

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

Lavandula angustifolia Miller ed olio essenziale

Relatore

Prof.ssa Federica Pollastro

Candidato

Maria Starace



Firmato digitalmente da Federica Pollastro
Data: 25.09.2026 12:09:26 CEST
Organizzazione: UNIVERSITA' DEGLI
STUDI DEL PIEMONTE
ORIENTALE/01943490027

Anno Accademico 2025/2026

Sessione Autunnale

“A mio nonno e al mio papà.

Spero siate orgogliosi di me”.

“Le piante più umili nascondono segreti sorprendenti”

Ameenah Gurib-Fakim

Indice

LISTA ABBREVIAZIONI.....	3
1. SOMMARIO.....	5
2. INTRODUZIONE.....	6
2.1 <i>DISTURBI DI ANSIA E DEPRESSIONE</i>	<i>6</i>
2.2 <i>CAMPO FITOTERAPICO.....</i>	<i>10</i>
2.3 <i>CENNI ED IMPIEGHI STORICI DELLA LAVANDA.....</i>	<i>13</i>
2.4 <i>PERCHE` COLTIVARE LA LAVANDA?</i>	<i>14</i>
3. FITOCHIMICA DEGLI OLI ESSENZIALI.....	18
3.1 <i>GLI OLI ESSENZIALI.....</i>	<i>18</i>
3.2 <i>COMPOSIZIONE CHIMICA.....</i>	<i>21</i>
3.3 <i>TECNICHE DI ESTRAZIONE.....</i>	<i>21</i>
3.4 <i>BIOSINTESI DEI PRINCIPI ATTIVI.....</i>	<i>28</i>
3.5 <i>OLIO ESSENZIALE DEL GENERE LAVANDULA DI COMPOSIZIONE MISTA.....</i>	<i>29</i>
4. ATTIVITA` BIOLOGICA DELL'OLIO ESSENZIALE DI LAVANDA.....	30
4.1 <i>I COMPONENTI CHIMICI ATTIVI.....</i>	<i>30</i>
5. ASPETTI FARMACOLOGICI.....	35
5.1 <i>SOMMINISTRAZIONE DI OLIO ESSENZIALE DI LAVANDA IN FORMAFARMACEUTICA DI CAPSULA GELATINOSA</i>	<i>39</i>
5.2 <i>SOMMINISTRAZIONE DI INFUSO ALLA LAVANDA</i>	<i>40</i>
5.3 <i>SOMMINISTRAZIONE DI SCIROPPO DI LAVANDA ANGUSTIFOLIA MILLER..</i>	<i>41</i>
5.4 <i>INALAZIONE DI LAVANDULA ANGUSTIFOLIA MILLER PER ALLEVIARE LA</i> <i>SINTOMATOLOGIA DI DEPRESSIONE POST-PARTUM.....</i>	<i>42</i>
6. CONCLUSIONI.....	44
7. BIBLIOGRAFIA.....	45
8. RINGRAZIAMENTI.....	52

Lista abbreviazioni

- ATP: *Adenosina trifosfato*
- BACE-1: *Beta-secretasi 1*
- CA: *Acido caffeico*
- CBT: *Terapia cognitivo comportamentale*
- DMAPP: *Dimetilallil pirofosfato*
- FPP: *Farnesil difosfato*
- GABA: *Acido gamma-aminobutirrico*
- GAD: *Disturbo ansioso generalizzato*
- GC: *Gascromatografia*
- GGPP: *Geranilgeranil pirofosfato*
- GPP: *Geranil difosfato*
- IPP: *Isopentenil pirofosfato*
- IPT: *Psicoterapia interpersonale*
- MAOI: *Inibitori delle monoamino ossidasi*
- M.G.: *Macerati Glicerinati*
- MS: *Spettrometria di massa*
- OE: *Olio essenziale*
- OEi: *Oli essenziali*
- OMS: *Organizzazione Mondiale della Sanità*
- ONU: *Organizzazione delle Nazioni Unite*

- RA: *Acido rosmarinico*
- Recettore NMDA: *Recettore dell'N-metil-D-aspartato*
- ROS: *Specie reattive dell'ossigeno*
- SERT: *Trasportatore della serotonina*
- SNC: *Sistema Nervoso Centrale*
- SNRI: *Inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina*
- SSRI: *Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina*
- TCA: *Antidepressivi triciclici*
- T.M.: *Tintura madre*
- 5-HT_{1A}: *Recettore della serotonina 1 A*
- 5-HT: *5-idrossitriptofano*

1. Sommario

La *Lavandula angustifolia* Miller è una pianta aromatica molto conosciuta i cui utilizzi sono molteplici: come cura personale, come utilizzo in cucina, come fragranza e come olio essenziale. Quest'ultimo derivato è soprattutto noto come responsabile delle proprietà benefiche legate all'aromaterapia, al trattamento della pelle ed anche di alcuni disturbi di tipo nervoso. In modo particolare l'olio essenziale di lavanda è da tempo considerato un aiuto contro uno dei disturbi tra i più diffusi al mondo: la depressione. Questo disturbo si presenta tipicamente come abbassamento dell'umore, difficoltà di pensiero, perdita di interesse e disturbi fisici quali mal di testa, sonno disturbato, perdita di energia e cambiamento del desiderio sessuale. I disturbi d'ansia sono un problema prevalente in età avanzata con un notevole impatto sulla qualità della vita. Sebbene gli attuali trattamenti farmacologici siano efficaci, tuttavia non sono privi di effetti collaterali, per cui c'è la necessità continua di cercare nuovi composti e strategie di trattamento che potrebbero migliorare o accompagnare le terapie convenzionali e la ricerca sui prodotti naturali è stata considerata un'opzione per lo sviluppo di fitofarmaci con meccanismi d'azione innovativi e/o con minori effetti collaterali. Questo lavoro di tesi prende in considerazione la *Lavandula angustifolia* Miller, evidenziando come questa pianta erbacea possa essere d'aiuto nel trattamento di stati di ansia lieve ed alcuni stati dolorosi come mal di testa e spasmi addominali.

2. INTRODUZIONE

2.1 Disturbi di ansia e depressione

Negli ultimi anni si sta verificando un notevole aumento dell'utilizzo di prodotti di origine naturale. Tale fenomeno sembra essere dovuto ad una maggiore compliance da parte del paziente legata allo stato di "naturale" contrapposto a "sintetico".

Contemporaneamente, i disturbi di ansia e depressione sono in continuo aumento nella popolazione mondiale, colpiscono maggiormente i Paesi sviluppati e in minor misura i Paesi in via di sviluppo. Essi hanno un'incidenza del 28,8% negli Stati Uniti d'America, del 14,5 % in Europa e del 20% in Australia, con un totale di 322 milioni di casi a livello mondiale dei quali 40 milioni solo in Europa (Craske et al., 2009).

La depressione è la quarta causa mondiale di disabilità intellettiva e colpisce maggiormente le donne rispetto agli uomini con diversi gradi di intensità fino ad arrivare ad una delle conseguenze più gravi consistente nel suicidio con un numero di casi annui di 800 mila (seconda causa di morte tra i giovani di età compresa tra i 15 e i 29 anni). La depressione è diversa dalle normali fluttuazioni dell'umore e dalle risposte emotive di breve durata alle sfide della vita quotidiana soprattutto se di lunga durata e di intensità moderata o grave, può diventare una grave condizione di salute facendo soffrire acutamente la persona colpita e influenzare in modo negativo il lavoro, la scuola, la famiglia e la sfera sociale.

Sebbene siano noti trattamenti efficaci per i disturbi mentali, il 76%-85% delle persone nei Paesi a basso e medio reddito non riceve alcun trattamento e questo potrebbe essere uno spazio d'interesse per le terapie non farmacologiche o complementari. Gli ostacoli ad un'assistenza efficace includono la mancanza di risorse, la mancanza di operatori sanitari qualificati e la discriminazione a livello sociale associato ai disturbi mentali (Cox et al., 2016).

Un ulteriore problema che si verifica in tutti i Paesi indipendentemente dai livelli di reddito è dovuto all'errata diagnosi: la depressione non è riconosciuta mentre ad altre persone vengono prescritti inutilmente antidepressivi. Questo disturbo psicologico può essere classificato in base al numero e alla gravità dei sintomi: un episodio depressivo può essere lieve, moderato o grave, con o senza episodi maniacali, cronici, con ricadute soprattutto se non trattato. Un individuo con un lieve episodio depressivo avrà qualche difficoltà a continuare il lavoro ordinario e le attività sociali, ma probabilmente non eliminerà completamente la socialità. Durante un grave episodio depressivo, è improbabile che il malato possa continuare con le attività sociali, lavorative o domestiche, se non in misura limitata. La persona sperimenta umore depresso, perdita di interesse ed energia ridotta che porta ad una diminuzione dell'attività per almeno due settimane. Molte persone con depressione soffrono anche di sintomi di ansia, disturbi del sonno e dell'appetito e possono provare sensi di colpa, scarsa autostima e scarsa concentrazione. Il disturbo affettivo di tipo bipolare consiste invece in episodi maniacali caratterizzati da umore elevato o irritabile, attività eccessiva, autostima elevata e un ridotto bisogno di dormire alternato ad episodi depressivi separati da periodi di normale umore. Le attuali indicazioni terapeutiche comprendono trattamenti psicologici come la terapia cognitivo comportamentale (CBT) e la psicoterapia interpersonale (IPT) o farmaci antidepressivi come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli antidepressivi triciclici (TCA). Una problematica da non sottovalutare è rappresentata dai possibili effetti avversi associati ai farmaci antidepressivi; andrebbe per questo considerato l'utilizzo concomitante di interventi psicologici che possano essere d'aiuto e limitare o ridurre l'assunzione di farmaci (Nuss Philippe, 2015). I trattamenti psicosociali sono particolarmente indicati per la depressione lieve. Gli antidepressivi possono essere una forma efficace di trattamento per la depressione moderata-grave, ma non dovrebbero essere la prima linea di trattamento per i casi di depressione lieve. Non dovrebbero essere usati per la cura della depressione nei bambini e non dovrebbero essere la prima linea di trattamento neppure negli adolescenti, per i quali sarebbe consigliabile un approccio più blando che potrebbe essere costituito da rimedi vegetali.

L'OMS ha sviluppato brevi manuali di intervento psicologico per la depressione. Un esempio è Problem Management Plus, che descrive l'uso dell'attivazione comportamentale, l'allenamento al rilassamento, il trattamento per la risoluzione dei problemi e il rafforzamento del supporto sociale. Inoltre, il manuale Terapia interpersonale di gruppo (IPT) per la

depressione descrive il trattamento di gruppo della depressione; infine, Thinking Healthy si occupa della terapia cognitivo-comportamentale per la depressione perinatale. Una caratteristica dei disturbi di tipo depressivo è che spesso sono associati a fenomeni di ansia che, se non controllata, può diventare debilitante e interferire con la quotidianità degli individui colpiti. L'età media d'insorgenza del disturbo ansioso generalizzato (GAD) è di 35 anni e vede il sesso femminile maggiormente colpito. Esso si presenta sotto forma di irrequietezza, tensione muscolare, disturbi del sonno, irritabilità, disturbi gastrointestinali, disturbi dell'umore, paura, incertezza con preoccupazione che determina un senso di apprensione. Un'ipotesi della fisiopatologia dell'ansia è legata all'aumento dell'afflusso di calcio intracellulare, principalmente attraverso i canali del calcio voltaggio-dipendenti pre-sinaptici, questo determina un aumento del rilascio di neurotrasmettitori (Nuss Philippe, 2015; Ploghaus et al., 2001).

Le terapie e i rimedi complementari all'ansia ricadono principalmente in 4 tipologie:

- terapia farmacologica con l'utilizzo di benzodiazepine, SSRI: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina; paroxetina, sertralina; SNRI, venlafaxina, duloxetina;
- utilizzo di fitoterapici come estratti di *Valeriana officinalis*, *Hypericum perforatum*, *Matricaria chamomilla*, *Ginko biloba*, *Melissa officinalis*, *Passiflora incarnata*, *Scutellaria lateriflora*, *Withania somnifera*, *Bacopa monnieri*, *Eschscholzia californica*;
- psicoterapia;
- medicina complementare, esercizio fisico o training autogeno.

Inoltre per i disturbi del sonno si ricorre solitamente ad integratori contenenti melatonina o sali di magnesio. Occorre tenere in considerazione la problematica nelle forme d'ansia subclinica, dove i pazienti sono reticenti ad assumere farmaci come benzodiazepine ed antidepressivi per un pregiudizio sociale dovuto all'assunzione di queste classi di farmaci oltre che alle possibili reazioni avverse e alla compliance. I farmaci di sintesi possono agire a diversi livelli della sinapsi neuronale, ad esempio i farmaci SSRI bloccano il trasportatore della serotonina a

9

2.2 Campo fitoterapico

Per quanto riguarda le ricerche e l'applicazione in campo fitoterapico, numerose sono le droghe utilizzate; di seguito ne verranno trattate alcune.

***Matricaria chamomilla* L.**

La *Matricaria chamomilla* L. (Fig. 1) gode di un lungo utilizzo in medicina tradizionale grazie alle sue proprietà digestive e rilassanti della muscolatura liscia gastrointestinale dovute alla presenza del terpenoide matricarina. Vari studi associano a questa pianta anche proprietà sedative calmanti le quali sarebbero date dal flavonoide apigenina, il quale però agirebbe con un meccanismo non legato all'interazione con il recettore GABA-A ma su altri tipi di neurotrasmissione (Maleci et al., 2014).



Figura 1: *Matricaria chamomilla* L.

***Valeriana officinalis* L.**

L'effetto della *Valeriana officinalis* L. (Fig. 2) è svolto grazie agli esteri dell'acido valerianico, acido valerianico, cariofillene, terpinolene, valerenolo, valerenale e composti terpenici, alcaloidi come valerina, actinidina, catinina e alfa-pirrilchetone e dei flavonoidi linarina, 6-metilapigenina ed esperidina. Il meccanismo d'azione dei suoi costituenti è



Figura 2: *Valeriana officinalis* L.

dovuto agli esteri degli acidi valerianici e agli iridoidi, i quali inibiscono l'enzima acido gamma-aminobutirrico transaminasi, preposto alla degradazione metabolica del neurotrasmettitore gamma-aminobutirrato (GABA). Il GABA è un mediatore chimico, è associato a fenomeni neuronali di tipo inibitorio ed è responsabile anche dell'induzione del sonno nell'uomo (Foddai et al., 1997).

***Lavandula angustifolia* Miller**

La lavanda (Fig. 3) è una pianta erbacea il cui olio essenziale è comunemente utilizzato in aromaterapia come trattamento complementare per ridurre l'ansia ed alcuni stati dolorosi. Il nome scientifico è *Lavandula angustifolia* Miller, nota anche con il nome di *Lavandula vera* o *Lavandula officinalis*, si presenta sotto forma di arbusto suffruticoso perenne sempreverde appartenente alla famiglia delle Lamiaceae. Ne esistono circa 250 generi e quasi 7000 specie, viene usata sia come pianta aromatica che come pianta ornamentale grazie alla sua colorazione.



Figura 3: *Lavandula angustifolia* Miller

La *L. angustifolia* è una pianta alta dai 30-100 centimetri, originaria delle regioni mediterranee, dove cresce spontanea fino ad 800 metri s.l.m. I principali paesi di crescita sono Bulgaria, Francia, Marocco, Ungheria, Italia, Russia, Spagna, Romania, Ucraina, Turchia. Cresce in terreni calcarei, aridi e sassosi, molto soleggiati, viene ampiamente coltivata in tutto il mondo purché sia in posizione soleggiata ed i terreni siano molto ben drenati. È una pianta resistente alle temperature invernali fino a -15°C. Ha fusti legnosi eretti che si dipartono dalla base ed un aspetto cespuglioso e compatto. La parte aerea del fusto è legnosa alla base in quanto questi sono rami adulti e formano un cespuglio; la porzione terminale è formata dai rami giovani i quali sono erbacei e di sezione quadrangolare dove all'estremità sono presenti le infiorescenze. L'uso principale della *L. angustifolia* è l'estrazione dell'olio essenziale isolato dalla parte aerea nel tempo balsamico ovvero all'inizio della fioritura che cade tra giugno e luglio; viene distillata allo stato fresco. La resa dell'olio essenziale si aggira tra lo 0,6-1%. Una resa molto maggiore si ottiene dall'ibrido della *Lavandula x intermedia* chiamato "lavandino" il quale presenta una resa fino al 4% ma con una minor qualità dell'olio essenziale. Il lavandino presenta un maggior sviluppo vegetativo con gli steli che portano le infiorescenze molto più lunghi. A differenza di *L. angustifolia* dove abbiamo un'unica infiorescenza, nell'ibrido sono presenti infiorescenze secondarie, due o più, poste lateralmente allo stelo principale. Gli ibridi non presentano il seme ed il polline è sterile. Le varietà ibride presentano vantaggi, tra i quali possiamo annoverare: resistenza a malattie, minori problematiche di coltivazione e migliore resa di OE (Bruni, 1999; Lodi, 2001). Il caratteristico profumo di lavanda è dato dai componenti del suo

olio essenziale che vengono prodotti da ghiandole localizzate in tutte le parti verdi della pianta (fiori, foglie e gambi) ma trovano la massima concentrazione nei fiori. Gli oli essenziali sono ottenuti facilmente per distillazione in corrente di vapore in quanto il vapore acqueo rompe le ghiandole liberandone le componenti quali acetato di linalile, linalolo, cineolo, limonene, pinene e geraniolo.

L. angustifolia e le sue cultivars destano interesse per le svariate proprietà:

- antispastiche,
- antinfiammatorie,
- antimicrobiche,
- antidepressive ed ansiolitiche.

L'olio essenziale non ha una funzione ben definita all'interno della pianta: si pensa alla difesa nei confronti di predatori o di malattie fungine oltre che per attrarre animali per l'impollinazione. Esistono svariate specie di lavanda che si differenziano per la forma delle foglie, colore e per l'altezza delle spighe le quali portano i fiori. In maniera spontanea si sono sviluppati anche numerosi ibridi ovvero generati dallo stesso genere ma da due specie diverse, come ad esempio *Lavandula angustifolia* e *Lavandula latifolia* che, hanno originato *L. x intermedia*. Sono presenti anche diverse cultivars che sono il risultato di un lavoro di selezione da parte dell'uomo per produrre una pianta con caratteristiche precise. La lavanda è presente in tutto il mondo, ma è tipica dell'area mediterranea: noti sono infatti i campi di lavanda della Provenza, ed in particolare nella città di Grasse dove si sono sviluppate numerose aziende per la distillazione in corrente di vapore degli oli essenziali e della produzione di profumi e saponi (Campagna, 2016).

L'olio essenziale di lavanda trova particolare applicazione in aromaterapia e nella medicina tradizionale come antibatterico cicatrizzante da applicare sulle ustioni e per i suoi effetti sedativi e anti-spasmodici. Il nome "lavanda" deriva dal latino "lavare" per alludere al fatto che queste specie erano molto utilizzate nell'antichità (soprattutto nel Medioevo) per detergere il corpo. Mentre per quanto riguarda il termine "angustifolia" esso fa riferimento alle foglie strette di questa specie. Il nome scientifico è stato definito per la prima volta dal botanico scozzese Philip Miller. L'olio essenziale di lavanda trovò ampio spazio nelle pratiche cosmetiche fino ai giorni nostri tanto da ottenere ad oggi, sinteticamente alcuni componenti

caratterizzanti la fragranza naturale. Tale prodotto di distillazione può anche essere “rettificato” e cioè essere sottoposto ad un processo di distillazione frazionata a temperatura controllata che permette la suddivisione dell’olio stesso in diverse frazioni. La distillazione frazionata può essere anche svolta a pressione ridotta così da limitare la decomposizione operata dalla elevata temperatura sui composti naturali che potrebbero generare artefatti di fragranza poco piacevole. Le aziende profumiere utilizzano la tecnica della rettificazione per creare aromi e fragranze con note caratteristiche anche diverse dall’originale (Valussi, 2013).

2.3 Cenni ed impieghi storici della lavanda

La lavanda viene impiegata da secoli per uso medicinale, per la cura del corpo, degli ambienti domestici ed anche ornamentale (Bosso, 2015). L’utilizzo della lavanda sembra fosse già noto agli Egizi, i quali la utilizzavano in forma di oleolito nell’opera di mummificazione e nei trattamenti di bellezza, ma la sua prima descrizione risale ai testi romani “De Materia Medica” (I secolo d.C.). Il medico militare Dioscoride descrive le tre specie di lavanda allora diffuse, affermando che la lavanda ed in particolare la varietà *L. stoechas* è stata portata nel sud della Francia da coloni greci circa 500 anni prima della nascita di Cristo. Dioscoride consigliava l’utilizzo sotto forma di infuso per fronteggiare malattie toraciche e come lassativo. Si ritiene che il nome di “Lavandula” abbia origine solo in età medievale, prima la si indicava con il nome di spiga o nardo. Intorno al 1500, Hyeronimus Bock, botanico e medico tedesco, scrisse: “Il nuovo erbario delle piante che crescono in Germania” e Linneo il giovane dedicò una monografia al genere Lavandula. Entrambi sostenevano che il termine Lavandula derivasse dal verbo lavare in riferimento all’abitudine di aggiungere i fiori all’acqua del bagno, quindi usata per l’igiene del corpo, utilizzo testimoniato dalle levatrici per lavare il neonato e la madre dopo il parto al fine di prevenire infezioni, in quanto si supponeva un suo effetto antisettico e battericida oltre all’effetto calmante. I fumenti di lavanda trovarono impiego come disinfettante durante le epidemie di peste; inoltre, durante il periodo elisabettiano veniva utilizzata come infuso oltre ad essere trasformata in confettura. La distillazione degli oli essenziali ebbe inizio solo nel rinascimento con il conseguente utilizzo nell’azienda profumiera. L’utilizzo dell’olio essenziale in ambito medico trova la sua origine grazie al chimico francese Rene-Maurice Gattefossé, il quale definì l’aromaterapia nel 1928 dopo essersi curato casualmente una bruciatura alla mano, immergendola in un recipiente contenente olio essenziale puro di lavanda. Gattefossé notò la guarigione rapida e completa

dell'ustione senza il formarsi di infezioni. Grazie a questa fortunosa casualità diede vita allo studio e all'utilizzo in ambito medico degli oli essenziali (Lis-Balchin, 2002; Lucheroni, 2010). La Seconda Guerra Mondiale vide lo sviluppo e l'affermazione nella società moderna delle sostanze aromatiche, grazie al chirurgo francese Jean Valnet (1920-1995), il quale mescolava gli oli essenziali per curare ferite, bruciature e successivamente, ne estese l'uso al trattamento di disturbi psichici.

2.4 Perché coltivare la lavanda?

La lavanda cresce in tutta Italia, in particolare sul versante tirrenico, lungo tutta la zona collinare adiacente agli Appennini ad altitudini comprese tra 600 e 1200 m sul livello del mare. La richiesta di lavanda da parte dell'industria farmaceutica, alimentare, liquoristica, erboristica e cosmetica è in continuo aumento in tutto il mondo, testimoniato anche dall'aumentata produzione del 50% da parte di molte aziende agricole italiane tra il 2023 e il 2024 (Fonte Eurostat, Censimenti dell'Agricoltura 2024). Tuttavia l'Italia importa ancora il 70% del fabbisogno nazionale di piante officinali. Risulta evidente che esista la possibilità di rispondere a questa domanda, che è più remunerativa di quelle tradizionali. L'habitat adatto alla lavanda è molto vario proprio grazie della sua resistenza anche in condizioni climatiche avverse, si tratta di una pianta rustica e cresce spontaneamente in particolare in collina, dove i terreni sono aridi e sassosi.

La lavanda è una pianta suffrutescente sempreverde della famiglia delle Lamiaceae. Si sviluppa in forma di arbusto, non raggiunge grandi dimensioni (in genere arriva ad una altezza massima di mezzo metro) ma tende a svilupparsi molto in larghezza, infatti la sua ramificazione la rende una pianta molto folta partendo già dal livello del terreno. Le sue foglie sono posizionate rispetto allo stelo in maniera opposta le une alle altre e sono di forma acuta; mentre alla base dell'arbusto sono molto fitte e disposte in maniera lineare verso la punta dei rami. Le spighe della lavanda hanno la caratteristica forma pedunculata mentre i frutti si trovano all'interno del calice persistente. Il colore del fiore varia dal bianco bluastrò al blu intenso. La coltivazione a livello industriale può arrivare a coprire aree piuttosto vaste, anche pianeggianti (Upson e Andrews, 2004).

Tecnica di coltivazione

La tecnica tradizionale utilizzata per propagare sia la lavanda clonale sia il lavandino è la talea.

Le talee possono essere:

- legnose o semi-legnose,
- erbacea: questa tecnica è stata utilizzata dagli anni 1965-1970 nelle serre, ma ha visto poco sviluppo in campo a causa dei costi più elevati rispetto alle talee legnose.

La talea legnosa, per la sua semplicità di esecuzione, è l'unica di interesse per i coltivatori di lavanda. Il periodo ottimale di esecuzione della talea legnosa è fine inverno (febbraio o marzo), prima della ripresa vegetativa. In attesa di essere messe a dimora, le talee possono essere conservate in un luogo fresco, in botti o in celle frigorifere. Le talee devono essere impiantate in un terreno irrigabile, ricco e ben arato. È necessario eliminare i fiori alle piantine sia per pareggiare la crescita sia per evitare che le piantine sprechino troppa energia per la fioritura. Dalla fine dell'autunno all'inizio della primavera le giovani piante ben radicate, devono essere prelevate con cura per evitare danni all'apparato radicale (Voltolina, 2017).

Terreno ideale

La lavanda e il lavandino tollerano poco i terreni argillosi acidi, umidi e soggetti a ristagno idrico, invece preferiscono terreni asciutti, leggeri, a reazione alcalina e /o calcarei. Per una buona resa in olio essenziale e un'ottimale composizione di quest'ultimo le piante richiedono un'abbondante illuminazione, quindi sono da preferire i terreni esposti a sud.

Tipologie di piantagioni

Esistono due tipi di forme di allevamento con cui costituire l'impianto:

1- Squadrato

Adatto alla raccolta manuale,

Densità della lavanda: 10000 piante ad ettaro,

Poco usato come sistema dopo l'avvento della raccolta meccanica.

2- Lineare

Adatto alla raccolta meccanica,

Densità della lavanda: da 12 a 15000 piante ad ettaro.

Concimazione

La concimazione deve essere fatta in funzione delle asportazioni della coltura, tenendo in considerazione il contenuto di elementi presenti nel terreno, per questo risulta fondamentale fare le analisi fisico-chimiche del terreno. È buona pratica fare le rotazioni colturali prima di reimpiantare la lavanda, una buona rotazione colturale è leguminosa-leguminosa-cereale-impianto lavanda.

Difesa

La lotta contro le erbe infestanti è essenziale per evitare la competizione per l'acqua a disposizione, inoltre la crescita delle malerbe è dannosa per un buon sviluppo delle piante e può influenzare gravemente la qualità olfattiva degli oli essenziali. La tendenza è quella di lavorare il terreno vicino alle piante con una zappatrice. Spesso è necessario, soprattutto per le giovani piantagioni, anche la zappatura a mano. Si può quindi ricorrere prevalentemente a buone prassi agronomiche ed evitare la somministrazione di diserbi chimici. Tra gli insetti particolarmente dannosi si cita la Cecidomia, un insetto Dittero. Questo è un parassita sempre presente e abbondante, può causare seri danni. L'adulto è grande 2 millimetri e depone a lungo le uova alla base del gambo. Le larve, rosa salmone, nascono tra marzo e giugno sotto la corteccia e possono causare la necrosi alla base dei rami; le larve svernano sotto forma di pupa nel terreno.

Raccolta

La raccolta della lavanda avviene in estate (luglio-agosto) in quanto il caldo favorisce l'aumento di olio essenziale nelle cellule del fiore e delle ghiandole secretorie. La raccolta meccanizzata viene effettuata con apposite mietitrici. Generalmente si raccolgono tutte le sommità dotate di fiori che di norma vengono utilizzate dopo un procedimento di essiccazione, da effettuare in un luogo chiuso, fresco, ombreggiato e molto ventilato per favorire un procedimento rapido che porti risultati ottimali. Se l'essiccazione viene eseguita a regola d'arte le spighe floreali avranno la capacità di mantenere molto a lungo il proprio odore. Da un ettaro di appezzamento di lavanda in piena produzione si possono ottenere 15 kg di olio essenziale (Lodi, 2001; Maleci et al., 2014)

Utilizzi

I fiori di lavanda vengono quindi utilizzati per confezionare dei sacchetti profumati (piuttosto piccoli) da inserire nella biancheria, possono essere realizzati con sacchetti di carta o tela, oppure si possono realizzare delle composizioni da inserire in piccoli vasi di vetro dove si potrà unire l'elegante profumo della lavanda alla bellezza per il suo colore violetto molto caratteristico (Bosso, 2015). Un'altra lavorazione a cui può essere sottoposta la lavanda è quella della distillazione a vapore per ottenere l'olio essenziale utilizzando i fiori appena colti, se ne ottiene un liquido giallo, dal sapore amaro e dalla profumazione particolarmente intensa (Sell, 2016).

3. Fitochimica degli oli essenziali

La fitochimica è una parte della chimica organica che si occupa dell'isolamento, studio, analisi, purificazione e caratterizzazione della struttura chimica dei composti naturali presenti all'interno delle piante. Negli ultimi anni questa disciplina è stata oggetto di un'importante attività di ricerca, infatti le sostanze di origine naturale, in particolare i metaboliti secondari, svolgono un ruolo fondamentale sia nella ricerca come sonde molecolari che nello sviluppo di nuovi farmaci. Le piante sono organismi stanziali in grado di adattarsi ad ambienti diversi spesso modulando la biosintesi di quei composti, definiti come metaboliti secondari, che non sono essenziali alla vita ma ne migliorano la sopravvivenza. È proprio verso questi metaboliti che la fitochimica e la stessa farmacologia pongono attenzione: quei composti naturali presenti in piccola concentrazione ma che sono biosintetizzati all'interno di un organismo vivente e “plasmati” da enzimi specifici per agire su target recettoriali. Non è da sottovalutare inoltre che le piante hanno un ruolo importante nella nostra dieta e che il confine tra un medicinale ed un alimento non è sempre delineato (Firenzuoli, 2009).

3.1 Gli oli essenziali

Gli oli essenziali (OEi) sono complesse miscele di numerose sostanze organiche oleose, volatili e odorose di varia natura chimica, elaborate da piante o alberi aromatici. Gli OEi si presentano generalmente come dei liquidi a temperatura ambiente, incolori o di colore giallo. In alcune situazioni possono assumere colore blu o verde-blu per la presenza di composti azulenici. Esposti all'aria si ossidano, tendono quindi a scurire e resinificandosi, lasciano precipitare sostanze solide. Gli OEi sono insolubili in acqua ma solubili in alcol, etere e solventi organici. Nonostante il loro alto punto di ebollizione (150-300°C), grazie alla loro volatilità, sono facilmente trascinabili dal vapore acqueo attraverso la distillazione in corrente di vapore (Camporese, 1998). Tutte le piante possiedono principalmente la capacità di produrre composti volatili, molto spesso però, solo in tracce. Le cosiddette “piante da OE” sono in grado di secernere e accumulare composti volatili in strutture anatomiche specializzate che portano a concentrazioni elevate di olio essenziale nella pianta. Fra le più importanti strutture secernenti si possono ricordare quelle esterne presenti sull'epidermide (tricomi o peli) e quelle interne presenti invece nei parenchimi, ma anche in altri tessuti (tasche e canali). Per le prime è necessario ricordare che anche le piante sono provviste di un sistema tegumentale

costituito da tessuti che rivestono l'intera superficie esterna della pianta che serve per proteggerla. I tessuti che rivestono la pianta si dividono a seconda che la parte da proteggere sia quella aerea o la radice. Epidermide e sughero appartengono ai primi, mentre rizoderma, esoderma ed endoderma ai secondi. I peli o tricomi sono cellule dell'epidermide della pianta che si allungano verso l'esterno formando appendici che la ricoprono per intero. Essi si dividono in due categorie: troviamo infatti quelli di rivestimento e quelli ghiandolari. I primi sono costituiti da cellule morte che essendo ripiene di aria appaiono traslucide - bianche. La loro funzione è quella di protezione: possono infatti difendere la pianta dalla luce troppo intensa (riflettono cioè parte della radiazione luminosa), dagli animali, dal freddo o dall'eccessivo riscaldamento regolando la traspirazione. Proprio per questa loro ultima funzione sono molto abbondanti sull'epidermide inferiore della foglia perché qui è abbondante il numero di stomi (strutture che favoriscono l'ingresso dell'aria e delle goccioline d'acqua). I secondi, ovvero i peli ghiandolari detti anche secretori, sono presenti sulle epidermidi e sui fusti erbacei. In alcune famiglie come quella delle Lamiaceae sono abbondanti e svolgono una particolare funzione. La loro funzione, infatti, è quella di raccogliere un tipo particolare di secrezione ovvero l'OE. Sono strutture che, munite di peduncolo che può essere mono- o pluricellulare e che termina con una dilatazione a forma di sfera, raccolgono l'olio. Tra i tricomi ghiandolari più caratteristici si hanno i peli peltati e i peli capitati a stipite più o meno lunghi. In generale la o le cellule secernenti l'OE hanno uno spazio definito da una cuticola molto fine nel quale riversare l'OE stesso. Quindi quando l'OE attraversa la membrana delle cellule che lo producono, questo si riversa in tale spazio e più olio essenziale è prodotto più la cuticola si solleverà. La cuticola, essendo decisamente sottile, può rompersi facilmente per esempio per semplice sfregamento o per dilatazione del contenuto liberando così l'olio. I peli di tipo capitato, a differenza dei peltati, secernono sostanze anche di natura glucidica. Le tasche e i canali secretori invece sono strutture interne presenti soprattutto in foglie e bucce di alcuni frutti. Possono avere forma rotondeggiante (tasche) o allungata (canali) e possono essere di origine schizogena o lisigena. Quelle di natura schizogena si formano grazie allo scostamento cellulare formando lo spazio che definito dalle cellule stesse, verrà riempito del secreto, ovvero una resina. Quelle di natura lisigena si formano a seguito della lisi della cellula che riversa così l'olio essenziale nello spazio che si viene a formare. Sono tipiche degli agrumi e dell'eucalipto. Ad oggi non è chiaro quale sia la funzione degli OEi nella vita delle piante. Secondo Charabot, essi si formano come risultato di processi patologici oppure come sottoprodotti del loro metabolismo (Charabot et al., 2021). All'avanzare dell'invecchiamento

della pianta, gli oli essenziali migrano in altri tessuti e specialmente nelle sommità fiorite nei quali possono modificarsi per ossidazione, esterificazione, ecc. Le secrezioni prodotte dalla pianta stessa possono essere potenzialmente tossiche e quindi potrebbero andare a compromettere le normali funzioni vitali della cellula vegetale ed è per questo che nasce il bisogno da parte della pianta di allontanare queste sostanze dal citoplasma. Gli eventi di allontanamento e di accumulo sono correlati fra di loro: infatti da un lato l'allontanamento protegge la cellula, dall'altro l'accumulo è importante per assicurare che la pianta abbia dei quantitativi sufficienti di metaboliti affinché questi svolgano poi la loro funzione. Gli OEi, una volta separati dalla loro matrice vegetale, devono essere conservati in recipienti ben chiusi per evitare fenomeni di ossidazione e resinificazione, inoltre il contenitore deve essere di vetro scuro inerte per impedire che la luce catalizzi possibili reazioni chimiche indesiderate. La temperatura alla quale gli oli essenziali devono essere conservati è compresa tra i 5 e i 15°C. Gli OEi possono essere somministrati per via orale, generalmente vengono prodotte soluzioni alcoliche, o per via esterna in particolare le formulazioni sono indicate per suffumigi, inalazioni, creme, gel (Sell, 2016).

3.2 Composizione chimica

Il metodo analitico più utilizzato per valutare la composizione chimica di un olio essenziale è la gascromatografia (GC) e questa spesso viene accoppiata alla spettrometria di massa (GC/MS) per aumentare la precisione, sensibilità e specificità. A causa dell'elevato costo delle analisi gascromatografiche, la maggior parte delle aziende dispone di un solo spettro di riferimento per ogni specie botanica che ovviamente risulta insufficiente per garantire la qualità chimica e terapeutica del lotto di OE. Gli OEi hanno una notevole variabilità nella composizione chimica sia da un punto di vista qualitativo che quantitativo. Le differenze chimiche dipendono dalla specie botanica e dall'eventuale varietà, dalla zona geografica di origine (clima e terreno di crescita) e dalla parte della pianta da cui viene estratto l'OE. Entrano in gioco anche altri fattori che possono modificare la composizione qualitativa dell'OE come il periodo di raccolta (tempo balsamico), la crescita spontanea o in coltivazioni, l'impiego di fertilizzanti e/o erbicidi, il metodo di estrazione e la modalità di conservazione. La variabilità dell'attività farmacologica di un OE è strettamente dipendente dal contenuto chimico ed è perciò indispensabile disporre per ogni lotto una titolazione mediante gascromatogramma che ne attesti la composizione chimica. Parlare di un OE in generale come ad esempio "OE di lavanda" non ha alcun significato terapeutico e può portare a possibili adulterazioni o frodi (Bruni, 1999).

3.3 Tecniche di estrazione

Esistono diversi metodi di ottenimento di oli essenziali che variano in base a due fattori: il tipo di composizione fitochimica e il tipo di pianta che li contiene. I principali metodi estrattivi si dividono in:

- meccanici (per pressione o spremitura)
- chimico-fisici (estrazione con grassi o solventi volatili e distillazione)

I metodi meccanici sono tipici soprattutto degli agrumi e si realizzano o spremendo a mano la scorza dei frutti o usando macchine che la comprimono. Nel primo caso viene usata una spugna che, durante la fase di spremitura, si riempie di sostanze aromatiche. Si può poi

strizzare la spugna per raccogliere la miscela oleosa in recipienti. Nel secondo caso, vengono impiegate macchine che o comprimono la scorza o forano le tasche schizogene contenenti i composti odorosi, in quanto vengono usate macchine munite di punte. In ogni modo, gli oli essenziali sono raccolti in recipienti.

La distillazione è la tecnica attualmente utilizzata per l'estrazione dell'olio essenziale di lavanda; il solvente che viene utilizzato è l'acqua. La droga scelta è composta dalle sommità fiorite, che vengono falciate al tempo balsamico che in Italia si verifica in estate solitamente nel periodo tra giugno e luglio. Il distillatore (Fig. 4) è formato da una caldaia detta alambicco dalle dimensioni variabili (da 10 a 3000 litri), composto da materiale metallico inerte (per lo più acciaio o rame) con una buona conducibilità del calore. Nel distillatore inizialmente viene inserita l'acqua, in seguito viene messa una rete metallica sulla quale andrà posizionata la droga, la rete ha il compito di tenere la droga sollevata dall'acqua ed è forata in quanto permette il passaggio del vapore acqueo che sale verso l'alto. Il distillatore presenta un coperchio a tenuta sulla sommità del recipiente ed è posto su una fonte di calore che può essere elettrica o a gas in modo che il calore scaldi l'acqua portandola allo stato gassoso. Il vapore che si viene a creare dal riscaldamento dell'acqua rompe le vescicole presenti nei fiori di lavanda contenenti l'olio essenziale, le trascina al di fuori della droga e infine si condenserà in un refrigerante esterno separandosi dalle molecole di olio essenziale e formando una soluzione bifasica con la parte superiore composta dall'olio essenziale con densità minore rispetto all'altra componente che è l'acqua posta inferiormente. Questa tecnica permette di ottenere oli essenziali ad una temperatura coincidente all'ebollizione dell'acqua e preservando così molecole che possono essere termolabili a temperature più alte. La diversa densità dell'acqua permette una facile separazione una volta finita la distillazione; l'acqua separata dall'olio essenziale presenta comunque un'aromaticità dovuta a componenti leggermente solubili in acqua. Il prodotto ottenuto dalla distillazione solitamente ha una resa che non supera l'1,5% mentre esistono cultivars di lavandino, che presentano una resa di olio essenziale doppia rispetto alla *Lavandula angustifolia* ma di minore qualità. C'è una notevole variabilità tra specie

diverse di lavanda ed una notevole variabilità di resa e di composizione anche tra lavanda cresciute in luoghi e quindi in condizioni diverse (Campagna, 2016).



Figura 4: Esempio di distillatore con refrigerante di Clevenger

Enfleurage

Un altro metodo di estrazione delle sostanze aromatiche dalla lavanda il quale trovava ampio impiego prima della scoperta del metodo della distillazione in corrente di vapore, e che si ritiene fosse già utilizzato dagli Egizi ora praticamente in disuso è l'enfleurage. Si tratta di una tecnica per l'ottenimento di essenze e cioè estratti idrocarburici. A tale scopo i fiori venivano stesi sul grasso solido, spesso di origine animale come quello di bue o maiale; ora vengono sfruttati grassi vegetali o ad esempio il burro di karité. Questa tecnica è in disuso per l'elevato costo e per i tempi prolungati, oltre che per la bassissima resa. L'enfleurage consiste nello spalmare il grasso su due telai formati da una lastra di vetro inserita in una cornice di legno. La droga utilizzata è formata dai petali dei fiori o bulbi e tuberi raccolti nel periodo balsamico, vengono poi disposti in uno strato sottile al di sopra del grasso. I telai vengono poi sovrapposti l'uno sopra l'altro e lasciati riposare per alcuni giorni. Successivamente i petali vengono rimossi scrupolosamente e sostituiti con altri nuovi appena raccolti. La sostituzione dei petali viene ripetuta più volte ogni 48-72 ore fino alla saturazione del solvente che può avvenire anche dopo 40 cicli. Terminato l'enfleurage il grasso viene raschiato dai telai e quello che si ottiene è la cosiddetta pommade ossia una pomata profumata ricca di essenza floreale. Il prodotto ottenuto dell'enfleurage sarà tanto pregiato quante più volte è stato ripetuto il trattamento di sostituzione dei fiori, in modo da rendere completamente saturo il grasso impiegato. La pommade può essere utilizzata tale e quale come essenza solida oppure può essere "lavata" con determinati solventi (come l'alcol etilico) ottenendo un olio profumato dal quale, dopo opportuna filtratura, si ottiene l'Assoluta, ossia l'essenza floreale pura (Bruni, 1999)

Tintura e tintura madre di lavanda

Un'altra tecnica di utilizzo della droga molto meno diffusa è la tintura madre: essa prevede di macerare a temperatura ambiente in soluzione idroalcolica le sommità fiorite fresche. Il rapporto tra droga, in questo caso fiori freschi di lavanda e alcool, deve essere di 1:10 calcolando però il contenuto di acqua fornita dalla droga fresca.

La tintura di lavanda si prepara con una gradazione della soluzione idroalcolica di 60 gradi. La pianta va raccolta nel suo periodo balsamico, ovvero nel momento in cui quella determinata

pianta medicinale contiene più principi attivi. Si può ricorrere alla droga essiccata se non è possibile reperirla fresca in quanto viene importata. La tintura ha sempre avuto applicazioni in formulazioni dal blando potere disinfettante cicatrizzante, anti-herpes se usato con qualche goccia sulle labbra nella fase iniziale della malattia, base per la preparazione di antizanzare, lozioni per capelli, conservante per cosmetici. Inoltre trova utilizzo come aiuto per calmare le vertigini, l'emicrania o mal di testa di origine muscolo-tensiva. Una problematica che ne limita l'impiego in modo diffuso, è la componente alcolica presente oltre che in elevata quantità; un elevato grado alcolico che è controindicato in persone con patologie epatiche, bambini o persone che assumono determinati farmaci. La tintura è sconsigliata in gravidanza o in allattamento. La metodica per la preparazione della tintura prevede di sminuzzare la lavanda e mettere i fiori fino al colmo di un contenitore opaco, poi versarvi all'interno l'alcool fino a coprirli interamente. Si chiude il contenitore e si lasciano i fiori a macerare per almeno 2 settimane in luogo fresco e al riparo da fonti di calore e luminose. Al termine della macerazione, l'estratto verrà filtrato e la matrice vegetale separata. La soluzione ottenuta verrà fatta riposare per altre 48 ore e poi filtrata nuovamente in caso di residuo, la tintura può essere utilizzata ed ha una durata dai 2 ai 5 anni. La conservazione del macerato deve avvenire in un contenitore opaco. La natura alcolica del conservante ne permette una lunga conservazione. Per i Macerati Glicerinati detti anche Gemmoderivati, i riferimenti sono gli stessi che per le tinte madri, vanno però chiariti alcuni aspetti specifici riguardanti in particolare sia la natura della droga, che consiste in gemme e in tessuti embrionali della pianta, sia la tecnica di preparazione, che prevede l'utilizzo di un solvente costituito da acqua, alcool e glicerolo per un rapporto pianta/prodotto finito di 1:20. La raccolta viene effettuata da raccoglitori certificati in aree per lo più incontaminate (possibilmente in zone di montagna isolate da colture intensive), nei periodi balsamici per le droghe ed in primavera per le gemme ed i tessuti ricchi di fattori di crescita destinati alla produzione dei M.G. Legislativamente ad una soluzione di così alto grado alcolico può essere attribuita una data di scadenza di 5 anni dalla data di preparazione, è però opportuno che la T.M. o il M.G. vengano utilizzati nei primi 2 anni dalla produzione. Alcuni studi, infatti, dimostrano come già a distanza di qualche mese alcuni titoli subiscono una deplezione che può raggiungere anche il 40% del valore iniziale in due anni. Il prodotto andrà conservato possibilmente al buio a temperature non superiori ai 25°C (Firenzuoli, 2009).

Infuso o decotto di lavanda

L'infusione prevede l'estrazione dei principi attivi mediante l'utilizzo di acqua portata ad ebollizione: la droga in questo caso formata da fiori ai quali viene versata sopra l'acqua in ebollizione, si lascia in infusione per un intervallo di tempo di circa 5-10 minuti. È una preparazione molto semplice, veloce e poco costosa ed è applicato a droghe dalla consistenza delicata come fiori e foglie. Queste caratteristiche permetterebbero un utilizzo di questo preparato in paesi economicamente meno sviluppati, dove al contempo l'utilizzo tradizionale di infusi e decotti ne permetterebbe una grande diffusione. Il decotto nel caso della lavanda trova un impiego più limitato, in quanto si tratta di una tecnica utilizzata per estrarre i principi attivi da una droga più coriacea rispetto alle sommità fiorite. La decozione prevede di mettere la droga in un contenitore con acqua a temperatura ambiente, che viene portata ad ebollizione e si lascia bollire per un tempo variabile solitamente tra i 10 e 20 minuti, poi viene rimossa la fonte di calore ed una volta raffreddata si può filtrare ed assumere la preparazione (Bruni, 1999; Campagna, 2016).

I prodotti farmaceutici che trovano impiego nel combattere ansia e depressione derivati dalla *Lavandula angustifolia* sono numerosi:

- l'olio essenziale ottenuto dalla distillazione può essere utilizzato in forma pura oppure diluito con eccipienti come oli vegetali;
- la forma farmaceutica di capsule gelatinose dette anche perle, le quali hanno un contenuto di olio essenziale di lavanda in commercio sotto il marchio registrato di Silexan® con un contenuto di 80 mg;
- tisane o infusi i quali sfruttano come droga le sommità fiorali essiccate nel tempo balsamico, questa formulazione è stata oggetto di studi in Iran;
- l'olio per massaggi nella massoterapia contenente olio essenziale di lavanda, il quale svolge simultaneamente una doppia azione, sia a livello topico come massaggio che come

aromaterapico, in quanto il frizionamento ed il surriscaldamento liberano nell'aria le componenti volatili;

- formulazione farmaceutica messa a punto da ricercatori iraniani, la quale prevede l'utilizzo della lavanda sotto forma di sciroppo, utilizzato nei paesi mediorientali (Müller, Walter E et al., 2021).

3.4 Biosintesi dei principi attivi

I principi attivi contenuti nell'olio essenziale di lavanda derivano dal metabolismo secondario della pianta ed appartengono alla categoria dei terpeni noti anche come terpenoidi, in particolare dei monoterpeni. I monoterpeni derivano dalla via biosintetica dell'acido mevalonico e sono molecole a 10 atomi di carbonio. La loro biosintesi ha inizio dalla reazione di una molecola di acetil-CoA con una di acetoacetil-CoA a formare l'idrossimetilglutarato che si trasforma in mevalonato. Quest'ultimo reagisce con una molecola di ATP per formare il 5-fosfomevalonato che per ulteriore reazione con ATP forma il 5-pirofosfomevalonato. Questo substrato biosintetico perde una molecola di anidride carbonica ottenendo come prodotto l'isopentenil pirofosfato, in equilibrio isomerico con il dimetilallil pirofosfato, l'unione di isopentenil pirofosfato e dimetilallil pirofosfato formano il monoterpene geranyl pirofosfato.

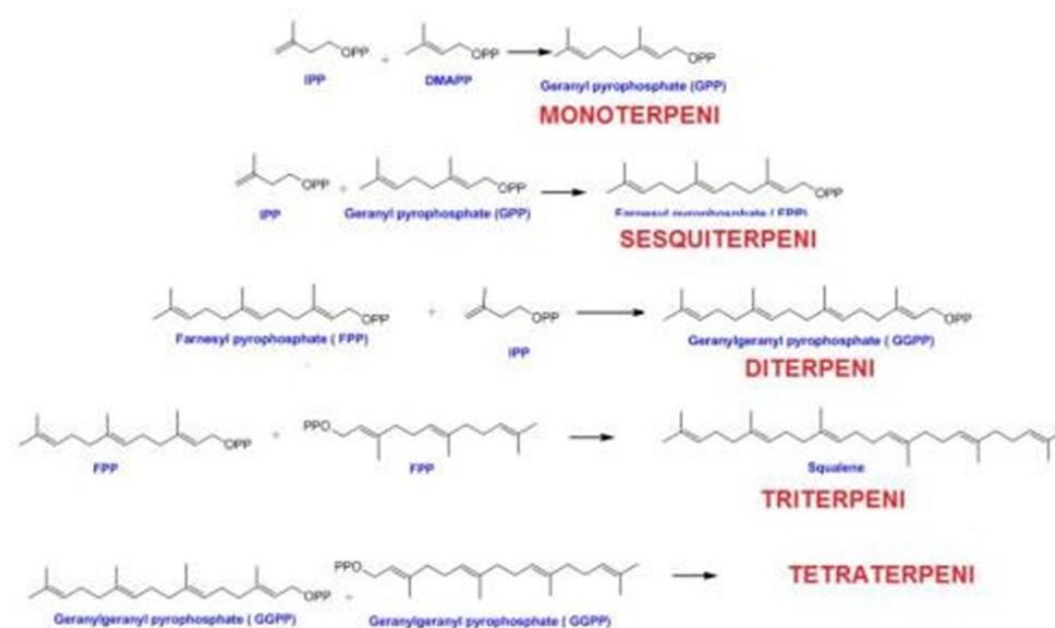


Figura 5: Biosintesi dei terpeni

Possiamo avere l'aggiunta di un isopentenil pirofosfato ad un monoterpene (C₁₀) che forma un sesquiterpene (C₁₅), al quale si aggiunge un altro isopentenil pirofosfato formando un diterpene (C₂₀), al diterpene si può aggiungere una molecola di isopentenil pirofosfato dando un sesterterpene (C₂₅). Due molecole di sesquiterpene e 2 molecole di diterpene possono

addizionarsi dando rispettivamente un triterpene (C30) e un tetraterpene (C40). All'aumentare del numero di atomi di carbonio diminuisce la volatilità. Le molecole così formate verranno in seguito modificate da prenil-sintetasi (Woronuk et al., 2011).

3.5 Olio essenziale del genere *Lavandula* di composizione mista

La composizione di questo olio ha visto fra le diverse sostanze identificate prevalere in ordine di quantità decrescente il linalolo, il borneolo, il terpinen-4-olo, la canfora, il limonene e l'1,8-cineolo; inoltre si osservano anche quantità significative di alcuni sesquiterpeni.

Il contenuto in linalolo è di 34,21%, seguito dal contenuto in borneolo pari a 17,21% che rappresentano i due componenti più abbondanti. Fra i sesquiterpeni spiccano il β -cariofillene (2,14%), il trans- β -farnesene (3,24%) e il β -bisabolene (1,59%). Ovviamente la composizione è molto variabile e può dipendere non solo dal periodo balsamico ma soprattutto dalla tipologia di lavanda usata e spesso non è solo una tipologia ma più specie diverse mischiate (Wilson et al., 2021).

4. ATTIVITA' BIOLOGICA DELL' OLIO ESSENZIALE DI LAVANDA

4.1 I componenti chimici attivi

La *Lavandula angustifolia* Miller presenta diverse classi di metaboliti secondari ma quelli con l'attività biologica più rilevante e presenti in maggior concentrazione sono i terpenoidi.

L'olio di lavanda è composto da una serie di derivati terpenici, i quali sono presenti e tipici di tutti gli oli essenziali come monoterpeni (C₁₀), sesquiterpeni (C₁₅). Aventi formula bruta C₁₀H₁₆ i monoterpeni, sono idrocarburi insaturi con possibili gruppi alcolici o gruppi chetonici. Derivano dall'unione di 2 molecole a 5 atomi di carbonio ramificato detto isoprene. Gli oli essenziali contengono monoterpeni o sesquiterpeni e la volatilità di queste sostanze è consentita grazie al basso peso molecolare. Queste molecole conferiscono l'aroma della pianta, oltre ad avere azione antimicrobica ed ansiolitica/antidepressiva. Le diversificazioni strutturali dei terpenoidi sono varie, tra cui ossidazioni, ciclizzazioni dove si passa da molecole lineari a molecole contenenti uno o più anelli chiusi. Dopo la loro biosintesi, le molecole sono racchiuse in vescicole in quanto gruppi alcolici, come lavandulolo, terpen-4-olo, geraniolo, linalolo presentanti gruppi alcolici, potrebbero essere tossici per la cellula vegetale e provocare lesioni all'apparato vegetativo (Salehi et al., 2018).

Il linalolo (C₁₀H₁₈O) è un alcol monoterpenco ampiamente presente come costituente principale degli oli essenziali vegetali, si trova in oltre 200 specie in particolare lavanda, basilico, bergamotto, coriandolo. Deriva dalla via biosintetica dell'acido mevalonico in quanto è un monoterpene ottenuto dalla condensazione di 2 molecole di isopropene recante un gruppo ossidrilico. Il linalolo (Fig. 6) nell'ultimo decennio è oggetto di sperimentazione scientifica, perché si pensa che possa avere un ruolo modulatore sulla neurotrasmissione glutamatergica e quindi interferire sui meccanismi della memoria oltre che ad una sua attività antimicrobica. Il linalolo ricopre un ruolo importante anche nell'impollinazione e riproduzione della pianta.

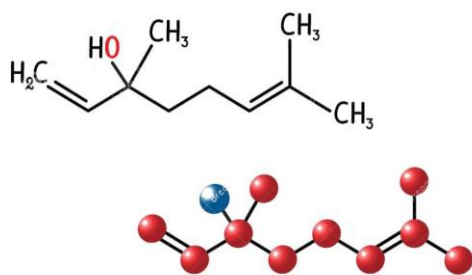


Figura 6: Linalolo

La fragranza generata dal linalolo attira gli insetti impollinatori, come api e farfalle. A temperatura ambiente, il linalolo si presenta sotto forma di un composto aromatico liquido incolore o leggermente giallastro, tipica colorazione degli oli essenziali. Il linalolo viene descritto come miscela di aromi legnosi e floreali con un tocco di piccantezza. Il

gruppo ossidrilico presente nella struttura del composto conferisce polarità ma in piccola parte per cui è scarsamente solubile in acqua a causa della struttura apolare degli idrocarburi. Al contrario, il linalolo è altamente solubile in solventi organici determinando le caratteristiche della solubilità dell'olio essenziale di lavanda, in quanto il linalolo ne rappresenta dal 20 al 45%. Il linalolo mostra proprietà chirali dovute al gruppo idrossile nel terzo carbonio; nell'olio essenziale è presente una miscela racemica di entrambi gli enantiomeri, presente non solo nell'olio essenziale delle piante ma anche in alcuni frutti, come il frutto della passione e le albicocche. Il progresso dell'industria chimico farmaceutica ha portato all'ottenimento del linalolo tramite processo biotecnologico in *Saccharomyces cerevisiae*.

Nella medicina tradizionale dell'Amazzonia brasiliana, gli oli essenziali di *Aniba rosaeodora*, *Aniba parviflora* e *Aeollanthus suaveolens* vengono utilizzati per le loro proprietà sedative e antidepressive. Una caratteristica che accomuna gli oli essenziali di queste piante è l'alto contenuto di linalolo il quale varia dal 45 fino all'88,6%. Studi scientifici (Shamabadi et al., 2021) hanno valutato le proprietà antidepressive dovute alla somministrazione dei prima citati oli essenziali e del linalolo in modelli di topo con test comportamentali, quali: elevazione più labirinto (per misurare l'attività ansiolitica), splash e nuoto forzato (per misurare l'attività antidepressiva), campo aperto (per misurare l'attività di locomozione spontanea). Gli autori hanno ipotizzato che il linalolo sia il responsabile principale delle proprietà antidepressive e ansiolitiche degli oli essenziali e hanno riferito che la locomozione e la ritenzione della memoria non sono influenzate dagli oli essenziali o dal linalolo stesso. Inoltre Dos Santos ed il suo gruppo di ricerca hanno ipotizzato che il linalolo influenzi l'eccitabilità neuronale mediante l'inibizione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti (Dos Santos, Anita M et al., 2013).

Sayed ed il suo gruppo di ricerca hanno studiato le proprietà antidepressive dell'olio essenziale di *Litsea glaucescens*, esso viene utilizzato nella medicina tradizionale messicana e svolge la sua azione grazie alla concentrazione elevata di β -pinene e linalolo. I ricercatori hanno effettuato uno studio dal quale hanno ipotizzato che gli effetti antidepressivi e rilassanti del linalolo siano dovuti all'interazione dell'alcool monoterpeneico con il sistema monoaminergico, più precisamente con la via serotoninergica, attraverso il recettore della serotonina 1 A (noto anche come recettore 5-HT_{1A}) e con il recettore adrenergico, attraverso i recettori adrenergici α_2 . A queste osservazioni si aggiungono quelle di Takahashi e colleghi, i quali hanno concluso che, dopo somministrazione orale in topo, gli enantiomeri del linalolo riducono il 5-idrossitriptofano (5-HT), un precursore della serotonina, la dopamina e la norepinefrina (Sayed et al., 2020; Takahashi et al., 2014).

L'aromaterapia costituisce una terapia non convenzionale per alleviare i sintomi della depressione, dell'ansia e dell'insonnia. Questa terapia utilizza oli essenziali aromatici che interagiscono con il sistema nervoso centrale (SNC) grazie al facile passaggio dei costituenti degli oli attraverso la barriera emato-encefalica. Linalolo è presente come componente principale di un'ampia gamma di oli essenziali applicati in aromaterapia, come nel caso dell'olio essenziale di lavanda.

Uno studio svolto da Lick ed il suo gruppo di ricerca, ha descritto l'inalazione di linalolo nei modelli di topo. Si è notato un effetto sedativo, probabilmente esercitando un'azione antagonista nei recettori NMDA inoltre hanno notato che l'inalazione di linalolo nei modelli di topo mostra effetti ansiolitici simili al principio attivo diazepam riducendo il comportamento aggressivo dei topi e aumentato l'interazione sociale (Lick, Winai et al., 2012).

Un altro composto caratteristico dell'olio essenziale di lavanda è l'acetato di linalile (Fig. 7), il quale è l'estere acetico del linalolo; il contenuto all'interno dell'olio essenziale di *Lavandula*

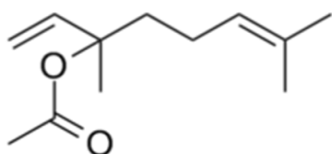


Figura 7: Acetato di linalile

angustifolia deve rientrare tra il 25% e il 46% per essere conforme alla Farmacopea. Inoltre l'inalazione di oli essenziali contenenti linalil acetato possono alleviare il dolore, il senso di residuo urinario a seguito della rimozione dei cateteri urinari e riduzione del dolore provocato dalla capsaicina in test su

roditori (Pokajewicz et al., 2023).

Nell'olio essenziale è presente anche il borneolo (Fig. 8), terpenoide biciclico recante un

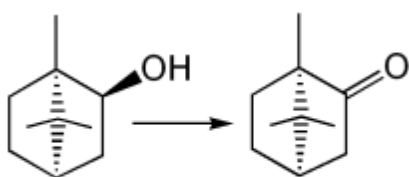


Figura 8: Borneolo e canfora

gruppo ossidrilico che per successiva reazione di ossidazione può formare un chetone con l'ottenimento della canfora, storicamente chiamata canfora del Borneo, la quale come secondo Farmacopea, deve essere inferiore all'1,2% a causa del suo possibile effetto convulsivante su bambini ed anziani. La

lavanda a differenza dell'ibrido lavandino presenta un basso contenuto di canfora. La canfora può essa stessa essere estratta da piante come l'albero della canfora, e utilizzata come fonte di borneolo. Del borneolo esistono due enantiomeri. L'enantiomero presente in natura è quello destrogiro e lo si trova in diverse specie di *Artemisia*, *Dipterocarpaceae*, *Blumea balsamifera* e *Kaempferia galanga*, nello zenzero, rosmarino, salvia, canfora, maggiorana, timo ed altre piante oltre che nella lavanda. Il borneolo forma cristalli, opachi e biancastri, e dall'aroma mentolato e balsamico. Esso è da sempre utilizzato nella medicina tradizionale cinese dove viene impiegato ancora oggi per le sue innumerevoli proprietà analgesiche, digestive, di miglioramento della circolazione del sangue e come coadiuvante nel trattamento di malattie respiratorie. In Asia, questa sostanza viene adoperata anche come trattamento preventivo per malattie cardiovascolari. Il borneolo ha generato interesse e sono stati svolti diversi studi sulle sue proprietà; ha mostrato la riduzione dell'infiammazione della gengivite ed è superiore al mentolo come antidolorifico locale (Pokajewicz et al., 2023).

Il lavandulolo presenta un gruppo ossidrilico quindi è un alcol monoterpico, è presente anche in molti altri oli essenziali oltre a quello di lavanda dal quale prende il nome. È presente sotto forma di enantiomeri dove l'enantiomero R presenta un odore floreale. In Farmacopea è riportata una concentrazione minima dello 0,1% nella monografia *Lavandula angustifolia* Miller.

Il lavandulil acetato deve essere presente in concentrazione minima dello 0,2% all'interno dell'olio essenziale di lavanda; è un derivato del lavandulolo che presenta un gruppo acetato legato al gruppo ossidrilico del lavandulolo.

Il limonene contenuto all'interno dell'olio essenziale di lavanda con un contenuto massimo pari al 1% è un idrocarburo ciclico volatile, è presente sotto forma di enantiomeri i quali

conferiscono il caratteristico odore al limone e all'arancia. Il limonene è un idrocarburo volatile, una cicloolefina classificata come un monoterpene ciclico. Prende il suo nome dal limone e la buccia del limone che, come gli altri agrumi, contiene grandi quantità di questo composto chimico, ed è in gran parte responsabile dell'odore caratteristico. Insieme al pinene è uno dei principali composti aromatici presenti nella resina delle conifere, in particolare Pinaceae (Pinus, Picea, Pseudotsuga, Larix ecc.). Il limonene è una molecola chirale, pertanto si può presentare nelle forme enantiomere destrogira e levogira e nella forma racema. È un liquido che odora di arancia (l'enantiomero R,) o di trementina (l'enantiomero S,). Il principale composto chimico presente in natura e di maggior interesse in campo industriale e merceologico è il D-limonene, ovvero il (R)-(+)-4-isoproprenil-1-metilcicloesene.

Octanone è un chetone caratteristico dell'olio essenziale di lavanda che vede una concentrazione variabile dall'1 al 5%. Oltre ad essere presente nell'olio essenziale di lavanda si trova anche nel rosmarino. Presenta un gruppo chetonico sul carbonio in posizione 3.

1-8 cineolo (eucaliptolo) è un etere ciclico appartenente alla classe dei monoterpeni ciclici, all'interno dell'olio essenziale di lavanda non può essere presente in concentrazione maggiore del 2,5 %, sostanza presente all'interno di molte piante. Studi hanno rilevato una sua azione antinfiammatoria. L'eucaliptolo è una sostanza organica naturale che si presenta a temperatura ambiente come liquido incolore. Chimicamente è un etere ciclico e un monoterpene. Questa molecola, si ritrova nel vacuolo delle cellule delle piante di eucalipto (Woronuk et al., 2011).

5. ASPETTI FARMACOLOGICI

Gli OEi della specie *Lavandula* possono essere utilizzati nella medicina tradizionale per la formulazione di prodotti ad aiuto farmaceutico. In letteratura sono presenti diversi studi, in cui sono stati testati gli OEi in vivo e in vitro, che hanno dimostrato diverse proprietà biologiche: antiossidante, antinfiammatoria, antibatterica, antimicotica, antisetica, antileishmaniosi, anticolinesterasica, anti-epilettogena, antispasmodica, ansiolitica, sedativa, analgesica (Cavanagh et al., 2002)

- Attività antiossidante:

L'accumulo di specie reattive dell'ossigeno (ROS) nelle cellule, causa lo stress ossidativo che a sua volta scatena l'insorgenza di molte malattie croniche e degenerative. Nella pianta di lavanda sono presenti flavonoidi e acidi fenolici che, grazie alla loro attività antiossidante, contribuiscono alla protezione delle cellule contro i ROS. Poiché la maggior parte dei disturbi neurologici sono legati all'accumulo di stress ossidativo nelle cellule cerebrali, l'attività antiossidante dell'OE di *Lavandula* spp. rappresenta un aiuto contro la neurodegenerazione (Sharma et al., 2012).

- Attività antibatterica:

Gli OEi di lavanda sono considerati importanti agenti antimicrobici contro diversi microrganismi. I componenti principali che giocano un ruolo importante sull'attività microbica sono i monoterpeni ossigenati e i composti fenolici che hanno azione contro *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *Propionibacterium acnes*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella sonnei*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*. Dallo studio riportato da Bouyahya et al., si afferma che i batteri Gram-negativi sono più resistenti all'OE di *L. stoechas* rispetto ai batteri Gram-positivi. Il fenomeno di resistenza dei batteri Gram-negativi è dovuto alla presenza della membrana esterna alla parete cellulare che limita la diffusione dei prodotti idrofobici attraverso il lipopolisaccaride. Inoltre, lo spazio periplasmatico contiene enzimi che sono in grado di distruggere le molecole estranee introdotte dall'esterno (Bouyahya et al., 2017).

- Attività antimicotica:

È stato riportato che gli oli di lavandula sono attivi contro *C. albicans*, ceppi di *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*; inoltre hanno dimostrato una riduzione della gravità delle infezioni da Candida. I componenti che conferiscono all'OE l'attività antifungina sono principalmente: 1,8-cineolo, fenchone, carvacrolo e (Z)- β -ocimene.

- Attività antiparassitaria:

L'OE di *L. angustifolia* ha mostrato attività contro i parassiti *Schistosoma mansoni* e *Leishmania major* ed in vitro contro *S. mansoni* adulto esercitando notevoli effetti sullo sviluppo delle uova (Bouyahya et al., 2017).

- Attività antinfiammatoria e analgesica:

La *Lavandula* spp. è frequentemente usata come rimedio per il trattamento di varie malattie infiammatorie. Dallo studio riportato da Hussein et al., si evince che *L. officinalis* ha attenuato il dolore e l'infiammazione indotta da formalina attraverso l'inibizione degli enzimi ciclossigenasi. L'attività analgesica può derivare dall'azione del linalolo sul sistema nervoso centrale, in quanto provoca un aumento della concentrazione di GABA e una diminuzione del contenuto di glutammato nel cervello dei topi. È stato anche riportato che l'OE di lavanda è utile nel trattamento dell'asma bronchiale poiché in grado di diminuire l'infiammazione allergica delle vie aeree e l'iperplasia delle cellule mucose in un modello murino (Hussein et al., 2016).

Sicuramente l'utilizzo maggiormente noto e diffuso degli OEi della specie *Lavandula* è per l'aromaterapia con lo scopo di alleviare il dolore. L'effetto positivo è esercitato dal linalolo e acetato di linalile che stimolano il sistema parasimpatico. L'inalazione di OE riduce il dolore, l'infiammazione, gli spasmi muscolari e modera la tensione. Diversi studi hanno dimostrato che il massaggio aromaterapico con OE di lavanda assicura sollievo dal dolore algogeno e dall'emicrania (Ebrahimi et al., 2020).

- Attività neuroprotettiva:

Le proprietà neuroprotettive derivano dall'attività antiossidante della specie di *Lavandula* che è in grado di contrastare lo stress ossidativo associato a malattie neurodegenerative. L'epilessia è un disturbo neurologico che colpisce 50 milioni di persone. Il gruppo di ricerca di Rahmati et al. ha valutato l'effetto antiepilettogeno dell'estratto di *L. officinalis* contro le crisi di kindling indotte dal pentilenetrazolo nei topi. I risultati hanno indicato che l'estratto di *L. officinalis* era più efficace del valproato, un importante farmaco antiepilettico, forse per la soppressione dell'ossido nitrico. Inoltre, la combinazione di OE di lavanda con levodopa ha fornito sollievo sintomatico nella malattia di Parkinson portando ad una riduzione degli effetti collaterali (Rahmati et al., 2013). Negli ultimi anni, l'OE di *Lavandula* spp. è oggetto di studio per il trattamento sintomatico dell'Alzheimer, un disordine neurodegenerativo caratterizzato dalla perdita di memoria e dal progressivo declino delle capacità cognitive. La ricerca si è focalizzata principalmente sull'inibizione degli enzimi acetilcolinesterasi, butirilcolinesterasi e BACE-1 come trattamento efficiente in un paziente affetto dalla malattia di Alzheimer. Siccome i livelli di acetilcolina nel cervello risultano più bassi del normale, l'effetto finale del blocco della colinesterasi è l'aumento dei livelli di acetilcolina. Una delle caratteristiche più importanti della malattia di Alzheimer è la generazione e il deposito delle placche di β -amiloide. La formazione di queste placche, costituite dall'aggregazione del peptide neurotossico di β -amiloide, è promossa dall'enzima BACE-1 noto anche come beta-secretasi 1 che scinde il sito- β del precursore dell'amiloide. Dallo studio condotto da Chen et al., non solo è stato confermato che l'enzima è in grado di promuovere la formazione delle placche ma sembra che possa interagire con l'adenilato ciclasi per inattivare il circuito cAMP/PKA/CREB. L'inibizione del percorso cAMP/PKA/CREB è parzialmente responsabile dei deficit di apprendimento e di memoria. Pertanto, le strategie per migliorare questo percorso hanno un potenziale nel trattamento dell'Alzheimer (Chen et al., 2012). Videira et al. hanno esaminato diversi OEi per la loro attività inibitoria su BACE-1 e la principale attività inibitoria è stata assegnata al chetone monoterpenco 2,3,4,4-tetrametil-5-metilen-2-ciclopenten-1-one, un componente distintivo dell'OE di *L. luisieri*. L'inalazione di OE può indurre effetti ansiolitici attraverso la stimolazione del sistema olfattivo e l'attivazione secondaria delle regioni cerebrali. Lo studio condotto sui topi ha rivelato che la neurotrasmissione serotoninergica gioca un ruolo fondamentale negli effetti ansiolitici da parte dell'OE di *L. officinalis*. Dai risultati ottenuti dall'analisi neurochimica in tre zone del cervello, è emerso

che l'OE di lavanda inalato ha aumentato significativamente i livelli striatali e ippocampali di serotonina e ha diminuito i tassi di turnover alleviando i sintomi dell'ansia nei topi. Gli effetti ansiolitici e antidepressivi dell'OE di lavanda sono dovuti all'azione sul recettore *N*-metil-D-aspartato e all'inibizione del vettore della serotonina (Videira et al., 2013).

- Effetto cardioprotettivo:

Lo studio dell'olio di lavanda nel trattamento della cardiopatia ischemica ha mostrato un effetto cardioprotettivo attraverso l'inibizione dello stress ossidativo e le vie infiammatorie nel modello di ratto con danno miocardico simile all'infarto. Alcuni ricercatori (Salehi et al., 2018) hanno suggerito che la lavanda può essere utile per prevenire o attenuare il danno cardiaco in pazienti ad alto rischio di infarto miocardico e/o di cardiopatia ischemica.

5.1 Somministrazione di olio essenziale di lavanda in forma farmaceutica di capsula gelatinosa

L'olio essenziale di lavanda può essere formulato in forma di capsule gelatinose o molli. In Italia questa preparazione è presente con il nome commerciale "Laila", realizzata dalle industrie farmaceutiche riunite Menarini; in Italia è in commercio anche un preparato contenente sempre 80 mg di olio essenziale di *Lavandula angustifolia* L. per capsula molle, con il nome di Ansia Act. In Germania è in commercio con il nome di Lasea prodotto dall'azienda farmaceutica Schwabe e negli Stati Uniti d'America prende il nome di CalmAid, integratore alimentare commercializzato dall'azienda Nature's Way.

In commercio sono presenti diversi prodotti contenenti all'interno di capsule di gelatina un principio attivo registrato con il nome di "Silexan®", esso è formato da olio essenziale di *Lavandula angustifolia* Miller con titolazione in due dei componenti principali 36,8% di linalolo e 34,2 % di linalil acetato, ogni capsula molle contiene 80 mg di OE (Seifritz, Erich, et al., 2019).

In Italia questa preparazione è classificata come SOP: medicinale senza obbligo di prescrizione medica.

In altri paesi come la Germania preparazioni sempre di capsule molli di gelatina contenenti 80 mg di OE di lavanda sono immesse in commercio come integratori alimentari e questo vale anche per i prodotti in commercio negli Stati Uniti d'America.

L'utilizzo dell'OE di lavanda è controindicato in persone con funzione epatica compromessa, in quanto è eliminato in gran parte dal metabolismo epatico, anche se non sono state rilevate alterazioni dell'olio essenziale sul CYP. Non è stata stabilita la sicurezza durante la gravidanza e l'allattamento, pertanto non è raccomandata l'assunzione in queste casistiche.

Gli studi condotti da Mondal et al. hanno dimostrato che nell'uomo l'olio essenziale di lavanda 160 mg/die non ha effetti clinicamente rilevanti di inibizione o induzione degli enzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 (Mondal, Goutam et al., 2023). Inoltre non sono noti a livello clinico effetti dell'olio essenziale di lavanda e dell'efficacia anticoncezionale di contraccettivi orali combinati. Gli unici effetti collaterali noti sono: malessere gastrointestinale di grado lieve (eruttazioni) e reazioni allergiche cutanee.

Gli studi di genotossicità in vitro e in vivo effettuati con olio di lavanda contenuto non hanno evidenziato potenzialità genotossiche (Perbellini, 2022).

5.2 Somministrazione di infuso alla lavanda

Una possibile forma di utilizzo della lavanda è sotto forma di infuso. Mohammad-Rafi Bazrafshan ed il suo gruppo di ricerca hanno svolto uno studio per dimostrare l'efficacia di questo preparato contro la depressione in persone anziane. Lo studio è stato condotto nel 2019 nel centro sanitario della città di Larestan in Iran; lo studio è in cieco con un gruppo di controllo su 60 soggetti anziani ripartiti in 30 persone per ciascun gruppo.

Si è scelta una popolazione anziana, in quanto secondo le statistiche dell'ONU, in Iran, la popolazione oltre i 60 anni passerà dal 6% del 2006 al 26% della popolazione totale nel 2050 e poiché spesso la fascia di popolazione più anziana può presentare problematiche riguardanti ansia e depressione e i metodi farmacologici di sintesi potrebbero determinare interazioni con altri farmaci.

Il gruppo trattato vedeva la somministrazione dell'infuso alla lavanda (2 g di fiore essiccato) 2 volte al giorno, una al mattino ed una alla sera per la durata di due settimane. Il gruppo di controllo non ha ricevuto alcun placebo. I risultati di questo studio, seppur limitato, hanno mostrato una riduzione significativa pari al 50% della depressione e dell'ansia almeno a breve termine dopo il trattamento con l'infuso alla lavanda nel gruppo di intervento.

Il preparato a base di lavanda, assunto per somministrazione orale, poteva avere un effetto sulle cellule nervose olfattive tramite il retro-gusto olfattivo con conseguente stimolazione del sistema limbico.

Un'ipotesi che è stata formulata del meccanismo d'azione anti-depressivo e dell'effetto ansiolitico di lavanda è legato all'inibizione del trasportatore della serotonina (SERT) ed all'antagonismo sul recettore dell'*N*-metil-D-aspartato (recettore NMDA) appartenente al sistema glutamatergico, dove un maggiore rilascio di glutammato attraverso un afflusso eccessivo di calcio tramite canali di calcio dipendenti dalla tensione, svolge un ruolo importante, influenzando le sintomatologie cause di depressione e ansia.

Un'altra ipotesi sul meccanismo d'azione della lavanda è un possibile coinvolgimento del GABA: alcuni flavonoidi hanno un effetto benzodiazepino simile. Inoltre, il linalolo ha un effetto sui livelli di noradrenalina e dopamina, aumentandoli (Bazrafshan, Mohammad-Rafi et al., 2020).

Lo studio di Chen et al. condotto su donne dopo il parto ha mostrato che l'infuso alla lavanda può ridurre la depressione post partum dopo due settimane, ma perde di attività dopo 4 settimane. Questo studio tuttavia presenta delle limitazioni poiché è stato svolto su un numero

limitato di persone in un'unica struttura. Non sono state effettuate analisi e la standardizzazione della lavanda utilizzata. Infine non è stato possibile identificare eventuali interazioni tra alimentazione e somministrazione dell'infuso (Chen et al., 2015).

Genericamente la lavanda potrebbe essere presa in considerazione come terapia complementare: presenta economicità, non manifesta effetti collaterali particolarmente fastidiosi ed è quasi sempre ben accettata dai pazienti.

5.3 Somministrazione di sciroppo di *Lavanda angustifolia* Miller

Un'ulteriore formulazione utilizzata come aiuto contro ansia e depressione è uno sciroppo a base di *Lavandula angustifolia* Miller e *Cuscuta chinensis* Lam., questa preparazione è stata studiata da Taktam Sadat Firoozei ed il suo gruppo di ricerca usando come confronto il citalopram: un farmaco di prima linea per il trattamento di depressione e ansia ed agisce come inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina. Gli effetti ansiolitici e antidepressivi della lavanda possono essere dati dalla azione antagonista sui recettori NMDA del glutammato, inibendo al contempo le proteine del trasportatore di serotonina importante nella neurotrasmissione della serotonina e nella neuromodulazione.

Lo sciroppo è preparato a partire da un estratto acquoso di lavanda e quindi solo i composti più polari sono stati identificati nella formulazione tra cui l'acido rosmarinico (RA) e il suo metabolita, l'acido caffeico (CA), che potrebbero essere responsabili dei risultati ottenuti grazie ad un loro effetto antiossidante, poiché la neuroinfiammazione e l'aumento dello stress ossidativo possono essere associati a disturbi psicologici, tra cui depressione e ansia. Tuttavia è stato dimostrato che i flavonoidi in *C. chinensis*, che rappresentano il 3% dei composti totali presenti in questa specie, e ritrovati nella formulazione tra cui kaempferolo e quercetina, fossero responsabili delle proprietà antinfiammatorie e antiossidanti.

Lo studio è stato condotto in doppio cieco, randomizzato, ha avuto una durata di 6 settimane ed ha coinvolto 56 persone ricoverate in una struttura psichiatrica con età compresa tra i 18 e i 60 anni.

Il test ha previsto la somministrazione al gruppo di controllo: citalopram 20 mg/die in compresse e 5 ml di sciroppo di placebo ogni 12 ore. Il gruppo di trattamento aveva lo scopo di dimostrare l'efficacia dello sciroppo alla lavanda ed ha ricevuto compresse di placebo una volta al giorno, più 5 ml di sciroppo alla lavanda ogni 12 ore. Sebbene non ci fossero differenze

significative in termini di effetti avversi, nel gruppo di trattamento si evidenzia una riduzione degli stati d'ansia nel 50% dei soggetti arruolati. Inoltre gli effetti indesiderati che spesso portano a bassi tassi di compliance del paziente con le prescrizioni convenzionali di farmaci antidepressivi, come la diminuzione dell'attività sessuale, non sono stati osservati nel gruppo di trattamento con lo sciroppo a base di *L. angustifolia* e *C. chinensis* (Sadat Firoozeei T. et al., 2020).

5.4 Inalazione di *Lavandula angustifolia* Miller per alleviare la sintomatologia di depressione post-partum

L'olio essenziale di lavanda per quanto riguarda l'aromaterapia trova diverse forme di utilizzo come ad esempio l'aggiunta di qualche goccia nell'acqua calda per il bagno, metodica già utilizzata dalle levatrici nell'antichità; la dose media è di circa 10 gocce di olio. Un'alternativa è il classico pediluvio dove vengono mescolati in un catino un paio di cucchiaini di sale grosso e 5-6 gocce di olio essenziale. Inoltre si possono utilizzare anche sotto forma di suffumigi utili in caso di raffreddore e sinusite. Per curare l'ansia con l'olio essenziale di lavanda si possono appoggiare, sul comodino o sul cuscino, un fazzoletto bagnato con alcune gocce di olio con un miglioramento sensibile della qualità del sonno. Un utilizzo che può essere fatto è quello del massaggio accompagnato dall'olio essenziale diluito in un veicolo lipofilo (Lucheroni, 2010; Takahashi et al., 2014).

Modares ed il suo gruppo di ricerca hanno esaminato un possibile effetto dell'aromaterapia a base di olio essenziale di lavanda contro stress, ansia e depressione post partum. Quest'ultima condizione ha un'incidenza del 5-20% nelle madri. Le metodiche farmacologiche classiche comprendono l'utilizzo di psicofarmaci in una fase di allattamento provocando problemi come grave sonnolenza e ridotta risposta delle madri ai pianti dei bambini durante il sonno, alterazioni della funzione sessuale, affaticamento, cambiamenti di ruolo, confusione, ipotensione, tachicardia, ed inoltre questi farmaci possono passare nel latte materno.

La ricerca si è concentrata sul trattamento con l'aromaterapia per ridurre lo stress, l'ansia e la depressione in modo da non determinare l'assunzione involontaria di metaboliti al bambino mediante il latte materno.

Un' ipotesi sul meccanismo d'azione è dovuta al linalolo, il quale agisce sui recettori dell'acido aminobutirrico nel sistema nervoso centrale. Lo studio clinico ha coinvolto 140 donne ricoverate nel reparto di ostetricia e ginecologia del Charity Hospital di Asali a Khorramabad, Iran. L'intervento con l'aromaterapia consisteva nell'inalare tre gocce di olio essenziale di lavanda tre volte al giorno (con un intervallo di 8 ore) e per la durata di 4 settimane dalla dimissione ospedaliera.

I soggetti sono stati seguiti tramite telefonate per scoprire se avevano eseguito l'intervento e non avevano allergie all'olio di lavanda. Quello che si può dedurre osservando i risultati ottenuti nel 50% delle madri è che, la riduzione dell'umore depressivo può essere ottenuta con un'esposizione a breve termine alla lavanda dovuta ai suoi effetti rilassanti uniti ad una buona pratica di respirazione (Modares et al., 2016).

6. CONCLUSIONI

La lavanda è sicuramente una pianta conosciuta per il suo olio essenziale che, oltre ad essere una piacevole fragranza, non è privo di molecole con potenziale attività biologica. La molteplicità delle specie del genere *Lavandula* porta inevitabilmente alla necessità di controllo e di titolazione delle molecole responsabili degli effetti biologici tra cui il linalolo e lavandulolo.

L'utilizzo di preparati a base di lavanda e del suo olio essenziale risulta essere un aiuto nel trattamento di ansia, depressione e disturbi del sonno. Questo aiuto trova spazio poiché le attuali opzioni di trattamento ansiolitico hanno limitazioni di efficacia, come il ritardo nell'insorgenza nonché assuefazione, tolleranza, potenziale dipendenza ed effetti collaterali. I preparati a base di lavanda tuttavia non possono essere sostitutivi di interventi terapeutici adeguati e devono mantenere i controlli di composizione sia per un trattamento corretto sia per garantire studi che abbiano un rigore scientifico.

7. Bibliografia

- Akhondzadeh, Shahin et al. “Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial.” *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* vol. 27,1 (2003).
- Bazrafshan, Mohammad-Rafi et al. “The effect of lavender herbal tea on the anxiety and depression of the elderly: A randomized clinical trial.” *Complementary therapies in medicine* vol. 50 (2020): 102393.
- Bosso, S. “Mille usi – lavanda: casa, pulizie, cucina e bellezza”; Gribaudo Edizioni, Ed.; Gribaudo Edizioni: Milano, 2015; ISBN 8858013395.
- Bouyahya, A.; Et-Touys, A.; Abrini, J.; Talbaoui, A.; Fellah, H.; Bakri, Y.; Dakka, N. *Lavandula stoechas* essential oil from Morocco as novel source of antileishmanial, antibacterial and antioxidant activities. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* 2017, 12, 179–184, doi:10.1016/j.bcab.2017.10.003.
- Bruni, A. “Farmacognosia generale e applicata, i farmaci naturali”; Piccin Nuova, Ed.; Piccin Nuova: Padova, 1999.
- Campagna, P. “Gli oli essenziali oggi, manuale di aromaterapia scientifica”; Flora, Ed.; Flora.; Flora: Lorenzana (PI), 2016.
- Camporese, A. “Oli essenziali e malattie infettive”; Tecniche Nuove, Ed.; Tecniche Nuove: Milano, 1998; ISBN 88 481 0530 0.
- Cavanagh, H.M.A.; Wilkinson, J.M. Biological Activities of Lavender Essential Oil. 2002, 308, 301–308.
- Charabot, E., Gille, E., Trifan, A., Luca, V., & Miron, A. (2021). Essential oils of *Lavandula* genus: a systematic review of their chemistry. *Phytochem Reviews*, 16, p. 761-799. doi:<https://doi.org/10.1007/s11101-017-9517-1>.
- Chen, Y.; Huang, X.; Zhang, Y. wu; Rockenstein, E.; Bu, G.; Golde, T.E.; Masliah, E.; Xu, H. Alzheimer’s β -secretase (BACE1) regulates the cAMP/PKA/CREB pathway independently of β -amyloid. *J. Neurosci.* 2012, 32, 11390–11395, doi:10.1523/JNEUROSCI.0757-12.2012.

- Chen, Y.; Huang, X.; Zhang, Y. wu; Rockenstein, E. Lavender tea may reduce postpartum depression. *Life sciences* vol. 92, 22-23 (2015): 971-5.
- Chiocchio, I.; Mandrone, M.; Tomasi, P.; Marincich, L.; Poli, F. Plant secondary metabolites: An opportunity for circular economy. *Molecules* 2021, 26, doi:10.3390/molecules26020495.
- Complementary Therapies in Medicine., vol. 36, 2018, pp. 93–99.
- Cox, Rebecca C, and Bunmi O Olatunji. “A systematic review of sleep disturbance in anxiety and related disorders.” *Journal of anxiety disorders* vol. 37 (2016): 104-29. doi:10.1016/j.janxdis.2015.12.001.
- Craske, Michelle G. et al. "What Is an Anxiety Disorder?" *Depression and Anxiety*, vol. 26, no. 12, 2009, pp. 1066-1085, onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/da.20633.
- Danny Geelen, L.X. “*The Chemical Biology of Plant Biostimulants*”; 2020; ISBN 9781119357254.
- Dos Santos, Anita M et al. “Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels.” *PloS one* vol. 8,4 e59998. 29 Apr. 2013.
- Ebrahimi,H., Mardani,A., Basirinezhad,M.H., Hamidzadeh.A., Eskandari.F., The effects of lavender and chamomile essential oil inhalation aromateraphy on depression, anxiety and stress in older community dwelling people: a randomized controlled trial. 2021, Vol. pubmed.DOI: 10.1016/j.explore.2020.12.012.
- Firenzuoli, Fabio “Fitoterapia”, 2009 quarta edizione, Elsevier srl.
- Foddai, S., Leporatti, M.L., T.L. “Testo atlante di anatomia vegetale e delle piante officinali”; Piccin Nuova Libreria, Ed.; Piccin Nuova Libreria: Padova, 1997.
- Husseini, Y.; Sahraei, H.; Meftahi, G.H.; Dargahian, M.; Mohammadi, A.; Hatef, B.; Zardooz, H.; Ranjbaran, M.; Hosseini, S.B.; Alibeig, H.; et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of hydro-alcoholic extract of *Lavandula officinalis* in mice: Possible involvement of the cyclooxygenase type 1 and 2 enzymes. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2016, 26, 102–108, doi:10.1016/j.bjp.2015.10.003.

- Kasper S., Müller W. E., Volz H.P., Möller H.J., Koch E., Dienel A. Silexan® in anxiety disorders: Clinical data and pharmacological background. *the world journal of biological psychiatry*. 2017. DOI: 10.1080/15622975.2017.1331046.
- Laila, rcp. RCP laila. s.l. : Menarini.
- Lesage-Meessen, L.; Bou, M.; Ginies, C.; Chevret, D.; Navarro, D.; Drula, E.; Bonnin, E.; Del Río, J.C.; Odinet, E.; Bisotto, A.; et al. Lavender- and lavandin-distilled straws: An untapped feedstock with great potential for the production of high- added value compounds and fungal enzymes. *Biotechnol. Biofuels* 2018, 11, 1–13, doi:10.1186/s13068-018-1218-5.
- Lesage-Meessen, L.; Bou, M.; Sigoillot, J.C.; Faulds, C.B.; Lomascolo, A. Essential oils and distilled straws of lavender and lavandin: a review of current use and potential application in white biotechnology. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2015, 99, 3375–3385, doi:10.1007/s00253-015-6511-7.
- Lick M, Winai et al. “The effects of lavender oil inhalation on emotional states, autonomic nervous system, and brain electrical activity.” *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* vol. 95,4 (2012): 598-606.
- Lis-Balchin, M. “Lavender: The Genus *Lavandula*”; CRC Press, Ed.; CRC Press, 2002; ISBN 0415284864.
- Lodi, G. “Piante officinali italiane”; Edagricole - New Business Media, Ed.; Edagricole - New Business Media: Bologna, 2001.
- Lucheroni, M.T., P.F. “Aromaterapia. Oltre 60 oli essenziali per ritrovare energia e benessere psicofisico”; Fabbri, Ed.; Fabbri, 2010; ISBN 978-88-451-5584-0.
- Malcom B.J., Tallian K. Essential oil of lavender in anxiety disorders: ready for prime time? 2018 marzo. DOI: 10.9740/mhc.2017.07.147.
- Maleci Bini, L., Mariotti Lippi, M., Maugini, E. “Manuale di botanica farmaceutica”; Piccin Nuova Libreria, Ed.; 9th ed.; Piccin Nuova Libreria: Padova, 2014.
- Méndez-Tovar, I.; Herrero, B.; Pérez-Magariño, S.; Pereira, J.A.; Asensio-S.-Manzanera, M.C. By-product of *Lavandula latifolia* essential oil distillation as source of antioxidants. *J. Food Drug Anal.* 2015, 23, 225–233, doi:10.1016/j.jfda.2014.07.003.

- Modares, Mansouri A., Mehrabi T., Asghari G. Effect of lavender scent inhalation on prevention of stress, anxiety and depression in the postpartum period. aprile 2016.DOI: 10.4103/1735-9066.178248.
- Mondal, Goutam et al. “In Vitro Metabolism and CYP-Modulating Activity of Lavender Oil and Its Major Constituents.” *Molecules* (Basel, Switzerland) vol. 28,2 755. 12 Jan. 2023.
- Müller, Walter E et al. “Pharmacological basis of the anxiolytic and antidepressant properties of Silexan®, an essential oil from the flowers of lavender.” *Neurochemistry international* vol. 143 (2021).
- Nuss, Philippe. “Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation.” *Neuropsychiatric disease and treatment* vol. 11 165-75. 17 Jan. 2015, doi:10.2147/NDT.S58841.
- Perbellini, A. (2022). In vitro and in vivo genotoxicity studies conducted with lavender oil have not shown genotoxic potential.
- Perry, R et al. “Is lavender an anxiolytic drug? A systematic review of randomised clinical trials.” *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology* vol. 19,8-9 (2012): 825-35.
- Ploghaus, Alexander, et al. “Exacerbation of Pain by Anxiety Is Associated with Activity in a Hippocampal Network.” *The Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 24, 2001, pp. 9896–903.
- Pokajewicz, K., Czarniecka-Wiera , M., Krajewska, A., Maciejczyk, E., & Wieczorek, P. (2023, March 25). *Lavandula × intermedia—A Bastard Lavender or a Plant of Many Values? Part I. Biology and Chemical Composition of Lavandin. Molecules*, 28, 2943. doi:https://doi.org/10.3390/molecules28072943.
- Rahmati, B.; Khalili, M.; Roghani, M.; Ahghari, P. Anti-epileptogenic and antioxidant effect of *Lavandula officinalis* aerial part extract against pentylenetetrazol-induced kindling in male mice. *J. Ethnopharmacol.* 2013, 148, 152–157, doi:10.1016/j.jep.2013.04.004.
- Sadat Firoozeei T., Barekatin M., Karimi M., Zargaran A., Akhondzadeh S., Rezaeizadeh H.. Lavender and dodder combined herbal syrup versus citalopram in major depressive

disorder with anxious with anxious distress: A double- blind randomized. june 2020.doi.org/10.1016/j.joim.2020.06.002.

- Salehi, B.; Mnayer, D.; Özçelik, B.; Altin, G.; Kasapoğlu, K.N.; Daskaya-Dikmen, C.; Sharifi-Rad, M.; Selamoglu, Z.; Acharya, K.; Sen, S.; et al. Plants of the genus *Lavandula*: From farm to pharmacy. *Nat. Prod. Commun.* 2018, 13, 1385–1402, doi:10.1177/1934578x1801301037.
- Santarsieri, Daniel, and Thomas L Schwartz. “Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians.” *Drugs in context* vol. 4 212290. 8 Oct. 2015, doi:10.7573/dic.212290.
- Sayed, Ahmed M et al. “The best route of administration of *Litsea glaucescens* (linalolo) for anxiety: a systematic review and network meta-analysis.” *General hospital psychiatry* vol. 64 (2020): 33-40.
- Schaller M, Korting HC. Allergic airborne contact dermatitis from essential oils used in aromatherapy. *Clin Exp Dermatol.* 1995 Mar;20(2):143-5. doi: 10.1111/j.1365-2230.1995.tb02719.x. PMID: 8565250.
- Seifritz, Erich, et al. “Beneficial Effects of Silexan® on Sleep Are Mediated by Its Anxiolytic Effect.” *Journal of Psychiatric Research.*, vol. 115, 2019, pp. 69–74.
- Seifritz, Erich et al. “No Abuse Potential of Silexan® in Healthy Recreational Drug Users: A Randomized Controlled Trial.” *The international journal of neuropsychopharmacology* vol. 24,3 (2021): 171-180. doi:10.1093/ijnp/pyaa064.
- Sell, C. “Handbook of essential oils”; 2016; ISBN 9781466590472.
- Sergoyne, Laurine et al. “Allergic contact dermatitis, mimicking atopic dermatitis, associated with the use of essential oils in "home-made" cosmetics and aromatherapy diffusers.” *Contact dermatitis* vol. 83,4 (2020): 311-313.
- Shamabadi, Ahmad, and Shahin Akhondzadeh. “Efficacy and tolerability of Linalolo in treating patients with the diagnosis of depression: a systematic review of randomized controlled trials.” *Journal of complementary & integrative medicine* vol. 20,1 81-91. 23 Aug. 2021.

- Sharifi-Rad, Javad et al. “Biological Activities of Essential Oils: From Plant Chemoecology to Traditional Healing Systems.” *Molecules* (Basel, Switzerland) vol. 22, 170. 1 Jan. 2017.
- Sharma, P.; Jha, A.B.; Dubey, R.S.; Pessarakli, M. Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions. *J. Bot.* 2012, 2012, 1–26, doi:10.1155/2012/217037.
- Takahashi, M.; Yamanaka, A.; Asanuma, C.; Asano, H.; Satou, T.; Koike, K. 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.* 2014, 9, 1023–1026, doi:10.1177/1934578x14009007.
- Turrini, F.; Beruto, M.; Mela, L.; Curir, P.; Triglia, G.; Boggia, R.; Zunin, P.; Monroy, F. Ultrasound-assisted extraction of lavender (*Lavandula angustifolia* miller, cultivar rosa) solid by-products remaining after the distillation of the essential oil. *Appl. Sci.* 2021, 11, doi:10.3390/app11125495.
- Upson, T., & Andrews, S. (2004). *The Genus Lavandula. Botanical magazine monograph*. Timber Press.
- Valussi, M. “Il grande manuale dell’aromaterapia. Fondamenti di scienza degli oli essenziali”; Tecniche Nuove Edizioni, Ed.; Tecniche Nuove Edizioni: Milano, 2013; ISBN 8848127517.
- Videira, L. et al. “Anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice: participation of serotonergic but not GABAA/benzodiazepine neurotransmission.” *Journal of ethnopharmacology* vol. 147,2 (2013): 412-8.
- Voltolina, G. (2017). *Piante officinali. Dalla coltivazione alla vendita nell'azienda agricola multifunzionale*.
- Von Känel R., Kasper S., Bondolfi G., Holsboer-Trachsler E., Hättenschwiler J., Hatzinger M., Imboden C., Heitlinger E., Seifritz E., Therapeutic effects of Silexan® on somatic symptoms and physical health in patients with anxiety disorders: A meta-analysis. 2020 .DOI: 10.1002/brb3.1997.

- Wilson, T., Poulson, A., Packer, C., Carlson, R., & Buch, M. (2021, Aprile 17). Essential Oil Profile and Yield of Corolla, Calyx, Leaf, and Whole Flowering Top of Cultivated *Lavandula angustifolia* Mill. (Lamiaceae) from Utah. *Molecules*, 26(8), 2343.
- Woronuk, G., Demissie, Z., Rheault, M., & Mahmoud, S. (2011, January). Biosynthesis and Therapeutic Properties of Lavandula Essential Oil Constituents. *Planta Med*, p. 7-15.
- Yap, W.S., Dolzhenko, A.V., Jalal, Z., Hadi M.A., KhanT.M. Efficacy and safety of lavender essential oil capsules among patients suffering from anxiety disorders: A network meta-analysis.”. *Sci Rep* 9, 18042 (2019). doi.org/10.1038/s41598-019-54529-99.

8. Ringraziamenti

Desidero in primis ringraziare la Prof.ssa Federica Pollastro, relatore della tesi, per la grande disponibilità e cortesia dimostratemi, per gli insegnamenti impartiti durante lo svolgimento delle sue lezioni e per l'attenzione dedicata al mio lavoro di tesi.

Un ringraziamento particolare va ai miei genitori per l'apporto morale ed economico ai miei studi, oltre che per il grande aiuto, forza e coraggio che mi hanno sempre dato nell'affrontare mille situazioni.

Ed infine, e non per ultima, ringrazio me stessa per aver avuto il coraggio, la temperanza, l'ostinazione e la determinazione che mi hanno condotto fin qui, in fondo "Angeli si nasce, dottori si diventa!!".

Maria