



Melissa

Melissa officinalis

Nome botanico

Melissa officinalis L. subsp. *officinalis* (Labiatae)

Parti usate

Foglie.

Componenti principali

Acidi polifenolici: principalmente acido rosmarinico. Flavonoidi. Olio essenziale.

Attività farmacologica

Attività ansiolitica e sedativa. Azione spasmolitica e carminativa. Azione antivirale.

Impiego clinico

Ansia, tensione, nervosismo ed ipereccitabilità. Spasmi della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale. Uso esterno *Herpes labialis*.

Controindicazioni

Nessuna controindicazione nota.

Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento, in conformità con la prassi medica generale, il prodotto non deve essere utilizzato senza prima aver sentito il parere del medico.

Interazioni

Nessuna nota.

Effetti indesiderati

Nessuno degna di nota.

Note Bibliografiche

Composizione

Le foglie di *Melissa officinalis* contengono fino al 6% circa di acido rosmarinico¹ e altri acidi polifenolici quali l'acido caffeico e l'acido clorogenico; triterpeni e flavonoidi²: compresi i glicosidi della luteolina. Inoltre sono stati riscontrati nelle foglie di *Melissa officinalis* anche glicosidi monoterplici e altri glicosidi con aglicone volatile. Dalla *Melissa officinalis* si estraggono lo 0.06-0.375% V/m di olio essenziale (contenuto non < 4% di derivati idrossicinnamici totali espressi come acido rosmarinico come secondo Farmacopea Europea), contenente citronellale (circa il 30-40%) e geraniale (citrale *a*) e nerale (citrale *b*) (circa il 20-30%) come componenti principali, oltre a metilcitronellale, (+)-ocimene, citronello, nerolo e geraniolo, come componenti secondari. Sono presenti inoltre vari sesquiterpeni (circa il 10%), tra cui β -cariofillene e germacrene D. Nelle foglie di Melissa si trovano inoltre i terpeni, compresi l'acido ursolico e oleanolico³.

Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti in letteratura per il fitocomplesso di *Melissa officinalis* sono:

Medicina popolare e tradizionale. I preparati a base di *Melissa officinalis* possiedono un'azione sedativa, spasmolitica e carminativa. Di conseguenza vengono indicati per alleviare: disturbi gastrointestinali di origine nervosa, disturbi cardiaci psicovegetativi, le emicranie e le problematiche mestruali. Le foglie di Melissa possiedono un'azione coleretica e il responsabile di tale attività sembrano essere l'acido rosmarinico e composti analoghi. Nella medicina tradizionale è nota per estratti in acqua calda una proprietà antivirale, probabilmente dovuta oltre che all'acido rosmarinico anche a componenti polifenolici⁴. Preparati a base di Melissa sono raccomandati anche contro le malattie da raffreddamento e per disturbi circolatori di tipo funzionale come palpitazioni nervose, emicranie,

¹ "Hydroalcoholic extracts from four native medicinal Lamiaceae, *Lycopus europaeus* L., *Melissa officinalis* L., *Origanum vulgare* L. and *Prunella vulgaris* L. have shown significant antioxidative activities, by free radical scavenger effect on DPPH, compared with those of *Rosmarinus officinalis* L. and *Salvia officinalis* L. extracts. **The antioxidative activity was partly in relation to the rosmarinic acid content.** The major hydroxycinnamic compound, quantitatively determined by HPLC, was present in large amount." (Lamaison JL, Petitjean-Freytet C, Carnat A. *Medicinal Lamiaceae with antioxidant properties, a potential source of rosmarinic acid. Pharm Acta Helv* 1991; 66: 185-8).

² Mulkens A, Kapetanidis I. *Flavonoids of the leaves of Melissa officinalis* L. (Lamiaceae). *Pharmaceutica Acta Helveticae* 1987; 62: 19-22.

³ World Health Organization Monographs on selected medicinal plants. 2002. "Folium *Melissae*" - Vol. 2. World Health Organization - Geneva.

⁴ Williamson E.M. *Balm.. Potter's herbal Cyclopedia*. 2003: pag.39-40.

isteria e malinconia⁵. La *Melissa officinalis* ha mostrato in modelli sperimentali una grande affinità per i recettori colinergici tanto che alcuni AA. ipotizzano, essere efficace nel migliorare i processi mnemonici⁶, effetti che sono stati confermati sia in volontari sani⁷, sia in malati di Alzheimer⁸.

⁵ Wichtl M. 2003. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals – A handbook for Practice on a Scientific Basis third expanded and completely revised. Edition Medpharm CRC PRESS. pag. 383.*

⁶ "Certain Lamiaceous and Asteraceous plants have long histories of use as restoratives of lost or declining cognitive functions in western European systems of traditional medicine. Investigations were carried out to evaluate human CNS cholinergic receptor binding activity in extracts of those European medicinal plants reputed to enhance or restore mental functions including memory. Ethanol extracts were prepared from accessions of these plants and a number of other species related by genus. Amongst the plant extracts screened for contents able to displace [3H]-(N)-nicotine and [3H]-(N)-scopolamine from nicotinic receptors and muscarinic receptors, respectively in homogenates of human cerebral cortical cell membranes, the most potent extracts, prepared from one accession of *Melissa officinalis*, three *Salvia* species and *Artemisia absinthium* had IC₅₀ concentrations of < 1 mg/ml. The displacement curves of some extracts were comparable with that of carbamylcholine chloride, a potent acetylcholine analogue. Choline, a weak nicotinic ligand (IC₅₀ = 3 x 10⁻⁴ M) was found in extracts of all plants studied at concentrations of 10⁻⁶-10⁻⁵ M. These concentrations could not account for not more than 5% of the displacement activity observed. Some extracts displayed differential displacement at nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors, with *M. officinalis* 0033 having the highest [3H]-(N)-nicotine displacement value and *Salvia elegans* with the highest [3H]-(N)-scopolamine displacement value. There was also considerable variation in cholinergic interactions between different accessions of a single plant species. Although most plant extracts screened showed some nicotinic and muscarinic activity, only some showed dose-dependent receptor activity typical of materials with genuine cholinergic activity." (Wake G, Court J, Pickering A, Lewis R, Wilkins R, Perry E. *CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory. J Ethnopharmacol. 2000; 69 (2):105-14.*)

⁷ "Melissa officinalis (lemon balm) is a traditional herbal medicine, which enjoys contemporary usage as a mild sedative, spasmolytic and antibacterial agent. It has been suggested, in light of in vitro cholinergic binding properties, that Melissa extracts may effectively ameliorate the cognitive deficits associated with Alzheimer's disease. To date, no study has investigated the effects on cognition and mood of administration of Melissa to healthy humans. The present randomised, placebo-controlled, double-blind, balanced-crossover study investigated the acute effects on cognition and mood of a standardised extract of *M. officinalis*. Twenty healthy, young participants received single doses of 300, 600 and 900 mg of *M. officinalis* (Pharmaton) or a matching placebo at 7-day intervals. Cognitive performance was assessed using the Cognitive Drug Research (CDR) computerised test battery and two serial subtraction tasks immediately prior to dosing and at 1, 2.5, 4 and 6 h thereafter. In vitro IC₅₀ concentrations for the displacement of [3H]-(N)-nicotine and [3H]-(N)-scopolamine from nicotinic and muscarinic receptors in human occipital cortex tissue were also calculated. Results, utilising the cognitive factors previously derived from the CDR battery, included a sustained improvement in Accuracy of Attention following 600 mg of Melissa and time- and dose-specific reductions in both Secondary Memory and Working Memory factors. Self-rated "calmness," as assessed by Bond-Lader mood scales, was elevated at the earliest time points by the lowest dose, whilst "alertness" was significantly reduced at all time points following the highest dose. Both nicotinic and muscarinic binding were found to be low in comparison to the levels found in previous studies." (Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA. *Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of Melissa officinalis (lemon balm). Pharmacol Biochem Behav. 2002; 72(4):953-64.*)

⁸ "To assess the efficacy and safety of Melissa officinalis extract using a fixed dose (60 drops/day) in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. A four month, parallel group, placebo controlled trial undertaken in three centres in Tehran, Iran. Patients with mild to moderate Alzheimer's disease aged between 65 and 80 years (n = 42; 18 women, 24 men) with a score of ≥ 12 on the cognitive subscale of Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) and < 2 on the clinical dementia rating (CDR) were randomised to placebo or fixed dose of Melissa officinalis extract. The main efficacy measures were the change in the ADAS-cog and CDR-SB scores compared with baseline. Side effects were systematically recorded. At four months, Melissa officinalis extract produced a significantly better outcome on cognitive function than placebo (ADAS-cog: df = 1, F = 6.93, p = 0.01; CDR: df = 1, F = 16.87, p < 0.0001). There were no significant differences in the two groups in terms of observed side effects except agitation, which was more common in the placebo group (p = 0.03). **Melissa officinalis extract is of value in the management of mild to moderate Alzheimer's disease and has a positive effect on agitation in such patients.**" (Akhondzadeh, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani M. *Melissa officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(7):863-6.*)

Attività ansiolitica e sedativa. La *Melissa officinalis* è stata da sempre utilizzata per la sua attività sedativa ed ansiolitica sia come rimedio singolo che in associazione con altri fitocomplessi. In modelli *in vivo*, l'estratto idroalcolico liofilizzato di *Melissa officinalis* ha mostrato un'attività sedativa nel topo, in differenti modelli sperimentali di ansia, anche a dosaggi relativamente bassi. Con dosi più elevate si osserva oltre che un'attività di tipo analgesico anche un potenziamento dell'effetto sedativo⁹. Anche l'olio essenziale di Melissa somministrato per via orale in modelli murini ha mostrato effetti sedativi e narcotici in dosi pari a 3,16 mg/kg o superiori¹⁰. In Germania la *Melissa officinalis* è largamente utilizzata come tranquillante, sedativo e antispastico¹¹, infatti, l'indicazione specifica della Commissione E Tedesca per la *Melissae folium* sono "insonnie di origine nervosa, disturbi funzionali gastroenterici". L'attività sedativa della *Melissa officinalis* aumenta la sua efficacia in associazione sinergica con altri fitocomplessi; tanto che la droga è spesso utilizzata in associazione con *Passiflora incarnata*, *Valeriana officinalis* ed *Eschscholtzia californica* in specialità fitoterapiche ad attività sedativa e ipnoinducente. Questa associazione viene utilizzata nella pratica quotidiana nei quadri lievi di ansia ed insonnia dove l'uso di farmaci ansiolitici può risultare esagerato, sia per l'entità della patologia sia per gli effetti negativi che questi farmaci possono avere sull'attenzione, sulla concentrazione e sulla vigilanza. Di seguito sono riportati alcuni studi clinici di *Melissa officinalis* in associazione con altre piante. In uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco e multicentrico, è stato testato un prodotto a base di foglie di *Melissa officinalis* (pari a 1,7 g /die) e radice di *Valeriana officinalis* (pari a 2,9 g/die), l'assunzione è stata di tre settimane ed ha prodotto un miglioramento generale dei parametri del sonno in pazienti, che soffrivano di una leggera insonnia. Uno studio successivo con lo stesso disegno, condotto in volontari sani, ha prodotto una qualità del sonno significativamente migliore rispetto al placebo. La formulazione, assunta 30 minuti prima di coricarsi per 30 giorni era costituita da melissa e valeriana ma con posologia giornaliera leggermente diversa dal precedente studio: l'equivalente di 1,2 g di Melissa foglie essiccate e 1,6 g di Valeriana radice essiccata¹². Studi clinici del disturbo del sonno nei bambini hanno mostrato che la Melissa, in associazione sempre con la Valeriana, è stata valutata in bambini con problemi di

⁹ "A lyophilised hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) has been evaluated for behavioral effects in mice. **According to the traditional use of *M. officinalis*, sedative properties have been confirmed for low doses by the decrease of behavioral parameters measured in a non-familiar environment test (staircase test) and in a familiar environment test** (two compartment test). With high doses, a peripheral analgesic activity was obtained by reducing the acetic acid-induced pain (writhing test); moreover, the plant extract induced the sleep in mice after treatment with an infrahypnotic dose of pentobarbital and potentialised the sleep induced by a hypnotic dose of pentobarbital." (Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrieu G, Pelt JM. Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. *Planta Med* 1991; 57: 105-9)

¹⁰ ESCOP Monographs. *Valerianae radix*. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition, Thieme, 2003.

¹¹ Castleman M. 2007. *Le erbe curative Guida completa alle proprietà terapeutiche dei farmaci naturali – seconda edizione – Tecniche Nuove ed. italiana* Czygan FC. *Melissen balleter*. In *WichtlM*. Editore teedrogen 4th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche verlagsgesellschaft, 2002; 382-386.

¹² Cerny A, Schmid K. Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers (a double blind, placebo-controlled, multicentre study). *Fitoterapia*. 70:221-228, 1999.

agitazione e difficoltà ad addormentarsi. Un totale di 918 bambini sotto i 12 anni hanno terminato lo studio su 938 reclutati. Sono stati trattati per almeno 4 settimane con 4 compresse/die del prodotto commerciale contenente 160 mg di estratto secco di radice di Valeriana (etanolo 62%, DER 4-5:1) e 80 mg di estratto secco di foglie di Melissa (etanolo 30%, DER 4-6:1), pari per 4 compresse/die a 2,5g - 3,2 g di Valeriana radice essiccata/die e a 1,2 g -1,92 g di melissa foglie essiccate/die. Tutti i sintomi più importanti sono diminuiti da uno stato "moderato/grave" a uno "debole/assente", sia nella registrazione degli investigatori sia dei genitori. In totale è migliorato l'80,9% dei pazienti affetti da difficoltà nel prendere sonno e il 70,4% dei pazienti affetti da agitazione. Il prodotto è stato anche molto ben tollerato, e nessun evento avverso è stato segnalato¹³.

Azione sulla muscolatura dell'apparato gastrointestinale. La Melissa viene definita come una pianta "nervina" con una nota carminativa. In effetti, uno dei campi d'applicazione elettivi della droga è quello dei disturbi funzionali gastroenterici. La *Melissa officinalis* è considerata un buon eupeptico e carminativo con attività decisamente antispasmodica, utile nella terapia degli spasmi del tubo digerente anche sotto forma di veicolo aromatizzante e correttivo di preparati usati a tale scopo¹⁴. La *Melissa officinalis* è pertanto indicata prima di tutto nei "dolori gastrici nervosi" e comunque in tutti i casi di particolare eccitabilità nervosa; in particolare la droga è utile in tutte le alterazioni della funzionalità gastrointestinale di origine psicosomatica, quali coliti spastiche, colon irritabile, dispepsie, ecc. A livello dei disturbi gastroenterici le associazioni più comuni sono con Menta piperita e Camomilla. Recentemente uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo ha valutato il trattamento delle coliche infantili in 88 neonati (età da 21 a 60 giorni) allattati al seno, reclutati secondo i criteri di Wessel. Sono stati trattati quotidianamente per 2 volte/die per 1 settimana con 2 ml/kg/die di un prodotto in flaconcini a base di estratti secchi di Finocchio, Melissa e Camomilla. È stata osservata una riduzione del tempo di pianto per l'85,4% del gruppo trattato e solo per il 48,9% del gruppo placebo ($p < 0.005$), inoltre non è stato riportato nessun effetto collaterale¹⁵.

¹³ "Efficacy and tolerability of a combined valerian/lemon balm preparation were investigated in an open, multicentre study in children less than 12 years suffering from restlessness and nervous dyskoimesis. Patients were dosed individually by the investigators. In total, 918 children were evaluated for therapeutic efficacy and tolerability. A distinct and convincing reduction in severity was found for all symptoms in the investigators' and parents' ratings. The core symptoms dyssomnia and restlessness were reduced from "moderate/severe" to "mild" or "absent" in most of the patients. In total, 80.9% of the patients who suffered from dyssomnia experienced an improvement for this symptom and 70.4% of the patients with restlessness improved clearly. For the other listed symptoms the total improvement was 37.8% on average. Both, parents and investigators assessed efficacy as to be "very good" or "good" (60.5% and 67.7%, respectively). The tolerability of Euvegal forte was considered as "good" (in 96.7% of the patients it was judged to be "very good" or "good"). No study medication-related adverse events occurred." (Müller SF, Klement S. A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine*. 2006;13(6):383-387.)

¹⁴ Riva E. "la Quintessenza degli arabi e poi dei carmelitani". *L'universo delle piante medicinali. Trattato storico, botanico e farmacologica di 400 piante di tutto il mondo*. Ed. Ghedina & Tassotti; 1995: 230-231.

¹⁵ "The aim of this randomized, double-blind, placebo-controlled trial was to investigate the effectiveness and side effects of a phytotherapeutic agent with *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and **Melissa officinalis in the treatment of infantile**

Attività antinfiammatoria e analgesica. L'acido rosmarinico e il β -cariofillene, costituenti del fitocomplesso della *Melissa officinalis* sembrano essere dotati di una buona attività antinfiammatoria ed analgesica¹⁶.

Attività Antivirale e antimicrobica. Estratti acquosi di Melissa hanno dimostrato un'attività antivirale contro il *Newcastle virus*; il *Semliki forest virus*; alcuni virus influenzali, i mixovirus, il virus del vaiolo ed il virus dell'Herpes. L'olio essenziale di Melissa si è rivelato estremamente attivo contro batteri, funghi filamentosi e lieviti¹⁷. Infine in uno studio randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo, è stata utilizzata una preparazione topica contenente un estratto secco all'1% di foglie di Melissa (70:1) standardizzato in termini di potenza antivirale. Sono stati arruolati 66 pazienti con una storia di *Herpes simplex labialis* ricorrente, con almeno 4 episodi all'anno. La preparazione è stata applicata all'area affetta 4 volte/die per un massimo di 5 giorni. Il parametro principale valutato era costituito da un punteggio della sintomatologia (compreso fra 0 e 9) derivante dalla combinazione degli indici di valutazione della gravità dei disturbi riferiti, delle dimensioni dell'area affetta e del numero delle vesciche presenti il secondo giorno di terapia. Si è rilevata una differenza significativa ($p < 0,05$) nei punteggi del parametro target principale fra i gruppi trattati: verum $4,03 \pm 0,33$ (3,0); placebo $4,94 \pm 0,40$ (5,0)¹⁸.

Altre attività. Sono inoltre riportate proprietà antiossidanti e di scavenger dei radicali liberi per estratti acquosi di Melissa. Dato sperimentale fra l'altro confermato recentemente per un estratto alcolico di foglie di Melissa, estratto presente in un prodotto commerciale STW5 indicato per disturbi gastrointestinali ha infatti dimostrato una attività antinfiammatoria, antiossidante e di

colic. 93 breastfed colicky infants were enrolled, the diagnosis was made according to Wessel's criteria. After a 3 day observation period, the infants were randomly divided into two groups, one treated with phytotherapeutic agent (PA) and the other with placebo twice a day for 1 week. Crying time and side effects were recorded. 88 infants completed the trial: 41 in the PA group and 47 in the control. The daily average crying time for the PA was 201.2 min/day (SD 18.3) at the baseline and 76.9 min/day (SD 23.5) at the end of the study; for the placebo it was 198.7 min/day (SD 16.9) and 169.9 min/day (SD 23.1) ($p < 0.005$). Crying time reduction was observed in 85.4% subjects for the PA and in 48.9% subjects for the placebo ($p < 0.005$). No side effects were reported. The present study shows that colic in breastfed infant improves within 1 week of treatment with an extract based on *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis*." (Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. 2005. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res.*19(4):335-40).

¹⁶ **"Rosmarinic acid (RA), a naturally occurring extract from *Melissa officinalis*, inhibits several complement-dependent inflammatory processes and may have potential as a therapeutic agent for the control of complement activation in disease.** Rosmarinic acid has been reported to have effects on both the classical pathway C3-convertase and on the cobra venom factor-induced, alternative pathway convertase... **The results showed that RA inhibited lysis by the classical pathway more than by the alternative pathway.** This effect was dose-dependent with maximum inhibition of classical pathway lysis observed at 2.6 mmoles of RA... We conclude that the inhibitory effect of RA involves the C5 convertase. Such inhibition could be advantageous to the host in disorders where the terminal attack sequence plays a role in pathogenesis". (Peake PW, Pussell BA, Martyn P, Timmermans V, Charlesworth JA. *The inhibitory effect of rosmarinic acid on complement involves the C5 convertase. Int J Immunopharmacol* 1991; 13: 853-7).

¹⁷ ESCOP Monographs. *Melissae folium*. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition, Thieme, 2003.

¹⁸ Wolbling RH, Leonhardt K. Local therapy of herpes simplex with dried extract from *Melissa officinalis*. *Phytomedicine*. 1994;1:25-31.

scavenging dei radicali liberi *in vitro*¹⁹. Un altro estratto alcolico ricavato dalle foglie di Melissa è stato testato per l'attività antiulcerogena contro l'ulcera gastrica indotta da indometacina in un modello animale, che si è rivelata essere dose-dipendente in dosi orali di 2,5-10 mg/kg, associata ad un ridotto rilascio di acido, e un'aumentata secrezione di mucina e di prostaglandina E2 e a un calo nei leucotrieni. Gli effetti citoprotettivi dell'estratto possono in parte essere dovuti al suo contenuto in flavonoidi e alla sua attività di scavenging dei radicali liberi²⁰.

Tollerabilità. La *Melissa officinalis* è inclusa in un elenco di droghe riconosciute come sicure dalla severa U.S. Food & Drug Administration²¹. In Italia la *Melissa officinalis* è presente nella lista delle piante utilizzabili come ingrediente d'integratori alimentari da immettere in commercio con corretta procedura di notifica al Ministero della Salute. Inoltre alcuni AA. prospettarono una possibile attività ipotiroidea della Melissa²², anche se ad oggi è ancora materia di studio. Infine, la medicina tradizionale riporta un possibile effetto emmenagogo della droga: anche se non confermato da studi clinici controllati si consiglia tuttavia di utilizzare la Melissa con prudenza durante la gravidanza.

¹⁹ "A combination of ethanolic extracts from nine medicinal plants is successfully used in STW 5 (Iberogast((R))) for treatment of gastrointestinal disorders. To elucidate possible modes of action, the focus of this study is on antioxidant properties of the phytomedicine STW 5. In fact, functional gastrointestinal diseases, such as non-ulcer dyspepsia (NUD) and irritable bowel syndrome, are often initiated by or correlated to inflammatory processes, where oxidants such as reactive oxygen species (ROS) play a crucial role. Prominent *in vivo* sources of ROS generation are represented by the enzymes xanthine oxidase (XOD) or myeloperoxidase (MPO). Applying these enzymes in models *in vitro*, **we show that STW 5 and its components possess strong antioxidant activities**. Depending on the model investigated, even pro-oxidant activities of single components of STW 5 could be observed. Interestingly, these effects were absent in STW 5, indicating cooperation between the components. Moreover, if one of the component extracts of STW 5 is omitted, the antioxidant activity is reduced. Thus we conclude that all the single extracts combined in STW 5 are of importance for the therapeutic effect, working in concert. The component of STW 5 performing best *in vitro* differed with the model investigated, respectively, with ROS and ROS generators. In the XOD system, the extracts of lemon balm leaf and peppermint leaf showed the best antioxidant result, whereas concerning MPO driven chlorination reactions, bitter candy tuft extract was the most efficient antioxidant. Best protection against peroxynitrite induced oxidation of methionine like sulfur-compounds exhibited the STW 5 components lemon balm leaf, Matricaria flower and peppermint leaf." (Schempp H, Weiser D, Kelber O, Elstner EF. *Radical scavenging and anti-inflammatory properties of STW 5 (Iberogast) and its components. Phytomedicine. 2006; 13 Suppl 5:36-44*).

²⁰ Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Kenawy SA, Seif-El-Nasr M, Mahran LG, Kafafi YAH, Okpanyi SN. *Anti-ulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. Arzneim-Forsch/Drug Res 2001; 51:545-53*.

²¹ Anonymous. *Safe and unsafe herbs in herbal teas. Department of Health Education and welfare. Public Health Service. Food and Drug Administration, Washington DC, U.S.A. (1975)*.

²² "Aqueous extracts from plants such as *Lycopus virginicus*, *Melissa officinalis* (Lamiaceae) and *Lithospermum officinale* (Boraginaceae), containing various antithyroidal components, also inhibit both extrathyroidal enzymic T4-5'-deiodination to T3 and the T4-5'-deiodination. The effects were dose dependent and ultimately complete using rat liver microsomes as a source of the enzyme *in vitro*. The "specific inhibitory activity" of extracts depends on the plant species used and the extraction procedure applied. It can be increased by either extraction of freeze dried aqueous extracts and decreased by oxidation with KMnO4... The inhibition of both iodothyronine - 5' - and - 5 - deiodinase by this new class of iodine-free phenolic inhibitors - belonging to the cinnamic acid-flavonoid type - supports the hypothesis that in rat liver only a single enzyme catalyses both deiodination pathways and might be of pharmacological interest for the treatment of hyperthyroidism." (Aufmkolk M., Kohrle J., Gumbinger H., Winterhoff H., Hesch RD. *Antithyroidal effects of plant extracts: iodothyronine deiodinase of rat liver is inhibited by extracts and secondary metabolites of plants. Hormone and Metabolic Research 1984; 16: 188-92*).