamat induït per K^+
 - Antagonista del receptor NMDA
 - Inhibició de l'alliberament d'acetilcolina en la unió neuromuscular
 - Inhibició de canals de Ca^{2+} dependents de voltatge
 - Inhibició del transportador de serotonina
 - Implicació del receptor $5-HT_{1A}$
 - Estimulació de receptors α_2 -adrenèrgics
-

3.4.1.2. Evidències clíniques

L'oli essencial de lavanda és el que reuneix un nombre més elevat d'assajos clínics en relació amb els trastorns que afecten l'estat d'ànim. A continuació, es comenten els més importants segons la via d'administració emprada i la indicació.

Via inhalatòria

Diversos estudis avaluen l'eficàcia de la inhalació d'aroma de lavanda en el tractament de l'insomni, tant pel que fa a la reducció del temps necessari per adormir-se com a la qualitat del son. Hardy et al., el 1995, van publicar a la revista *Lancet* els resultats d'un estudi preliminar en el qual 4 pacients geriàtrics amb trastorns del son, 3 dels quals rebien tractament amb diferents hipnòtics, van substituir els fàrmacs que preniën per la inhalació d'oli essencial de lavanda durant una setmana, i van aconseguir dormir aproximadament el mateix nombre d'hores, alhora que van estar menys inquietes. Els autors suggereixen que l'exposició a l'essència de lavanda pot ser útil per interrompre el tractament continuat amb altres fàrmacs que presenten efectes secundaris i resulten més cars.

Un estudi pilot aleatoritzat realitzat amb 10 pacients amb insomni lleu que van rebre tractament a base d'oli essencial de lavanda per inhalació (6-8 gotes mitjançant un vaporitzador) a la nit, durant una setmana, va evidenciar una millora substancial de la qualitat del son, especialment en dones i joves (Lewith et al., 2005). Així mateix, en dones d'entre 45 i 55 anys que patien insomni, la inhalació de 0,25 ml d'oli essencial de lavanda, administrats a través d'un difusor durant 20 min (entre les 17:00 i les 23:00), dos cops a la setmana, un total de 12 setmanes, va reparar significativament la qualitat del son, efecte que es va prolongar fins a una setmana després d'haver finalitzat la intervenció (Chien et al., 2012). Blyth (2011) va investigar l'activitat de l'oli essencial de lavanda en el patró de son de nens amb autisme, i va observar que l'aplicació a l'avantbraç dels nens abans d'anar a dormir reduïa el nombre de despertaments durant la nit però no la durada del son (Buckle, 2015). Una revisió sistemàtica publicada el 2012 conclou que, tot i que els resultats suggereixen que l'oli essencial de lavanda, en relació amb els controls, aporta beneficis per al tractament de l'insomni, no es poden extreure conclusions definitives donades les limitacions de les metodologies emprades (Fismer i Pilkington, 2012).

Més recentment, en un assaig aleatoritzat, controlat amb placebo, paral·lel i de doble cec, en el qual l'oli essencial de lavanda es va administrar per inhalació usant, durant 5 nits, un pegat aplicat al pit impregnat amb 55 μ l de l'essència, juntament amb recomanacions

per dormir correctament, es va constatar una millora significativa en la qualitat del son, però no en la quantitat, al final del tractament i fins a dues setmanes després d'acabar-lo. Segons els autors, aquest efecte persistent suggereix un reequilibri o un efecte de llarga durada sobre el cicle del son, encara que no es coneix el mecanisme exacte implicat. També es va evidenciar menys fatiga durant el dia i sensació fresca en despertar-se (Smith Lillehei et al., 2015). En joves sans, la inhalació d'oli essencial de lavanda durant 15 nits consecutives redueix la latència del son i en millora la qualitat i la durada, especialment en els que tenen més dificultat per dormir (Kawai et al., 2018).

En relació amb l'eficàcia de l'aroma d'oli essencial de lavanda com a **ansiolític**, tot i que una revisió sistemàtica de 15 assajos clínics aleatoritzats, publicada el 2012, mostra resultats favorables a la lavanda només en set d'ells i conclou que els aspectes metodològics limiten la significació de les conclusions que se'n puguin treure (Perry et al., 2012), el cert és que en els darrers anys són nombrosos els estudis clínics realitzats en aquesta patologia. Així, per exemple, l'oli essencial de lavanda, per inhalació, ha mostrat eficàcia per disminuir l'ansietat en situacions diverses: en pacients que esperen a la consulta del dentista (Kritsidima et al., 2010; Lehrner et al., 2005), prèvia a intervencions quirúrgiques (Franco et al., 2016), o provocada per la canulació venosa perifèrica en pacients sotmesos a cirurgia (Karaman et al., 2016), entre d'altres. Així mateix, l'exposició a aroma de lavanda (2%, dues gotes durant 20 min) incrementa la qualitat del son i redueix l'ansietat en pacients que es troben a la unitat de cures intensives coronària (Karadag et al., 2015). En dones, la inhalació de tres gotes d'oli essencial de lavanda cada 8 h durant 4 setmanes després del part té un efecte preventiu de l'estrès, ansietat i depressió postpart, que es prolonga fins a 2 mesos després de finalitzar el tractament (Kianpour et al., 2016). Finalment, en dones afectades de síndrome premenstrual, de lleu a moderada, la inhalació d'oli essencial de lavanda (10 μ l) durant 10 min disminueix els símptomes emocionals (confusió, abatiment, depressió), fet que, almenys en part, estaria relacionat amb una millora de l'activitat nerviosa parasimpàtica reflectida en l'increment de la potència HF en el grup tractat. L'efecte sobre l'estat d'ànim es prolonga fins a 35 min després de la inhalació (Matsumoto et al., 2013).

Tot i que l'EMA no recomana la utilització de l'oli essencial de lavanda en nens de menys de 12 anys per falta d'informació sobre la seva seguretat, alguns estudis clínics han avaluat l'efecte relaxant en aquesta població. Particularment, en un estudi controlat i aleatoritzat efectuat amb nadons (d'edat entre 1 setmana i 4,5 mesos) i les seves mares (d'una mitjana d'edat de 27 anys), l'addició d'aroma de lavanda a l'aigua del bany redueix l'estrès i el plor en els nens durant el bany i millora la qualitat i la durada del son després del bany, alhora que les mares també estan més relaxades. Aquests resultats del comportament estan sustentats per la disminució del nivell de cortisol en saliva tant en els nadons com en les mares exposades a l'aroma de lavanda (Field et al., 2008).

Finalment, l'oli essencial de lavanda per via inhalatòria també és útil per reduir **estats d'agitació en pacients amb demència senil**. Així, la difusió d'oli essencial de lavanda, 2 % durant 2 h, produeix una certa millora del comportament agitat de pacients amb demència greu (Holmes et al., 2002). En un altre estudi, l'essència de lavanda per inhalació, com a mínim 1 h a la nit mentre el pacient dorm, durant 3 setmanes, provoca una millora significativa en l'estat d'agitació de pacients geriàtrics dements, alhora que és ben tolerada. (Wan-ki Lin et al., 2007). De la mateixa manera, en un estudi pilot dirigit a avaluar els efectes de la difusió d'essència de lavanda en un centre de dia de pacients amb demència, l'exposició a l'aroma de lavanda, 20 min dos cops al dia durant dos mesos, va reduir els trastorns del comportament dels pacients, particularment pel que fa als episodis d'agitació (Moorman Li et al., 2017). Aquests resultats suggereixen que l'oli essencial de lavanda per via inhalatòria constitueix una bona opció alternativa als fàrmacs psicòtrops.

Via oral

Els estudis clínics en què l'oli essencial de lavanda s'administra per via oral són menys nombrosos, però més rigorosos. Excepte un en què s'assagen dosis úniques de 100 i 200 μ l d'oli essencial administrat en càpsules per reduir l'ansietat provocada per la visió de clips de pel·lícula de suspens (Bradley et al., 2009), la resta avalua l'eficàcia de càpsules amb 80 mg d'oli essencial de lavanda, que s'ajusta als requeriments de qualitat de la Farmacopea Europea. Aquest oli essencial constitueix l'ingredient actiu (Silexan[®]) del medica-

ment Lasea[®], comercialitzat a Alemanya per al tractament d'estats d'inquietud i ansietat lleu o moderada. Alguns d'aquests estudis, aleatoritzats i de doble cec enfront del placebo, evidencien que l'administració d'una càpsula al dia durant períodes de temps que oscil·len entre 6 i 10 setmanes és eficaç en el tractament de l'**ansietat subsindròmica** (Kasper et al., 2010), en estats d'**intranquil·litat i insomni** associats a ansietat (Kasper et al., 2015) i en **trastorns mixtos d'ansietat i depressió** (Kasper et al., 2016), ja que aporta als pacients un benefici significatiu pel que fa a la qualitat i durada del son, així com una millora de l'estat d'ànim, reduint l'ansietat, el nerviosisme i la depressió sense provocar cap efecte sedant indesitjable. Uehleke et al. (2012), en un estudi exploratori obert de fase II, van demostrar també l'eficàcia de les càpsules de Silexan[®] en el tractament de l'ansietat subsindròmica en pacients afectats de neurastènia, estrès posttraumàtic o trastorn de somatització. Així mateix, un estudi retrospectiu d'una sèrie de casos conclou que el preparat Lasea[®] resulta útil per reduir els símptomes d'agitació, ansietat i insomni en pacients amb trastorn depressiu major, alhora que s'observa una millora global dels pacients derivada del tractament combinat amb la medicació antidepressiva convencional (Fißler i Quante, 2014).

Dos assajos clínics comparen l'eficàcia de les càpsules d'oli essencial de lavanda amb la d'altres fàrmacs emprats per al tractament de l'ansietat, com ara el lorazepam o la paroxetina. Així, en un estudi de fase III, multicèntric, aleatoritzat i de doble cec, l'administració oral de 80 mg/dia de Silexan[®] o 0,5 mg/dia de lorazepam durant 6 setmanes, va demostrar la mateixa eficàcia en pacients amb trastorn d'ansietat generalitzada. Ambdós productes van produir el mateix canvi en la puntuació de l'escala de Hamilton de l'ansietat (HAM-A), alhora que la impressió clínica global va millorar per a la majoria dels pacients, així com el temps total de son, amb l'avantatge que l'oli essencial de lavanda no produeix ensopiment l'endemà al matí, a diferència de la benzodiazepina. Tots aquests efectes es mantenen, fins i tot, en reduir la dosi dels preparats durant dues setmanes més de tractament (Woelk i Schläfke, 2010). D'altra banda, en un assaig aleatoritzat, multicèntric, de doble cec i amb doble simulació, el tractament amb 80 mg/dia o 160 mg/dia de Silexan[®] durant 10 setmanes va resultar més eficaç que 20 mg/dia de paroxetina en la reducció de símptomes en pacients amb

trastorn d'ansietat generalitzada i va mostrar diferències significatives en la reducció de la puntuació de HAM-A a partir de la quarta setmana de tractament. Addicionalment, les càpsules de Silexan[®] van evidenciar un pronunciat efecte antidepressiu i van millorar la salut mental i la qualitat de vida dels pacients. La supressió del tractament no va provocar símptomes d'abstinència (Kasper et al., 2014). A partir dels resultats obtinguts en dos assajos clínics que inclouen un total de 925 pacients amb trastorn d'ansietat generalitzada, en els quals s'avalua l'eficàcia de dosis de Silexan[®] que van de 10 a 160 mg/dia, Kasper et al. (2017a) conclouen que la dosi terapèutica és de 80-160 mg/dia.

Pel que fa a la seguretat de l'administració oral de l'oli essencial de lavanda, s'han descrit ocasionalment trastorns gastrointestinals lleus o moderats, com ara eructes, nàusea o alteracions de la digestió. Per contra, en comparació amb les benzodiazepines, presenta l'avantatge que no provoca addicció ni ensoportament al matí en despertar. A les dosis assajades, l'oli essencial de lavanda per via oral es pot considerar un producte segur amb una bona tolerabilitat (Kasper, 2013; Kasper et al., 2017b). No es disposa d'informació sobre la seva seguretat durant l'embaràs i la lactància, motiu pel qual no se n'aconsella l'ús en aquestes situacions (EMA, 2012b). Dos estudis clínics en què s'avaluen les possibles interaccions amb altres fàrmacs conclouen que l'essència de lavanda no inhibeix ni indueix l'activitat dels enzims del citocrom P450 i, per tant, no interfereix amb el seu metabolisme (Doroshenko et al., 2013), així com tampoc interacciona amb anticonceptius orals, com ara l'etinilestradiol i el levonorgestrel (Heger-Mahn et al., 2014).

Actualment s'està fent una revisió sistemàtica amb la finalitat de comparar l'eficàcia de l'administració oral de l'oli essencial de lavanda enfront de la inhalació, pel que fa a la latència, durada qualitat i alteració del son, així com a l'ansietat, en pacients adults (Greenberg i Slyer, 2017).

Altres tipus de preparats de *L. angustifolia* d'administració oral també han estat avaluats en relació amb l'eficàcia en el tractament de la depressió. D'aquesta manera, la tintura de flors dessecades (1:5, EtOH 50 %) a la dosi de 60 gotes/dia durant 4 setmanes és eficaç en el tractament de la depressió lleu o moderada, però menys

que la imipramina (100 mg/dia). No obstant, el tractament combinat amb els dos productes resulta més eficaç que el tractament únic amb imipramina, cosa que suggereix la possible utilitat de la tintura de lavanda com a tractament coadjuvant en aquesta patologia (Ak-hondzadeh et al., 2003). Així mateix, en pacients amb depressió, l'administració oral d'infusió de brots dessecats de lavanda (5 g/ tassa d'infusió, 2 vegades al dia) juntament amb citalopram (20 mg, 2 vegades al dia), durant 8 setmanes, aporta un benefici superior al que proporciona el tractament únic amb citalopram (Nikfarjam et al., 2013).

3.4.2. Olis essencials de cítrics

Uns dels olis essencials que compten amb una llarga tradició d'ús pels seus efectes sobre l'estat d'ànim són els obtinguts a partir de diferents espècies de *Citrus*, com ara els de llimona (escorça de *C. limon* (L.) Osbeck), de taronja dolça (escorça de *C. sinensis*) i de taronja amarga (escorça de *C. aurantium* L. ssp. *aurantium*), el de neroli (flor de *C. aurantium* L. ssp. *aurantium*) o el de bergamota (escorça de *Citrus aurantium* ssp. *bergamia* (Risso & Poit.) Wight & Arn. ex Engl.). Excepte el de neroli, que s'obté per destil·lació de les flors fresques, els altres s'obtenen per expressió de l'epicarpi i el mesocarpi fresc. Tot i que aquests olis essencials tenen diferents perfils de composició, sovint els seus constituents majoritaris són el limonè, el linalol i/o l'acetat de linalil (taula 5).

De tots ells, només el de llimona, el de taronja dolça i el de neroli tenen monografia a la Farmacopea Europea (EDQM, 2018), i cap disposa de monografies de seguretat i eficàcia d'ESCOP o de l'EMA. Aquests olis essencials mostren en més o menys grau efectes sedants en l'SNC, els quals s'han constatat principalment després d'administració per via inhalatòria, tant en animals com en humans. En canvi, hi ha pocs estudis relatius als efectes que provoquen per via oral (Pimenta et al., 2012). Un aspecte conflictiu en alguns dels treballs publicats sobre aquests olis essencials és la deficient descripció del producte assajat.

Taula 5. Origen i constituents majoritaris d'olis essencials de cítrics amb efectes sobre l'SNC (EDQM, 2018; Bruneton, 2016)

	Taronja dolça	Taronja amarga	Neroli	Bergamota	Llimona
Espècie	<i>C. sinensis</i>	<i>C. aurantium</i> ssp. <i>aurantium</i>	<i>C. aurantium</i> ssp. <i>aurantium</i>	<i>C. aurantium</i> ssp. <i>bergamia</i>	<i>C. limon</i>
Droga	Epicarpi i mesocarpi fresc	Epicarpi i mesocarpi fresc	Flor fresca	Epicarpi i mesocarpi fresc	Epicarpi i mesocarpi fresc
Limonè	92-97 %	96-98 %	9-18 %	30-50 %	56-78 %
Linalol	0,2-0,7 %	-	28-44 %	6-15 %	-
Acetat de linalil	-	-	2-15 %	23-35 %	-
γ-Terpinè	-	-	-	6-10,5 %	6-12 %
β-pinè	0,02-0,3 %	-	7-17 %	-	7-17 %

3.4.2.1. Evidències preclíniques

L'activitat ansiolítica de diversos olis essencials de *Citrus* sp. ha estat demostrada en diferents models experimentals *in vivo* (Pimenta et al., 2012).

En estudis realitzats en rosegadors s'ha evidenciat que l'oli essencial de llimona pot normalitzar la immunosupressió induïda per estrès (Shibata et al., 1990) i mostra un potencial efecte antidepressiu (Komori et al., 1995a), mentre que Komiya et al. (2006) suggereixen que l'activitat és deguda a una modulació de la transmissió serotoninèrgica i dopaminèrgica.

L'oli essencial de les fulles de *C. limon*, en diferents models experimentals en ratolins, també ha demostrat activitat sedant, ansiolítica i antidepressiva, sense afectar la coordinació motora, fet que suggereix la implicació dels receptors benzodiazepínics així com mecanismes adrenèrgics i serotoninèrgics (Lopes Campêlo et al., 2011).

Entre els olis essencials més usats per al tractament de l'insomni, ansietat i nerviosisme sobresurt el de **taronja amarga**, el qual per via oral en ratolins mostra activitat ansiolítica, alhora que prolonga el temps de son induït per pentobarbital, sense alterar la coordinació motora ni l'equilibri (Carvalho-Freitas i Costa, 2002; Pultrini et al., 2006). Aquests efectes són deguts en bona part al limonè, constituent majoritari d'aquest oli essencial, i al mircè, els quals per via i.p. en ratolins també presenten aquestes activitats (Gurgel do Vale et al., 2002).

L'essència de **neroli** per via i.p. en ratolins té activitat ansiolítica i potencia l'efecte de la fluoxetina en l'assaig del laberint elevat en creu (Saketi et al., 2014).

L'oli essencial de **taronja dolça**, administrat per inhalació, també té activitat ansiolítica i sedant en diferents rosegadors, sense que interfereixi amb els nivells plasmàtics de melatonina i cortisol (Faturi et al., 2010; Wolffenbüttel et al., 2018).

Els efectes de l'oli essencial de **bergamota** sobre l'alliberament de neurotransmissors en hipocamp de rata han estat estudiats tant *in vivo* com *in vitro*. L'administració i.p. d'aquest oli essencial incrementa de forma significativa els nivells extracel·lulars de GABA i en menor grau els de glutamat, efectes que no depenen del contingut en bergapè, i són deguts principalment als monoterpens (Morrone et al., 2007). Per via inhalatòria, l'essència de bergamota a diferents concentracions ha evidenciat efecte ansiolític en diferents models experimentals en rata, alhora que atenua la resposta de la corticosterona a l'estrès agut (Saiyudthong i Marsden, 2011).

El **limonè**, constituent majoritari de molts dels olis essencials de cítrics, és un hidrocarbur monoterpènic que pot presentar-se en dues formes estereoisòmeres: l'R-limonè (que és el que predomina en els cítrics) i l'S-limonè. Ambdós, per via i.p. en ratolins, inhibeixen l'increment dels nivells plasmàtics de corticosterona i de monoamines cerebrals en situació d'estrès agut induït, essent més potent l'efecte de l'S-limonè. Aquests efectes també els produeixen el γ -terpinè i el citral, constituents habituals en els olis essencials cítrics, la qual cosa permet suggerir que l'administració oral d'olis essencials amb aquests components, com per exemple el de llimona, podria reduir

l'estrès físic i psicològic (Fukumoto et al., 2008).

S'ha descrit que l'S-limonè administrat a rates per via oral, durant una setmana, provoca en condicions normals un increment de GABA i una reducció de glutamat en cervell, sense que s'afectin els nivells de corticosterona en sang. En canvi, en situació d'estrès agut, induït per un estímul elèctric a la pota de les rates, el qual condueix a un augment tant de la corticosterona plasmàtica com de la serotonina cerebral, l'administració de S-limonè reverteix parcialment aquests efectes i atenua la resposta a l'estrès. L'administració de flumazenil, un antagonista del receptor benzodiazepínic GABA_A, reverteix l'efecte de l'S-limonè, fet que suggereix un mecanisme a través d'aquest receptor (Zhou et al., 2009). Lima et al. (2013) troben que en ratolins la inhalació d'R-limonè també provoca un efecte ansiolític, però en contraposició als resultats del treball anterior l'activitat no està relacionada amb els receptors benzodiazepínics, ja que no és bloquejada pel flumazenil.

Per la seva banda, Costa et al. (2013) han demostrat que l'activitat ansiolítica de l'oli essencial de taronja amarga, després d'administració oral a ratolins tant d'una dosi única com de dosis repetides durant 14 dies, té lloc a través d'una modulació serotoninèrgica amb implicació dels receptors 5-HT_{1A}, sense que es produeixin efectes adversos locomotors.

Així mateix, un estudi *in vitro* realitzat amb un homogenat de teixit cerebral de rata ha mostrat que el limonè té una elevada afinitat pels receptors A_{2A} de l'adenosina, s'uneix a ells i actua com a agonista, provocant un augment de les concentracions citosòliques de cAMP i calci, i indueix la fosforilació del factor de transcripció CREB (*cAMP response element-binding*). Aquests receptors estan involucrats en diferents processos patològics i tenen un important paper en la regulació del son, la qual cosa ve evidenciada pel fet que els lligands agonistes tenen interès potencial com a inductors del son (Park et al., 2011).

La taula 6 sintetitza els principals mecanismes d'acció del limonè en relació amb els trastorns de l'estat d'ànim.

Taula 6. Mecanismes d'acció descrits pel limonè

-
- ↑ GABA i ↓ glutamat cerebrals en condicions normals
 - ↓ Increment de corticosterona plasmàtica i de serotonina cerebral en situació d'estrès agut
 - Implicació del receptor GABA_A
 - Implicació del receptor 5-HT_{1A}
 - Agonista del receptor A_{2A} de l'adenosina
-

3.4.2.2. Evidències clíniques

Pel que fa a les evidències de l'eficàcia en humans, en general els estudis clínics són de baix rigor i utilitzen els olis essencials únicament per via inhalatòria.

Així, per exemple, Komori et al. (1995b), basant-se en el fet que l'aroma de **llimona** pot normalitzar la immunosupressió induïda per estrès i considerant que els trastorns psicossomàtics i psiquiàtrics sovint van associats a una desregulació neuroendocrina i del sistema immunitari, van avaluar l'eficàcia d'una aroma cítrica, constituïda majoritàriament per una barreja d'olis essencials de llimona, taronja i bergamota, en el tractament de la depressió. L'estudi va reunir 20 adults afectats de depressió que rebien diferents fàrmacs: imipramina, amitriptilina, amoxapina i maprotilina. D'aquests, 12 es van sotmetre addicionalment al tractament amb aroma de cítrics, que, mitjançant un difusor, era volatilitzat de forma controlada dia i nit a l'habitació on passaven la major part del dia. Els altres 8 pacients van seguir amb el tractament convencional. Els resultats van evidenciar en ambdós grups una normalització dels nivells de cortisol i dopamina, així com de la funció immunitària (CD4/8, NK), però el tractament combinat va resultar més eficaç que el tractament únic amb antidepressius. A més, el tractament combinat va permetre reduir notablement la dosi d'antidepressius i això repercuteix en una incidència més baixa d'efectes adversos.

També s'ha descrit que l'oli essencial de **taronja dolça**, per inhalació, redueix el nivell d'ansietat i millora l'estat d'ànim en dones i nens que assisteixen a la consulta del dentista (Jaafarzadeh et al., 2013; Lehrner et al., 2000). Particularment, en un estudi aleatoritzat, controlat i

creuat, efectuat en nens d'entre 6 i 9 anys que s'havien de sotmetre a algun tractament dental, l'exposició a l'oli essencial de taronja durant la intervenció redueix de forma significativa els nivells de cortisol en saliva i la freqüència del pols, en relació amb el grup control (Jaafarzadeh et al., 2013). En ambdós assajos l'oli essencial va ser dispersat de manera controlada mitjançant un difusor a la sala on es trobaven els pacients.

En relació amb la **taronja amarga**, s'ha trobat que la inhalació durant 30 min de l'oli essencial redueix l'ansietat en pacients amb leucèmia mieloide crònica prèviament a l'aspiració de medul·la (Pimenta et al., 2016). També s'ha avaluat el potencial ansiolític d'aquest oli essencial, per inhalació, com a teràpia complementària per reduir l'ansietat en pacients consumidors de *crack* que es troben en període d'abstinença (Neto et al., 2017). Per la seva banda, l'essència de **neroli** disminueix l'ansietat en la primera etapa del part (Namazi et al., 2014).

L'oli essencial de **bergamota**, tot i que ha estat poc investigat en el camp farmacològic, és el que disposa de més estudis clínics (Mannucci et al., 2017). Per via inhalatòria redueix l'estrès i l'ansietat en mestres d'escola elemental amb sobrecàrrega de feina (Chang i Shen, 2011; Liu et al., 2013), així com l'ansietat prèvia a la cirurgia ambulatòria en pacients adults (Ni et al., 2013). Finalment, un estudi pilot controlat, realitzat amb adults que es troben a la sala d'espera d'un centre d'atenció de salut mental, demostra que la inhalació de l'essència de bergamota durant 15 min, cada vegada que acudeixen al centre, millora el seu estat d'ànim sense provocar efectes adversos (Han et al., 2017).

En general, els olis essencials de cítrics són ben tolerats, malgrat que poden produir alguna reacció d'hipersensibilitat, especialment per via tòpica. En particular, l'oli essencial de bergamota té un cert risc de provocar fototoxicitat a causa del seu contingut en furocumarines, principalment el 5-metoxi-psoralè (bergaptè), el qual també és potencialment cancerigen. Per aquest motiu, es recomana evitar l'exposició a radiacions UV després d'utilitzar l'essència de bergamota. Tot i així, ja fa anys que, especialment en preparats d'ús tòpic o cosmètics, s'usa oli essencial lliure de bergaptè per evitar aquests inconvenients (Navarra et al., 2015).

4. Conclusions

A partir de totes aquestes evidències es pot concloure que:

- L'administració puntual per via inhalatòria nasal d'alguns olis essencials provoca en l'home una millora de l'estat emocional, constatada a partir de les respostes generades tant en l'àmbit de l'SNA com de l'SNC. Aquests efectes són el resultat combinat de la percepció de l'olor i de l'actuació dels components dels olis essencials sobre zones concretes del cervell.
- Alguns olis essencials, com ara el de lavanda o els de diferents cítrics, tenen efectes beneficiosos en cas de símptomes lleus o moderats d'estrès, ansietat i depressió, ja sigui administrats per inhalació o per via oral. El que presenta més evidència d'eficàcia és el de lavanda per administració oral, que és comparable a la d'altres fàrmacs ansiolítics. El mecanisme d'acció més important implicat en aquestes activitats, encara que no l'únic, és la modulació serotoninèrgica.
- En general, els olis essencials són ben tolerats i segurs a les dosis terapèutiques recomanades, presenten una incidència més baixa d'efectes secundaris que els fàrmacs sintètics convencionals i no provoquen dependència.

Així doncs, els olis essencials poden constituir un recurs terapèutic a tenir en compte per al tractament de l'estrès, l'ansietat, l'insomni i la depressió, més econòmic i segur que la majoria de fàrmacs de síntesi emprats usualment en aquests trastorns.

5. Bibliografia

- Acció Natura. 2018. Selvans. Boscos terapèutics. [consulta el 10/06/2018]. Disponible a: <http://www.accionatura.org/explora/projectes/boscos/selvans-boscos-terapeutics/>
- ACMCB (Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears). 1990. Diccionari Enciclopèdic de Medicina. Barcelona: Fundació Enciclopèdia Catalana.

- Adebessin, F.; Widhalm, J.R.; Boachon, B.; Lefèvre, F.; Pierman, B.; Lynch, J.H. et al., 2017. Emission of volatile organic compounds from petunia flowers is facilitated by an ABC transporter. *Science*, 356: 1386-1388.
- Adzet, T.; Granger, R.; Passet, J.; San Martín, R. 1977. Le polymorphisme chimique dans le genre *Thymus*: sa signification taxonomique. *Biochem. Syst. Ecol.*, 5: 269-272.
- Adzet, T.; Cañigueral, S.; Gabaldà, N.; Ibáñez, C.; Tomàs, X.; Vila, R. 1991. Composition and variability of the essential oil of *Thymus willkommii*. *Phytochemistry*, 30: 2289-2293.
- Akhondzadeh, S.; Kashani, L.; Fotohui, A.; Jarvandi, S.; Mobaseri, M.; Moin, M.; Khani, M.; Jamshidi, A.H.; Baghalian, K.; Taghizadeh, M. 2003. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27: 123-127.
- Al Aïn, S.; Frasnelli, J.A. 2017. Intranasal trigeminal chemoreception. En: Conn, P.M. (Ed.) *Conn's translational neuroscience*. London: Academic Press.
- Alaoui-Ismaili, O.; Vernet-Maury, E.; Dittmar, A.; Delhomme, G.; Chanel, J. 1997. Odor hedonics: connection with emotional response estimated by autonomic parameters. *Chem. Senses*, 22: 237-248.
- Amores, J.; Maes, P. 2017. Essence: olfactory interfaces for unconscious influence of mood and cognitive performance. Proceedings of the 2017 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems; Denver (USA). pp.: 28-34.
- Angelucci, F.L.; Silva, V.V.; Dal Pizzol, C.; Spir, L.G.; Praes, C.E.O.; Maibach, H. 2014. Physiological effect of olfactory stimuli inhalation in humans: an overview. *In. J. Cosmet. Sci.*, 36: 117-123.
- Angioni, A.; Barra, A.; Cereti, E.; Barile, D.; Coisson, J.D.; Arlorio, M.; Dessi, S.; Coroneo, V.; Cabras, P. 2004. Chemical composition, plant genetic differences, antimicrobial and antifungal investigation of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* L. *J. Agric. Food Chem.*, 52: 3530-3535.

- Aprotosoai, A.C.; Hăncianu, M.; Costache, I.I.; Miron, A. 2014. Linalool: a review on a key odorant molecule with valuable biological properties. *Flav. Fragr. J.*, 29: 193-219.
- Bahi, A.; Al Mansouri, S.; Al Memari, E.; Al Ameri, M.; Nurulain, S.M.; Ojha, S. 2014. β -Caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. *Physiol. Behav.*, 135: 119-124.
- Bakkali, F.; Averbeck, S.; Averbeck, D; Idaomar, M. 2008. Biological effects of essential oils: a review. *Food Chem. Toxicol.*, 46: 446- 475.
- Baldinger, P; Höflich, A.S.; Mitterhauser, M.; Hahn, A.; Rami-Mark, C.; Spies, M.; Wadsak, W.; Lanzenberger, R.; Kasper, S. 2015. Effects of Silexan on the serotonin-1A receptor and microstructure of human brain: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study with molecular and structural neuroimaging. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 18.
- Bandoni, A.L. 2003. Los recursos vegetales aromáticos en Latinoamérica. Su aprovechamiento industrial para la producción de aromas y sabores. CYTED. Buenos Aires: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata.
- Barra, A. 2009. Factors affecting chemical variability of essential oils: a review of recent developments. *Nat. Prod. Commun.*, 4: 1147-1154.
- Bensafi, M.; Rouby, C.; Farget, V.; Bertrand, B.; Vigouroux, M.; Holley, A. 2002. Autonomic nervous system responses to odours: the role of pleasantness and arousal. *Chem. Senses*, 27: 703-709.
- Biswas, K.K.; Foster, A.J.; Aung, T.; Mahmoud, S.S. 2009. Essential oil production: relationship with abundance of glandular trichomes in aerial surface of plants. *Acta Physiol. Plant*, 31: 13-19.
- Bradley, B.F.; Starkey, N.J.; Brown, S.L.; lea, R.W. 2007. Anxiolytic effects of *Lavandula angustifolia* odour on the Mongolian gerbil elevated plus maze. *J. Ethnopharmacol.*, 111: 517-525.
- Bradley, B.F.; Brown, S.L.; Chu, S.; Lea, R.W. 2009. Effects of orally administered lavender essential oil on responses to anxiety-provoking film clips. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 24: 319-330.

- Bruneton, J. 2016. Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales. 5^a Ed. Paris: Tec & Doc Lavoisier.
- Buchbauer, G. 1996. Methods in aromatherapy research. *Perf. Flav.*, 21: 31-36.
- Buchbauer, G.; Jirovetz, L.; Jager, W.; Plank, C.; Dietrich, H. 1993. Fragrance compounds and essential oils with sedative effects upon inhalation. *J. Pharm. Sci.*, 82: 660-664.
- Buckle, J. 2015. Clinical Aromatherapy. Essential oils in health-care. 3rd Ed. St. Louis: Elsevier.
- Bushdid, C.; Magnasco, M.O.; Vosshall, L.B.; Keller, A. 2014. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science*, 343: 1370-1372.
- Cañigüeral, S.; Vila, R.; Vicario, G.; Tomás, X.; Adzet, T. 1994. Chemometrics and essential oil analysis: chemical polymorphism in two *Thymus* species. *Biochem. Syst. Ecol.*, 22: 307-315.
- Carvalho-Freitas, M.I.R.; Costa, M. 2002. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. *Biol. Pharm. Bull.*, 25: 1629-1633.
- Cavanagh, H.M.A.; Wilkinson, J.M. 2002. Biological activities of lavender essential oil. *Phytother. Res.*, 16: 301-308.
- Chang, K.M.; Shen, C.W. 2011. Aromatherapy benefits autonomic nervous system regulation for elementary school faculty in Taiwan. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2011: article ID 946537, 7 pages.
- Chien, L.W.; Cheng, S.L.; Liu, C.F. 2012. The effect of lavender aromatherapy on autonomic nervous system in midlife women with insomnia. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, volume 2012, article ID 740813, 8 pages.
- Chioca, L.R.; Antunes, V.D.C.; Ferro, M.M.; Losso, E.M.; Andreatini, R. 2013a. Anosmia does not impair the anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice. *Life Sci.*, 92: 971-975.
- Chioca, L.R.; Ferro, M.M.; Baretta, I.P.; Oliveira, S.M.; Silva, C.R.; Ferreira, J.; Losso, E.M.; Andreatini, R. 2013b. Anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice: partici-

pation of serotonergic but not GABA_A/benzodiazepine neurotransmission. *J. Ethnopharmacol.*, 147: 412-418.

- Costa, C.A.R.A.; Cury, T.C.; Cassettari, B.O.; Takahira, R.K.; Flório, J.C.; Costa, M. 2013. *Citrus aurantium* L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT_{1A}-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. *BMC Complement. Alter. Med.*, 13: article 42, 10 pages.
- Croteau, R. 1986. Biochemistry of monoterpenes and sesquiterpenes of the essential oils. En: Cracker, L.E.; Simon, J.E. (Eds.) Herbs, spices and medicinal plants: recent advances in botany, horticultures and pharmacology. Vol. I, pp. 81-133. Phoenix: Oryx Press.
- Crowe, T.P.; West Greenly, M.H.; Kantha samy, A.G.; Hsu, W.H. 2018. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci.*, 195: 44-52.
- Culpeper, N. 1652. The English physician or an astrologo-physical discourse of the vulgar herbs of this nation. London.
- Degel, J.; Köster, E.P. 1999. Odors: implicit memory and performance effects. *Chem. Senses*, 24. 317-325.
- Dell'Osso, B.; Palazzo, M.C.; Oldani, L.; Altamura, A.C. 2011. The noradrenergic action in antidepressant treatments: pharmacological and clinical aspects. *CNS Neurosci. Ther.*, 17: 723-732.
- Dhuria, S.V., Hanson, L.R., Frey W.H. 2010 Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *J. Pharm. Sci.*, 99: 1654-1673.
- Diego, M.A.; Jones, N.A.; Field, T.; Hernandez-reif, M.; Schanberg, S.; Kuhn, C.; Galamaga, M.; McAdam, V.; Galamaga, R. 1998. Aromatherapy positively affects mood, EEG patterns of alertness and math computations. *Intern. J. Neurosci.*, 96: 217-224.
- Djilani, A.; Dicko, A. 2012. The therapeutic benefits of essential oils. En: Bouayed, J.; Bohn, T. (Eds.) Nutrition, well-being and health. InTech Open Access Publisher. pp. 155-178.
- Do, T.K.T.; Hadji-Minaglou, F.; Antoniotti, S.; Fernandez, X. 2015. Authenticity of essential oils. *Trends Anal. Chem.*, 66: 146-157.

- Dobetsberger, C.; Buchbauer, G. 2011. Actions of essential oils on the central nervous system: an updated review. *Flavour Fragr. J.*, 26: 300-316.
- Doroshenko, O.; Rokitta, D.; Zadoyan, G.; Klement, S.; Schlafke, S.; Dienel, A.; Gramatte, T.; Luck, H.; Fuhr, U. 2013. Drug cocktail interaction study on the effect of the orally administered lavender oil preparation Silexan on cytochrome P-450 enzymes in healthy volunteers. *Drug Metab. Dispos.*, 41: 987-993.
- Dos Santos, E.R.Q.; Maia, C.S.F.; Fontes Jr, E.A.; Melo, A.S.; Pinheiro, B.G.; Maia, J.G.S. 2018. Linalool-rich essential oils from the Amazon display antidepressant-type effect in rodents. *J. Ethnopharmacol.*, 212: 43-49.
- Eberl, F.; Gershenson, J. 2017. Releasing plant volatiles, as simple as ABC. *Science*, 356: 1334-1335.
- Echeverrigaray, S.; Agostini, G.; Atti-Serfini, L.; Paroul, L.; Pautletti, G.F.; Atti dos Santos, A.C. 2001. Correlation between the chemical and genetic relationships among commercial thyme cultivars. *J. Agric. Food Chem.*, 49: 4220-4223.
- EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare). 2018. European Pharmacopoeia. 9th Ed. (9.4). Strasbourg: Council of Europe.
- Elisabetsky, E.; Marschner, J.; Souza, D.O. 1995. Effects of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochem. Res.*, 20: 461-465.
- Elisabetsky, E.; Silva Brum, L.F.; Souza, D.O. 1999. Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models. *Phytomedicine*, 6: 107-113.
- EMA (European Medicines Agency) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2012a. Assessment report on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Miller, flos. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/143183/2010.
- EMA (European Medicines Agency) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2012b. Community herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/143181/2010.

- ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). 2003. ESCOP Monographs, 2nd Ed. Exeter: ESCOP.
- ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). 2009. ESCOP Monographs, 2nd Ed., Suppl. 2009. Exeter: ESCOP.
- Faturi, C.B.; Leite, J.R.; Alves, P.B.; Canton, A.C.; Teixeira-Silva, F. 2010. Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 34: 605-609.
- Field, T.; Field, T.; Cullen, C.; Largie, S.; Diego, M.; Schanberg, S.; Kuhn, C. 2008. Lavender bath oil reduces stress and crying and enhances sleep in very young infants. *Early Hum. Dev.*, 84: 399-401.
- Figueiredo, A.C.; Barroso, J.G.; Pedro, L.G.; Scheffer, J.J.C. 2008. Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components of essential oils. *Flav. Fragr. J.*, 23: 213-216.
- Firestein, S. 2001. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, 413: 211-218.
- Fisser, K.L.; Pilkington, K. 2012. Lavender and sleep: a systematic review of the evidence. *Eur. J. Integr. Med.*, 4: e436-e447.
- Fißler, M.; Quante, A. 2014. A case series on the use of lavendula oil capsules in patients suffering from major depressive disorder and symptoms of psychomotor agitation, insomnia and anxiety. *Complement. Ther. Med.*, 22: 63-69.
- Franchomme, P. 2015. La science des huiles essentielles médicinales. Paris: Guy Trédaniel.
- Franco, L.; Blanck, T.J.J.; Dugan, K.; Kline, R.; Shanmugam, G.; Galotti, A.; von Bergen Granell, A.; Wajda, M. 2016. Both lavender fleur oil and unscented oil aromatherapy reduce preoperative anxiety in breast surgery patients: a randomized trial. *J. Clin. Anesth.*, 33: 243-249.
- Franz, C.; Novak, J. 2016. Sources of essential oils. En: Baser, K.H.C.; Buchbauer, G. (Eds.) Handbook of Essential Oils. Science, Technology and Applications. 2nd Ed. Boca Raton: CRC Press. pp. 43-86.
- Fukui, H.; Toyoshima, K.; Komaki, R. 2011. Psychological and neuroendocrinological effects of odor of saffron (*Crocus sativus*).

Phytomedicine, 18: 726-730.

- Fukumoto, S.; Morishita, A.; Furutachi, K.; Terashima, T.; Nakayama, T.; Yokogoshi, H. 2008. Effect of flavour components in lemon essential oil on physical or psychological stress. *Stress Health*, 24: 3-12.
- Fulbright, R.K.; Skudlarski, P.; Lacadie, C.M.; Warrenburg, S.; Bowers, A.; Gore, J.C.; Wexler, B.E. 1998. Functional MR imaging of regional brain responses to pleasant and unpleasant odors. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 19: 1721-1726.
- Gottfried, J.A. 2006. Smell: central nervous processing. *Adv. Otorhinolaryngol.*, 63: 44-69.
- Graham, L.; Wells, D.L.; Hepper, P.G. 2005. The influent of olfactory stimulation on the behavioral of dogs housed in rescue shelter. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 91: 143-153.
- Granger, R.; Passet, J. 1973. *Thymus vulgaris* spontané de France: races chimiques et chemotaxonomie. *Phytochemistry*, 12: 1683-1691.
- Granger, R.; Passet, J.; Teulade-Arbousset, G. 1973. Plantes médicinales à essences et chimiotaxonomie. *Rev. Ital. EPPOS*, 55: 353-356.
- Greenberg, M.J.; Slyer, J.T. 2017. Effectiveness of Silexan oral lavender essential oil compared to inhaled lavender essential oil aromatherapy on sleep in adults: a systematic review protocol. *JBIG Database System. Rev. Implement. Rep.*, 15: 961-970.
- Gulluni, N.; Re, T.; Loiacono, I.; Lanzo, G.; Gori, L.; Macchi, C.; Epifani, F.; Bragazzi, N.; Firenzuoli, F. 2018. Cannabis essential oil: a preliminary study for the evaluation of the brain effects. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, volume 2018, article ID 1709182, 11 pages.
- Gurgel do Vale, T.; Couto Furtado, E.; Santos Jr., J.G.; Viana, G.S.B. 2002. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. *Phytomedicine*, 9: 709-714.
- Guzmán-Gutiérrez, S.L.; Gómez-Cansino, R.; García-Zebadúa, J.C.; Jiménez-Pérez, N.C.; Reyes-Chilpa, R. 2012. Antidepressant activity of *Litsea glaucescens* essential oil: identification of β -pinene and li-

nalool as active principles. *J. Ethnopharmacol.*, 143: 673-679.

- Guzmán-Gutiérrez, S.L.; Bonilla-Jaime, H.; Gómez-Cansino, R.; Reyes-Chilpa, R. 2015. Linalool and β -pinene exert their antidepressant-like activity through the monoaminergic pathway. *Life Sci.*, 128: 24-29.
- Han, X.; Gibson, J.; Eggett, D.L.; Parker, T.L. 2017. Bergamot (*Citrus bergamia*) essential oil inhalation improves positive feelings in the waiting room of a mental health treatment center. A pilot study. *Phytother. Res.*, 31: 812-816.
- Hanson, L.R., Frey, W.H. 2008. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative diseases. *BMC Neuroscience*, 9 (Suppl 3): S5.
- Harborne, J.B.; Turner, B.L. 1984. *Plant Chemosystematics*. London: Academic Press.
- Hardy, M.; Kirk-Smith, M.D.; Strecht, D.D. 1995. Replacement of drug treatment for insomnia by ambient odour. *The Lancet*, 346: 701.
- Haze, S.; Sakai, K.; Gozu, Y. 2002. Effects of fragrance inhalation on sympathetic activity in normal adults. *Jpn. J. Pharmacol.*, 90: 247-253.
- Heger-Mahn, D.; Pabst, G.; Dienel, A.; Schläfke, S.; Klipping, C. 2014. No interacting influence of lavender oil preparation Silexan on oral contraception using an ethinyl estradiol/levonorgestrel combination. *Drugs R D*, 14: 265-272.
- Herrera-Vega, J.; Treviño-Palacios, C.G.; Orihuela-Espina, F. 2017. Neuroimaging with functional near infrared spectroscopy: from formation to interpretation. *Infrared Phys. Technol.*, 85: 225-237.
- Heuberger, E. 2016. Central nervous system effects of essential oils in humans. En: Baser, K.H.C.; Buchbauer, G. (Eds.) *Handbook of Essential Oils. Science, Technology and Applications*. 2nd Ed. Boca Raton: CRC Press. pp. 345-362.
- Heuberger, E.; Hongratanaworakit, T.; Böhm, C.; Weber, R.; Buchbauer, G. 2001. Effects of chiral fragrances on human autonomic nervous system parameters and self-evaluation. *Chem. Senses*, 26: 281-292.

- Holmes, C.; Hopkins, V.; Hensford, C.; MacLaughlin, V.; Wilkinson, D.; Rosenvinge, H. 2002. Lavender oil as a treatment for agitated behaviour in severe dementia: a placebo controlled study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 17: 305-308.
- Hongratanaworakit, T. 2004. Physiological effects in aromatherapy. *Songklanakarini J. Sci. Technol.*, 26: 117-125.
- Hongratanaworakit, T. 2009. Simultaneous aromatherapy massage with rosemary oil on humans. *Sci. Pharm.*, 77: 375-387.
- Hongratanaworakit, T.; Buchbauer, G. 2005. Human behavioral and physiological reactions to inhalation of sweet orange oil. *Acta Hort.*, 679: 75-81.
- Hur, M.H.; Song, J.A.; Lee, J.; Lee, M.S. 2014. Aromatherapy for stress reduction in healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Maturitas*, 79: 362-369.
- Igarashi, M.; Song, C.; Ikei, H.; Miyazaki, Y. 2014a. Effects of olfactory stimulation with perilla essential oil on prefrontal cortex activity. *J. Altern. Complement. Med.*, 20: 545-549.
- Igarashi, M.; Ikei, H.; Song, C.; Miyazaki, Y. 2014b. Effects of olfactory stimulation with rose and orange oil on prefrontal cortex activity. *Complement. Ther. Med.*, 22: 1027-1031.
- Ignatieva, E.V.; Levitsky, V.G.; Yudin, N.S.; Moshkin, M.P.; Kolchanov, N.A. 2014. Genetic basis of olfactory cognition: extremely high level of DNA sequence polymorphism in promoter regions of the human olfactory receptor genes revealed using the 1000 Genomes Project data set. *Front. Psychol.*, 5: 247.
- Illum, L. 2000. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *Eur. J Pharm. Sci.*, 11: 1-18.
- Jaafarzadeh, M.; Arman, S.; Pour, F.F. 2013. Effect of aromatherapy with orange essential oil on salivary cortisol and pulse rate in children during dental treatment: a randomized controlled clinical trial. *Adv. Biomed. Res.*, 2: 10.
- Kadohisha, M. 2013. Effects of odor on emotion, with implications. *Front. Syst. Neurosci.*, 7: 66.
- Kagawa, D.; Jokura, H.; Ochiai, R.; Tokimitsu, I.; Tsubone, H.

2003. The sedative effects and mechanism of action of cedrol inhalation with behavioral pharmacological evaluation. *Planta Med.*, 69: 637-641.

- Kalk, N.J.; Nutt, D.J.; Lingford-Hughes, A.R. 2011. The role of central noradrenergic dysregulation in anxiety disorders: evidence from clinical studies. *J. Psychopharmacol.*, 25: 3-16.
- Karadag, E.; Samancioglu, S.; Ozden, D.; Bakir, E. 2015. Effects of aromatherapy on sleep quality and anxiety of patients. *Nurse Crit. Care*, 22: 105-112.
- Karaman, T.; Karaman, S.; Dogru, S.; Tapar, H.; Sahin, A.; Suren, M.; Arici, S.; Kaya, Z. 2016. Evaluating the efficacy of lavender aromatherapy on peripheral venous cannulation pain and anxiety. *Complement. Ther. Clin. Pract.*, 23: 64-68.
- Kasper, S. 2013. An orally administered lavandula oil preparation (Silexan) for anxiety disorder and related conditions: an evidence based review. *Int. J., Psychiatry Clin. Pract.*, 17 (Suppl. 1): 15-22.
- Kasper, S.; Gastpar, M.; Müller, W.E.; Volz, H.P.; Möller, H.J.; Dienel, A.; Schläfke, S. 2010. Silexan, an orally administered Lavandula oil preparation, is effective in the treatment of “subsyndromal” anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 25: 277-287.
- Kasper, S.; Gastpar, M.; Müller, W.E.; Volz, H.P.; Möller, H.J.; Schläfke, S.; Dienel, A. 2014. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder -a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 17: 859-869.
- Kasper, S.; Anghelescu, I.; Dienel, A. 2015. Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep - a randomized, placebo-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 25: 1960-1967.
- Kasper, S.; Volz, H.P.; Dienel, A.; Schläfke, S. 2016. Efficacy of Silexan in mixed anxiety-depression - a randomized, placebo-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 26: 331-140.
- Kasper, S.; Müller, W.E.; Volz, H.P.; Möller, H.J.; Koch, E.; Dienel, A. 2017a. Silexan in anxiety disorders: clinical data

and pharmacological background. *World J. Biol. Psychiatry*, DOI: 10.1080/15622975.2017.1331046.

- Kasper, S.; Möller, H.J.; Volz, H.P.; Schläfke, S.; Dienel, A. 2017b. Silexan in generalized anxiety disorder: investigation of the therapeutic dosage range in a pooled data set. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 32: 195-204.
- Kawai, H.; Tanaka, S.; Nakamura, C.; Ishibashi, T. 2018. Effects of essential oil inhalation on objective and subjective sleep quality in healthy university students. *Sleep Biol. Rythms*, 16: 37-44.
- Kianpour, M.; Mansouri, A.; Mehrabi, T.; Asghari, G. 2016. Effect of lavender scent inhalation on prevention of stress, anxiety and depression in the postpartum period. *Iran. J. Nurs. Midwifery Res.*, 21: 197-201.
- Kohlert, C.; van Rensen, I.; März, R.; Schindler, G.; Graefe, E.U.; Veit, M. 2000. Bioavailability and pharmacokinetics of natural volatile terpenes in animals and humans. *Planta Med.*, 66: 495-505.
- Komiya, M.; Takeuchi, T.; Harada, E. 2006. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. *Behav. Brain Res.*, 172: 240-249.
- Komori, T.; Fujiwara, R.; Tanida, M.; Nomura, J. 1995a. Potential antidepressant effects of lemon odor in rats. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 5: 477-480.
- Komori, T.; Fujiwara, R.; Tanida, M.; Nomura, J.; Yokoyama, M.M. 1995b. Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. *NeuroImmunoModulation*, 2: 174-180.
- Koulivand, P.H.; Ghadiri, M.K.; Gorji, A. 2013. Lavender and the nervous system. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, volume 2013, article ID 681304, 10 pages.
- Kovar, K.A.; Gropper, B.; Friess, D.; Ammon, HPT. 1987. Blood levels of 1,8-cineol and locomotor activity of mice after inhalation and oral administration of rosemary oil. *Planta Med.*, 53: 315-318.
- Kritsidima, M.; Newton, T.; Asimakopoulou, K. 2010. The effects of lavender scent on dental patient anxiety levels: a cluster randomised-controlled trial. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 38: 83-87.

- Kumari, S.; Pundhir, S.; Priya, P.; Jeena, G.; Punetha, A.; Chawla, K.; Jafaree, Z.F.; Mondal, S.; Yadav, G. 2014. EssOilDB: a database of essential oils reflecting terpene composition and variability in the plant kingdom. *Database*, 2014:1-12.
- Lahlou, M. 2004. Essential oils and fragrance compounds: bioactivity and mechanisms of action. *Flavour Fragr. J.*, 19: 159-165.
- Lange, M.; Rujan, T.; Martin, W.; Croteau, R. 2000. Isoprenoid biosynthesis: the evolution of two ancient and distinct pathways across genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97: 13172-13177.
- Lawrence, B.M. 1978. Recent progress in essential oils (12). *Perfum. Flavor.*, 6: 15-22.
- Lehrner, J.; Eckersberger, C.; Walla, P.; Pötsch, G.; Deecke, L. 2000. Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patients. *Physiol. Behav.*, 71: 83-86.
- Lehrner, J.; Marwinski, G.; Lehr, S.; Johren, P.; Deecke, L. 2005. Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol. Behav.*, 86: 92-95.
- Lewith, G.T.; Godfrey, A.D.; Prescott, P. 2005. A single-blinded, randomized pilot study evaluating the aroma of *Lavandula angustifolia* as a treatment for mild insomnia. *J. Altern. Complement. Med.*, 11: 631-637.
- Lillehei, A.S.; Halcon, L.L. 2014. A systematic review of the effect of inhaled essential oils on sleep. *J. Altern. Complement. Med.*, 20: 441-451.
- Lim, W.C.; Seo, J.M.; Pyo, H.B.; Lee, B.C. 2005. Stimulative and sedative effects of essential oils upon inhalation in mice. *Arch. Pharm. Res.*, 28: 770-774.
- Lima, N.G.P.B.; de Sousa, D.P.; Pimenta, F.C.F.; Alves, M.F.; de Souza, F.S.; Macedo, R.O.; Cardoso, R.B.; de Moraes, L.C.S.L.; Diniz, M.F.F.M.; de Almeida, R.N. 2013. Anxyolytic-like activity and GC-MS analysis of (R)-(+)-limonene fragrance, a natural compound found in food and plants. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 103: 450-454.
- Linck, V.M.; Lourenço da Silva, A.; Figueiró, M.; Piato, A.L.; Herrmann, A.P.; Dupont Birck, F.; Bastos Caramão, E.; Nunes,

- D.S.; Moreno, P.R.H.; Elisabetsky, E. 2009. Inhaled linalool-induced sedation in mice. *Phytomedicine*, 16: 303-307.
- Linck, V.M.; da Silva, A.L.; Figueiró, M.; Caramão, E.B.; Moreno, P.R.H.; Elisabetsky, E. 2010. Effects of linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine*, 17: 679-683.
 - Lis-Balchin, M. 2016. Aromatherapy with essential oils. En: Baser, K.H.C.; Buchbauer, G. (Eds.) *Handbook of Essential Oils. Science, Technology and Applications*. 2nd Ed. Boca Raton: CRC Press. pp. 619-655.
 - Liu, S.H.; Lin, T.H.; Chang, K.M. 2013. The physical effects of aromatherapy in alleviating work-related stress on elementary school teachers in Taiwan. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2013: article ID 853809, 7 pages.
 - Lopes Campêlo, L.M.; Gonçalves e Sá, C.; de Almeida, A.A.C.; Pereira da Costa, J.; Costa Marques, T.H.; Mendes Feitosa, C.; Barros Saldanha, G.; Mendes de Freitas, R. 2011. Sedative, anxiolytic and antidepressant activities of *Citrus limon* essential oil in mice. *Pharmazie*, 66: 623-627.
 - López, V.; Nielsen, B.; Solas, M.; Ramírez, M.J.; Jäger, A.K. 2017. Exploring pharmacological mechanisms of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on central nervous system targets. *Front. Pharmacol.*, 8: 280.
 - Lorig, T.S. 2000. The application of electroencephalographic techniques to the study of human olfaction: a review and tutorial. *Int. J. Psychophysiol.*, 36: 91-104.
 - Lucero, M.T. 2013. Peripheral modulation of smell: fact or fiction? *Semin. Cell Dev. Biol.*, 24: 58-70.
 - Machado-Vieira, R.; Henter, I.O.; Zarate Jr., C.A. 2017. New targets for antidepressant action. *Prog. Neurobiol.*, 152: 21-37.
 - Manucci, C.; Navarra, M.; Calapai, F.; Squeri, R.; Gangemi, S.; Calapai, G. 2017. Clinical pharmacology of *Citrus bergamia*: a systematic review. *Phytother. Res.*, 31: 27-39.
 - Matsumoto, T.; Asakura, K.; Hayashi, T. 2013. Does lavender aromatherapy alleviate premenstrual emotional symptoms?: a random-

mized crossover trial. *Biopsychosoc. Med.*, 7: 12.

- Menashe, I.; Man, O.; Lancet, D.; Gilad, Y. 2003. Different noses for different people. *Nat. Genet.*, 34: 143-144.
- Milardi, D.; Cacciola, A.; Calamuneri, A.; Ghilardi, M.F.; Caminiti, F.; Cascio, F. Andronaco, V.; Anastasi, G.; Mormina, E.; Arrigo, A.; Bruschetta, D.; Quartarone, A. 2017. The olfactory system revealed: non-invasive mapping by using constrained spherical deconvolution tractography in healthy humans. *Front. Neuroanat.*, 11: 32.
- Montes, P.; Ruiz-Sánchez, E.; Rojas, C.; Rojas, P. 2015. *Ginkgo biloba* extract 761: a review of basic studies and potential clinical use in psychiatric disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 14: 132-149.
- Moorman Li, R.; Gilbert, B.; Orman, A.; Aldridge, P.; Leger-Krall, S.; Anderson, C.; Hincapie Castillo, J. 2017. Evaluating the effects of diffused lavender in an adult day care center for patients with dementia in an effort to decrease behavioral issues: a pilot study. *J. Drug Assess.*, 6: 1-5.
- Morita, E.; Fukuda, S.; Nagano, J.; Hamajima, N.; Yamamoto, H.; Iwai, Y.; Nakashima, T.; Ohira, H.; Shirakawa, T. 2007. Psychological effects of forest environments on healthy adults: Shinrin-yoku (forest-air bathing, walking) as a possible method of stress reduction. *Public Health*, 121: 54-63.
- Morrone, L.A.; Rombolà, L.; Pelle, C.; Corasaniti, M.T.; Zappetini, S.; Paudice, P.; Bonanno, G. 2007. The essential oil of bergamot enhances the levels of amino acid neurotransmitters in the hippocampus of rat: implication of monoterpene hydrocarbons. *Pharmacol. Res.*, 55: 255-262.
- Musazi, L.; Racagni, G.; Popoli, M. 2011. Stress, glucocorticoids and glutamate release: effects of antidepressant drugs. *Neurochem. Int.*, 59: 138-149.
- Namazi, M.; Akbari, S.A.A.; Mojab, F.; Talebi, A.; Majd, H.A.; Jammesari, S. 2014. Aromatherapy with *Citrus aurantium* oil and anxiety during the first stage of labor. *Iran. Red Crescent Med. J.*, 16: e18371. doi: 10.5812/ircmj.18371.
- Navarra, M.; Mannucci, C.; Delbò, M.; Calapai, G. 2015. *Citrus*

bergamia essential oil: from basic research to clinical application. *Front. Pharmacol.*, 6: article 36. 7 pages.

- Neto, G.C.; Braga, J.E.F.; Alves, M.F.; Pordeus, L.C.M.; dos Santos, S.G.; Scotti, M.T.; Almeida, R.N.; Diniz, M.F.F.M. 2017. Anxiolytic effect of *Citrus aurantium* L. in crack users. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2017: article ID 7217619, 8 pages.
- Ni, C.N.; Hou, W.H.; Kao, C.C.; Chang, M.L.; Yu, L.F.; Wu, C.C.; Chen, C. 2013. The anxiolytic effect of aromatherapy on patients awaiting ambulatory surgery: a randomized controlled trial. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2013: article ID 927419, 5 pages.
- Niinemets, Ü.; Loreto, F.; Reichstein, M. 2004. Physiological and physico-chemical controls on foliar volatile organic compound emissions. *Trends Plant Sci.*, 9: 180-186.
- Nikfarjam, M.; Parvin, N.; Assarzagdegan, N.; Asghari, S. 2013. The effects of *Lavandula angustifolia* Mill. infusion on depression in patients using citalopram: a comparison study. *Iran. Red Crescent Med. J.*, 15: 734-739.
- Olender, T.; Waszak, S.M.; Viavant, M.; Khen, M.; Ben-Asher, E.; Reyes, A.; Nativ, N.; Wysocki, C.J.; Ge, D.; Lancet, D. 2012. *BMC Genomics*, 13: 414.
- Park, H.M.; Lee, J.H.; Yaoyao, J.; Jun, H.J.; Lee, S.J. 2011. Limonene, a natural cyclic terpene, is an agonistic ligand for adenosine A_{2A} receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 404: 345-348.
- Peñalver, P. 2005. Aromaterapia. Tarragona: Lidervet S.L.
- Peñuelas, J.; Llusià, J. 2004. Plant VOC emissions: making use of the unavoidable. *Trends Ecol. Evol.*, 19: 402-404.
- Pérez-Rosés, R.; Risco, E.; Vila, R.; Peñalver, P.; Cañigüeral, S. 2016. Biological and nonbiological antioxidant activity of some essential oils. *J. Agric. Food Chem.*, 64: 4716-4724.
- Perry, N.; Perry, E. 2006. Aromatherapy in the management of psychiatric disorders. Clinical and neuropharmacological perspectives. *CNS Drugs*, 20: 257-280.
- Perry, N.S.L.; Houghton, P.; Theobald, A.; Jenner, P.; Perry, E.K. 2000. In-vitro inhibition of human erythrocyte acetylcholinesterase.

se by *Salvia lavandulaefolia* essential oil and constituent terpenes. *J. Pharm. Pharmacol.*, 52: 895-902.

- Perry, R.; Terry, R.; Watson, L.K.; Ernst, E. 2012. Is lavender an anxiolytic drug? A systematic review of randomised clinical trials. *Phytomedicine*, 19: 825-835.
- Pichersky, E.; Noel, J.P.; Dudareva, N. 2006. Biosynthesis of plant volatiles: nature's diversity and ingenuity. *Science*, 311: 808-811.
- Pimenta, F.C.F.; Correia, N.A.; Albuquerque, K.L.G.D.; de Sousa, D.P.; da Rosa, M.R.D.; Pimenta, M.B.F.; Diniz, M.F.F.M.; de Almeida, R.N. 2012. Naturally occurring anxiolytic substances from aromatic plants of genus *Citrus*. *J. Med. Plants Res.*, 63: 342-347.
- Pimenta, F.C.F.; Alves, M.F.; Pimenta, M.B.F.; Melo, S.A.L.; de Almeida, A.A.F.; Leite, J.R.; Pordeus, L.C.M.; Diniz, M.F.F.M.; de Almeida, R.N. 2016. Anxiolytic effect of *Citrus aurantium* L. on patients with chronic myeloid leukemia. *Phytother. Res.*, 30: 613-617.
- Pultrini, A.M.; Galindo, L.A.; Costa, M. 2006. Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. *Life Sci.*, 78: 1720-1725.
- Raut, J.S.; Karuppayil, S.M. 2014. A status review on the medicinal properties of essential oils. *Ind. Crops Prod.*, 62: 250-264.
- Re, L.; Barocci, S.; Sonnino, S.; Mencarelli, A.; Viviani, C.; Paolucci, G.; Scarpantonio, A.; Rinaldi, L.; Mosca, E. 2000. Linalool modifies the nicotinic receptor-ion channel kinetics at the mouse neuromuscular junction. *Pharmacol. Res.*, 42: 177-181.
- Rehman, R.; Hanif, M. A.; Mushtaq, Z.; Mochona, B.; Qi, X. 2016. Biosynthetic factories of essential oils: the aromatic plants. *Nat. Prod. Chem. Res.*, 4: 227.
- Rezaee, R.; Hosseinzadeh, H. 2013. Safranal: from an aromatic natural product to a rewarding pharmacological agent. *Iran J. Basic Med. Sci.*, 16: 12-26.
- Rolls, E.T. 2015. Limbic systems for emotion and memory, but no single limbic system. *Cortex*, 62: 119-157.
- Rosenstiel, T.N.; Ebbets, A.L.; Khatri, W.C.; Fall, R.; Monson, R.K. 2004. Induction of poplar leaf nitrate reductase: a test of extrachlo-

roplastic control of isoprene emission rate. *Plant Biol.*, 6: 12-21.

- Sáez, F.; Stahl-Biskup, E. 2002. Essential oil polymorphism in the genus *Thymus*. En: Stahl-Biskup, E. and Saez, F. (Eds.) *Thyme. The genus Thymus. Medicinal and Aromatic Plants. Industrial Profiles*. Boca Raton: CRC Press. pp. 125-143.
- Saiyudthong, S.; Marsden, C.A. 2011. Acute effects of bergamot oil on anxiety-related behaviour and corticosterone level in rats. *Phytother. Res.*, 25: 858-862.
- Saketi, S.; Bananej, M.; Hadipour Jahromy, M. 2014. Effect of *Citrus aurantium* L. essential oil and its interaction with fluoxetine on anxiety in male mice. *J. Behav. Brain Sci.*, 4: 285-290.
- Salgueiro, L.; Vila, R.; Tomàs, X.; Tomi, F.; Cañigüeral, S.; Casanova, J.; Proença da Cunha, A.; Adzet, T. 1995. Chemical polymorphism of the essential oil of *Thymus carnosus* from Portugal. *Phytochemistry*, 38: 391-396.
- Salgueiro, L.; Vila, R.; Tomi, F.; Figueiredo, A.C.; Barroso, J.G.; Cañigüeral, S.; Casanova, J.; Proença da Cunha, A.; Adzet, T. 1997a. Variability of essential oils of *Thymus caespititius* from Portugal. *Phytochemistry*, 45: 307-311.
- Salgueiro, L.; Vila, R.; Tomàs, X.; Cañigüeral, S.; Proença da Cunha, A.; Adzet, T. 1997b. Composition and variability of the essential oils of *Thymus* species from section *Mastichina* from Portugal. *Biochem. Syst. Ecol.*, 25: 659-672.
- Salgueiro, L.; Vila, R.; Tomi, F.; Tomàs, X.; Cañigüeral, S.; Casanova, J.; Proença da Cunha, A.; Adzet, T. 1997c. Composition and infraspecific variability of essential oil from *Thymus camphoratus*. *Phytochemistry*, 45: 1177-1183.
- Salgueiro, L.; Proença da Cunha, A.; Tomàs, X., Cañigüeral, S.; Adzet, A.; Vila, R. 1997d. The essential oil of *Thymus villosus* ssp. *villosus* and its chemical polymorphism. *Flav. Fragr. J.*, 12: 117-122.
- Salgueiro, L.; Vila, R.; Tomàs, X.; Cañigüeral, S.; Paiva, J.; Proença da Cunha, A.; Adzet, T. 2000a. Essential oil composition and variability of *Thymus lotocephalus* and *Thymus x mourae*. *Biochem. Syst. Ecol.*, 28: 457-470.
- Salgueiro, L.; Vila, R.; Tomàs, X.; Cañigüeral, S.; Paiva, J.; Pro-

- ença da Cunha, A.; Adzet, T. 2000b. Chemotaxonomic study on *Thymus villosus* from Portugal. *Biochem. Syst. Ecol.*, 28: 471-482.
- Sánchez-Vidaña, D.I.; Ngai, S.P.C.; He, W.; Chow, J.K.W.; Lau, B.W.M.; Tsang, H.W.H. The effectiveness of aromatherapy for depressive symptoms: A systematic review. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, volume 2017, article ID 5869315, 21 pages.
 - Satou, T.; Hayakawa, M.; Kasuya, H.; Masuo, Y.; Koike, K. 2016. Mouse brain concentrations of α -pinene, limonene, linalool, and 1,8-cineole following inhalation. *Flavour Fragr. J.*, 32: 36-39.
 - Sayorwan, W.; Siripornpanich, V.; Piriyaupunyporn, T.; Hongratanaworakit, T.; Kotchabhakdi, N. 2012. The effects of lavender oil inhalation on emotional states, autonomic nervous system, and brain electrical activity. *J. Med. Assoc. Thai.*, 95: 598-606.
 - Sayorwan, W.; Ruangrunsi, N.; Piriyaupunyporn, T.; Hongratanaworakit, T.; Kotchabhakdi, N.; Siripornpanich, V. 2013. Effects of inhaled rosemary oil on subjective feelings and activities of the nervous system. *Sci. Pharm.*, 81: 531-542.
 - Schuwald, A.M., Nöldner, M.; Wilmes, T.; Klugbauer, N.; Leuner, K.; Müller, W. 2013. Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels. *PLoS One*, 8(4): e59998.
 - Sharifi-Rad, J.; Sureda, A.; Tenore, G.C.; Daglia, M.; Sharifi-Rad, M.; Valussi, M. Tundis, R.; Sharifi-Rad, M.; Loizzo, M.R.; Ademiluyi, A.O.; Sharifi-Rad, R.; Ayatollahi, S.A.; Iriti, M. 2017. Biological activities of essential oils: from plant chemoeology to traditional healing systems. *Molecules*, 22, 70-125.
 - Shaw, D.; Annett, J.M.; Doherty, B.; Leslie, J.C. 2007. Anxiolytic effects of lavender oil inhalation on open-field behaviour in rats. *Phytomedicine*, 14: 613-620.
 - Shaw, D.; Norwood, K.; Leslie, J.C. 2011. Chlordiazepoxide and lavender oil alter unconditioned anxiety-induced c-fos expression in the rat brain. *Behav. Brain Res.*, 224: 1-7.
 - Shibata, H. , Fujiwara, R.; Iwamoto, M.; Matsuoka, H.; Yokoyama, M.M. 1990. Recovery of PFC in mice exposed to high pressure stress by olfactory stimulation with fragrance. *Int. J.*

Neurosci., 51: 245-247.

- Silva Brum, L.F.; Elisabetsky, E.; Souza, D. 2001a. Effects of linalool on [³H] MK801 and [³H] muscimol binding in mouse cortical membranes. *Phytother. Res.*, 15: 422-425.
- Silva Brum, L.F.; Emanuelli, T.; Souza, D.O.; Elisabetsky, E. 2001b. Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. *Neurochem. Res.*, 26: 191-194.
- Skoula, M.; El Hilali, I. , Makris, A.M. 1999. Evaluation of the genetic diversity of *Salvia fruticosa* Mill. using RAPD markers and comparison with the essential oil profiles. *Biochem. Syst. Ecol.*, 27: 559-568.
- Smith Lillehei, A.; Halcón, L.L.; Savik, K.; Reis, R. 2015. Effect of inhaled lavender and sleep hygiene on self-reported sleep issues: a randomized controlled trial. *J. Altern. Complement. Med.*, 21: 430-438.
- Sowndhararajan, K.; Kim, S. 2016. Influence of fragrances on human psychophysiological activity: with special reference to human electroencephalographic response. *Sci. Pharm.*, 84: 724-751.
- Spindelegger, C.; Lanzenberger, R.; Wadsak, W.; Mien, L.K.; Stein, P.; Mitterhauser, M.; Moser, U.; Holik, A.; Pezawas, L.; Kletter, K.; Kasper, S. 2009. Influence of escitalopram treatment on 5-HT 1A receptor binding in limbic regions in patients with anxiety disorders. *Mol. Psychiatry*, 14:1040-1050.
- Steinmetz, M.D. 1987. Action of essential oil of rosemary and certain of its constituents (eucalyptol and camphor) on the cerebral cortex of the rat *in vitro*. *J. Toxicol. Clin. Exp.*, 7: 259-271.
- Stevenson, R.J. 2010. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem. Senses*, 35: 3-20.
- Sugano, H. 1989. Effects of odors on mental function. *Chem. Senses*, 14: 303.
- Sugawara, Y.; Tomota, T.; Tamura, K. 1998. Perceived fragrance of essential oils in relation to type of work. *J. Home Econ. Jpn.*, 49: 1281-1290.
- Sugawara, Y.; Hino, Y.; Kawasaki, M.; Hara, C.; Tamura, K.; Su-

- gimoto, N.; Yamanishi, Y.; Miyauchi, M.; Masujima, T.; Aoki, T. 1999. Alteration of perceived fragrance of essential oils in relation to type of work: a simple screening test for efficacy of aroma. *Chem. Senses*, 24: 415-421.
- Sugawara, Y.; Shigetho, A.; Yoneda, M.; Tuchiya, T.; Matumura, T.; Hirano, M. 2013. Relationship between mood change, odour and its physiological effects on humans while inhaling the fragrances of essential oils as well as linalool and its enantiomers. *Molecules*, 18: 3312-3338.
 - Takahashi, M.; Yamanaka, A.; Asanuma, C.; Asano, H.; Satou, T. 2014. Anxiolytic-like effect of inhalation of essential oil from *Lavandula officinalis*: investigation of changes in 5-HT turnover and involvement of olfactory stimulation. *Nat. Prod. Commun.*, 9: 1023-1026.
 - Tétény, P. 1975. Polychemismus bei äterischöhlhaltigen Pflanzearten. *Planta Med.*, 28: 244-256.
 - Tisserand, R.; Young, R. 2014. Essential oil safety. A guide for health care professionals. 2nd Ed. London: Churchill Livingstone.
 - Tissier, A. 2018. Plant secretory structures: more than just reaction bags. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 49: 73-79.
 - Tissier, A.; Morgan, J.A.; Dudareva, N. 2017. Plant volatiles: going “in” but not “out” of trichome cavities. *Trends Plant Sci.*, 22: 930-938.
 - Tomi, F.; Bradesi, P.; Bighelli, A.; Casanova, J. 1995. Computer aided identification of individual components of essential oils using carbon-13 NMR spectroscopy. *J. Magn. Res.*, 1: 25-34.
 - Tomi, K.; Kitao, M.; Murakami, H.; Matsumura, Y.; Hayashi, T. Classification of lavender essential oils: sedative effects of *Lavandula* oils. *J. Essent. Oil Res.*, 30: 56-68.
 - Tschirsch, A. 1930. Handbuch der Pharmacognosie. Leipzig: Chn-Herm. Tauchnitz.
 - Turek, C.; Stintzing, F.C. 2013. Stability of essential oils: a review. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, 12: 40-53.
 - Uehleke, B.; Schaper, S.; Dienel, A.; Schlaefke, S.; Stange, R.

2012. Phase II trial on the effects of Silexan in patients with neurasthenia, post-traumatic stress disorder or somatization disorder. *Phytomedicine*, 19: 665-671.

- Umezu, T.; Sakata, A.; Ito, H. 2001. Ambulation-promoting effect of peppermint oil and identification of its active constituents. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 69: 383-390.
- Umezu, T.; Nagano, K.; Ito, H.; Kosakai, K.; Sakaniwa, M.; Morita, M. 2006. Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituents. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 85: 713-721.
- Vernet-Maury, E.; Alaoui-Ismaïli, O.; Dittmar, A.; Delhomme, G.; Chanel, J. 1999. Basic emotions induced by odorants: a new approach based on autonomic pattern results. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 75: 176-183.
- Vieira, R.F.; Grayer, R.J.; Paton, A.; Simon, J.E.; 2001. Genetic diversity of *Ocimum gratissimum* L. based on volatile oil constituents, flavonoids and RAPD markers. *Biochem. Syst. Ecol.*, 29: 287-304.
- Vila, R. 2005. Terpenoides. Oils essencials. En: Mánuez, S.; Giner, R.M. (Eds.) Farmacognòsia: de la natura al medicament. València: Universitat de València.
- Vila, R.; Freixa, B.; Cañigüeral, S.; Adzet, T.; Tomàs, X.; Molins, J.J. 1995. Composition and study of the variability of the essential oil of *Thymus funkii* Cosson. *Flav. Fragr. J.*, 10: 379-383.
- Vila, R.; Milo, B.; Casanova, J.; Ferro, E.A.; Cañigüeral, S. 2001. Chemical composition of the essential oil from the leaves of *Piper fulvescens*, a plant traditionally used in Paraguay. *J. Ethnopharmacol.*, 76: 105-107.
- Vila, R.; Tomi, F.; Mundina, M.; Santana, A.I.; Solís, P.N.; López, J.B.; Balderrama Iclina, J.R.; Iglesias, J.; Gupta, M.P.; Casanova, J.; Cañigüeral, S. 2005. Unusual composition of the essential oils from the leaves of *Piper aduncum*. *Flav. Fragr. J.*, 20: 67-69.
- Vila, R.; García-Tello, D.; Lanero, A.; Risco, E.; Vilà, B.; Bru-fau, J.; Peñalver, P.; Cañigüeral, S. 2014. Eugenol metabolism in chicken. 62nd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Gui-

marães (Portugal).

- Wang, J.; Rupprecht, S.; Sun, X.; Freiberg, D.; Crowell, C.; Cartisano, E.; Vasavada, M.; Yang, Q.X. 2017. A free-breathing fMRI method to study human olfactory function. *J. Vis. Exp.*, 125, e54898. DOI:10.3791/54898.
- Wan-ki Lin, P.; Chan, W.; Fung-leung Ng, B.; Chiu-wa Lam, L. 2007. Efficacy of aromatherapy (*Lavandula angustifolia*) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 22: 405-410.
- Watanabe, E.; Kutchta, K.; Kimura, M.; rauwald, H.W.; Kamei, T.; Imanishi, J. 2015. Effects of bergamot (*Citrus bergamia* (Risso) Wright & Arn.) essential oil aromatherapy on mood states, parasympathetic nervous system activity, and salivary cortisol levels in 41 healthy females. *Forsch. Komplementmed.*, 22: 43-49.
- Weber, S.T.; Heuberger, E. 2008. The impact of natural odors on affective states in humans. *Chem. Senses*, 33: 441-447.
- WHO. 2017. Depression and other common mental disorders. Global health estimates. Geneva: WHO.
- WHO. 2018. Mental disorders. [consulta el 20/06/2018]. Disponible a: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>.
- Widhalm, J.R.; Jaini, R.; Morgan, J.A.; Dudareva, N. 2015. Rethinking how volatiles are released from plant cells. *Trends Plant Sci.*, 20: 545-550.
- Williamson, E.M. 2014. En: Tisserand, R. and Young, R. (Eds.) Essential oil safety. A guide for health care professionals. 2nd Ed. London: Churchill Livingstone.
- Woelk, H.; Schläfke, S. 2010. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*, 17: 94-99.
- Wolffenbüttel, A.N.; Zamboni, A.; Becker, G.; dos Santos, M.K.; Borille, B.T.; Mariotti, K.C.; Fagundes, A.C.; Salomon, J.L.O.; Coelho, V.R.; Ruiz, L.V.; Linck, V.M.; Dallegrave, E.; Cano, P;

Esquifino, A.I.; Leal, M.B.; Limberger, R.P. 2018. *Citrus* essential oils inhalation by mice: behavioral testing, GCMS plasma analysis, corticosterone, and melatonin levels evaluation. *Phytother. Res.*, 32: 160-169.

- Zatorre, R.J.; Jones-Gotman, M.; Rouby, C. 2000. Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments. *Chem. Neurosci.*, 11: 2711-2716.
- Zhou, W.; Yoshioka, M.; Yokogoshi, H. 2009. Sub-chronic effects of S-limonene on brain neurotransmitter levels and behavior of rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 55: 367-373.
- Zuzarte, M.; Salgueiro, L. 2015. Essential oils chemistry. En: de Sousa, D.P. (Ed) *Bioactive Essential Oils and Cancer*. Cham: Springer International Publishing. pp: 19-61.

