

Valeriana officinalis

Fitoquímica, farmacología y terapéutica

■ Prof. Dr. ÁNGEL M.^a VILLAR DEL FRESNO y Prof. Dra. M.^a EMILIA CARRETERO ACCAME •
Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. UCM.

En este artículo se analizan las características fitoquímicas, farmacológicas y terapéuticas de una planta medicinal muy conocida popularmente como es la valeriana. Utilizada desde tiempos remotos, su eficacia como sedante, hipnótico y relajante sigue hoy plenamente vigente.

Antes de proceder al análisis químico, farmacológico y terapéutico de la valeriana, se ofrecen algunos datos sobre su origen y usos populares.

ORIGEN

Valeriana officinalis L. es una planta perteneciente a la familia de las *Valerianaceae*. Se utilizan los órganos subterráneos (rizomas, raíces y estolones), que constituyen la droga, para el tratamiento de estados neurotóxicos, especialmente en casos de ansiedad y trastornos del sueño. La droga figura en numerosas farmacopeas¹.

En el suplemento a la 1.^a edición de la Real Farmacopea Española aparecido en 1998 se define: «La raíz de valeriana consiste en los órganos subterráneos enteros de *Valeriana officinalis* L. s.l., incluyendo el rizoma acompañado por



las raíces y los estolones, o bien, por fragmentos de estos órganos»².

Conocida con el nombre vulgar de hierba de los gatos (cuando la droga está fresca no tiene olor, pero cuando se seca se desarrolla un olor fuerte y característico, desagradable, debido a la hidrólisis de algunos de los componentes de su aceite esencial que liberan ácido isovalérico, de ahí la denominación popular), la valeriana, originaria del norte de Europa y Asia, se cultiva en diversos países europeos. Es una especie herbácea, perenne, con hojas agrupadas en roseta en la base y opuestas en el tallo^{3,4}.

Otras especies del género *Valeriana* se utilizan también para la obtención de principios activos: *V. edulis* Nutt. spp. *procera* o valeriana mejicana y *V. wallichii* DC. o valeriana de la India.

USOS POPULARES

La valeriana se conoce y utiliza desde la antigüedad. Ya los médicos griegos y romanos la prescribían como diurético, analgésico y contra la tos. A mediados del siglo XVIII, Hill (médico inglés) señaló sus efectos sedantes nerviosos⁴. Tradicionalmente se ha empleado en casos de ansiedad, excitabilidad e insomnio y como antiespasmódico. Pero igualmente se ha utilizado para combatir el dolor de cabeza, en cólicos intestinales, dolores reumáticos, dismenorreas; por vía tópica en cortaduras, pequeñas inflamaciones y para el acné. La medicina tradicional china incluye además su utilidad en resfriados, contusiones y problemas de la menstruación⁵.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

La composición química de la raíz de valeriana incluye principalmente sesquiterpenos e iridoides, todos ellos compuestos de naturaleza terpénica.

Los sesquiterpenos son oxigenados y pueden ser cetonas (valeranona), alcoholes (valerianol, alcohol kesílico), ésteres (éster del valerianol), aldehídos (valerenal) y ácidos (ácidos valerénico, acetoxivalerénico e hidroxivalerénico).

Los iridoides son triésteres de alcoholes derivados del iridano con ácidos de bajo peso molecular, acético, isovalérico, etc. Las diferencias estructurales entre ellos radican en la naturaleza de los ácidos alifáticos que esterifican las funciones hidroxílicas en 1, 7 y 11. Entre ellos se encuentran valtrato, iso-valtrato, acevaltrato, dihidrovaltrato e isovalerohidroxidihidrovaltrato. El contenido total de valepotriatos se encuentra generalmente entre el 0,5 y

el 1,2 %, siendo el mayoritario (80 %) el valtrato. Todos estos compuestos son muy inestables, sobre todo en medio ácido (pH<3); también se alteran por efecto de la humedad o el calor (>40 °C), originando aldehídos no saturados (baldrinal, homobaldrinal, etc.).

Además de los compuestos citados, la raíz de valeriana contiene glúcidos, almidón, ácidos grasos, ácidos fenólicos, GABA, glutamina y arginina, trazas de alcaloides, resina, flavonoides, triterpenos y aceite esencial (0,3-2 %) rico en monoterpenos (borneol y sus ésteres, canfeno y pinenos) y que también contiene sesquiterpenos (además de los citados anteriormente, cariofileno, cadineno, etc.)^{3,6,7,8,9}. Según la Real Farmacopea Española: «contiene no menos de 5 ml/kg de aceite esencial para la droga entera y no menos de 3 ml/kg de aceite esencial para la droga cortada, en ambos casos calculado respecto a la droga desecada»².

Algunas enfermedades psíquicas que precisan tratamiento con psicotropos pueden tratarse con una combinación de valeriana e hipérico

Las especies del género *Valeriana* se pueden diferenciar por su contenido en sesquiterpenos. En *V. wallichii* y *V. edulis* no se han detectado ácidos valerénicos y sí un alto contenido en valepotriatos (más de un 8% en *V. edulis*)^{10,11}.

Igualmente pueden existir diferencias estacionales en el contenido de aceite esencial, ácido valerénico y derivados, y valepotriatos¹².

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La raíz de valeriana presenta actividad sedante e hipnótica, por lo que está

indicada en casos de nerviosismo o ansiedad y en trastornos del sueño. Se ha demostrado, asimismo, que posee actividad espasmolítica y miorelajante.

Existe una amplia bibliografía sobre la actividad farmacológica de la valeriana, si bien todavía no se conoce con exactitud cuál o cuáles son los compuestos responsables de dicha actividad. En 1995 se publicó una revisión sobre el uso de valeriana evaluando su actividad y destacando que *V. officinalis* posee propiedades sedantes y antiespasmódicas. La actividad sobre el sistema nervioso central se ha demostrado mediante diversos ensayos farmacológicos. Estudios a nivel bioquímico sobre receptores muestran la interacción de los extractos y de algunas fracciones purificadas con el GABA. También se incluyen en la misma revisión una serie de ensayos clínicos¹³.

El European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) es un grupo de trabajo fundado en 1989 que reúne a expertos de diversos países y que, entre otras cosas, edita monografías de plantas medicinales con los requerimientos para la autorización a su comercialización en la Unión Europea. En ellas se recogen normas de farmacopea e información fitoquímica, farmacológica y clínica, y se detallan no sólo los efectos beneficiosos de las especies sino también las reacciones adversas, contraindicaciones, etc. La monografía de raíz de valeriana (*Valeriana radix*) data de julio de 1997. En ella se especifican los constituyentes químicos de la droga y posteriormente se recogen las propiedades clínicas, citando tensión, intranquilidad e irritabilidad, con dificultad en conciliar el sueño.

Se incluyen ampliamente en la citada monografía las propiedades farmacológicas, excluyéndose las de los valepotriatos, ya que estos iridoides, como ha sido comentado, son muy inestables y generalmente no se encuentran en los productos terminados; además su absorción por vía oral es muy escasa⁶.

La valeriana ha demostrado poseer actividad espasmolítica sobre fleón de conejo. El conjunto de los valepotriatos es más activo que la papaverina sobre fleón de cobaya estimulado con histamina¹⁴. El didrovaltrato y la valeranona presentan una acción de tipo musculotropa, relajan el fleón contraído por sales de potasio e inhiben los espasmos inducidos por cloruro bórico, siendo este efecto equiparable al de papaverina, pero no parece existir interacción con receptores del sistema nervioso autónomo¹⁵.

Se pensó que los valepotriatos (caracterizados en 1966 por Thies y

Funke en *V. wallichii*) serían los compuestos con actividad sobre el sistema nervioso central y realmente se ha podido demostrar mediante ensayos en animales de experimentación que valepotriatos y homobaldrinal disminuyen la actividad locomotora en el ratón¹⁶ y la agresividad en el gato.

El aceite esencial extraído de la raíz de valeriana y algunos compuestos oxigenados aislados del mismo, administrados por vía ip en ratón, producen depresión central y/o actividad relajante muscular¹⁷.

Un extenso trabajo de Hiller y Zetler (1996) realiza un estudio neurofarmacológico y anticonvulsivante del extracto etanólico de *Valeriana officinalis*. Los ensayos se efectúan en ratón y se compara la actividad con la de diazepam y la anticonvulsivante frente a picrotoxina. Del conjunto de resultados los autores sugieren que los efectos observados para el extracto se podrían deber a una interacción con el receptor GABA-A-benzodiazepínico, que puede ser diferente de la del diazepam.

De los ensayos *in vitro* publicados sobre el mecanismo de acción de la droga o de sus componentes se puede resumir: la actividad ansiolítica-sedante-hipnótica de valeriana y de sus principios activos parece ser mediada principalmente a través del complejo receptor GABA. Los principios activos de la valeriana actúan sobre el receptor GABA-A potenciando la actividad GABAérgica de modo semejante a como lo hacen los barbitúricos. Pero se postula igualmente la posibilidad de que actúen a nivel presináptico en el sistema neuronal GABAérgico inhibiendo la recaptación y el metabolismo del GABA. Los extractos acuosos e hidroalcohólico de valeriana poseen una concentración de GABA suficientemente alta como para justificar su actividad, pudiendo ser causa directa de la sedación^{18,19,20}. Igualmente se ha detectado la presencia de un lignano, hidroxipinorresinol, capaz de fijarse a receptores benzodiazepínicos²¹.

EXPERIENCIAS CLÍNICAS

Se ha publicado igualmente una extensa bibliografía sobre estudios clínicos, la mayoría de los cuales se refieren al tratamiento del insomnio y a la calidad del sueño. De ellos incluiremos únicamente algunos comentarios.

En ocasiones se han efectuado los ensayos administrando extractos acuosos de la raíz, otras veces extractos etanólicos y también compuestos aislados.

Los estudios con diversas dosis de extractos acuosos sobre voluntarios

sanos han manifestado una acción hipnótica suave, con reducción significativa del tiempo de inducción de sueño y mejoría, también significativa, en la calidad del mismo^{22,23}.

Entre los ensayos efectuados administrando extractos alcohólicos, Schulz *et al.* compararon, en un estudio randomizado cruzado sobre pacientes con trastornos del sueño, el extracto de valeriana con diazepam, con otros extractos vegetales y frente a placebo, observando cambios en el EEC, que no tienen una clara interpretación clínica²⁴.

Los síntomas de intoxicación por valeriana en casos de sobredosis son benignos y desaparecen en las 24 horas siguientes

Anteriormente, se había llevado a cabo un estudio doble ciego frente a placebo, con 121 pacientes también con problemas de sueño, a los que se administró el extracto alcohólico de valeriana, evaluando los resultados mediante 4 tipos de escalas estándar. Las medidas se hicieron antes de iniciar el tratamiento, 14 días después y a los 28 días. Se deduce de este estudio que es probable que los efectos de valeriana no sean inmediatos, sino que es preciso esperar entre 2 y 4 semanas para apreciar los efectos, especialmente en lo que se refiere al comportamiento. Esto no debe ser un inconveniente, aunque debe advertirse a los pacientes para que no interrumpan el tratamiento²⁵.

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico con extracto de valeriana, efectuado con pacientes con insomnio psicofisiológico. El tratamiento ha dado lugar a efectos positivos en la estructura y la percepción del sueño, por lo que se puede recomendar en pacientes con insomnio psicofisiológico leve²⁶.

La administración de valepotriatos por vía oral no produce efectos fácilmente registrables, lo que puede ser debido a la rápida descomposición o pobre absorción por el tracto gastrointestinal de dichos compuestos²⁷ por lo que estando demostrado que extractos acuosos de valeriana reducen el tiempo de sueño y mejoran su calidad, su acción no se puede atribuir a los valepotriatos, ya que éstos no son solubles en agua además de ser muy inestables.

También se encuentran en la bibliografía algunos ensayos en los que se comprueba el efecto sobre el sueño de la asociación de valeriana con otras especies vegetales como son la melisa²⁸ o el lúpulo²⁹; no obstante, la utilización de las asociaciones con estas finalidades será motivo de una publicación específica posterior.

USOS TERAPÉUTICOS

La raíz de valeriana tiene propiedades sedantes y está indicada, por tanto, en casos de nerviosismo o ansiedad y en trastornos del sueño, mejorando el tiempo de latencia del sueño y la calidad del mismo³⁰.

A pesar de la extensa bibliografía publicada, no se puede atribuir con seguridad la actividad a ninguno de los componentes. Principalmente contiene compuestos de naturaleza terpénica, sesquiterpenos e iridoides, que serían posiblemente junto con algunos componentes hidrosolubles, los responsables de la actividad, actuando, según algunos autores, de manera sinérgica.

En 1991, Reuter analizó las posibilidades y límites de la terapéutica con drogas naturales europeas en la medicina clínica moderna. Comenta el uso de fitofármacos en hospital, como por ejemplo en el tratamiento del estreñimiento o en los problemas del sueño y estados de inquietud. Preparaciones de valeriana, como monodroga o en combinaciones, pueden proporcionar un tratamiento adecuado y hacer innecesario el uso de drogas psicotrópicas.

Igualmente opina que en la práctica médica general, muchos problemas mentales y trastornos del sueño son controlados por el médico. En estos casos, según el autor, el tratamiento con valeriana, lúpulo, melisa y pasiflora puede proporcionar un alivio completo. Enfermedades psíquicas que precisan tratamiento con psicotropos pueden tratarse con una combinación de valeriana e hipérico, que han demostrado su efectividad como las drogas sintéticas³¹.

La valeriana y sus preparados se recomiendan en el tratamiento de distonías neurovegetativas y en trastornos del sueño.

Los valepotriatos se emplean en algunos países, sobre todo en Alemania, como ansiolíticos y antidepresores. Aunque se destruyen por la acidez gástrica, sus productos de degradación (baldrinal y derivados) conservan cierta actividad. No se puede atribuir la actividad de los preparados de valeriana a estos principios ya que, como se comentó anteriormente, la mayor parte de las preparaciones de valeriana no contienen valepotriatos o únicamente trazas de los mismos.

Una mezcla comercial que contiene didrovaltrato, valtrato y acevaltrato se ha usado como sedante. También se emplea el valtrato aislado como ansiolítico¹.

Los valepotriatos
se emplean
en algunos países
como ansiolíticos
y antidepresores

TOXICIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

Prácticamente todos los artículos publicados y las obras de consulta consideran que la droga carece de toxicidad. La toxicidad aguda y subaguda es muy baja tanto en ratón (extracto etanólico de raíz de valeriana, DL₅₀ de 3,3 g/kg, tras administración vía ip) como en rata (subaguda también por vía ip, dosis de 400-600 mg/kg/día durante 45 días). En otro estudio a dosis de 300 y 600 mg/kg/día durante 30 días no produjeron cambios significativos en los parámetros habituales^{32,33}.

En el hombre la toxicidad aguda de la valeriana es muy baja. La administración de aproximadamente 20 veces la dosis terapéutica recomendada de raíz de valeriana origina síntomas benignos (fatiga, calambres abdominales, opresión de pecho, mareos, temblor de manos y midriasis) que desaparecen dentro de las 24 horas siguientes³⁴.

El aceite esencial obtenido de raíz de valeriana es bastante tóxico (DL₅₀: 1500 mg/100 g de peso corporal, en rata)³⁵.

Fig. 1. *Valeriana officinalis* L



La valeranonona es muy poco tóxica: su DL₅₀ fue superior a 3 g/kg en rata y ratón³⁶.

Los valepotriatos han mostrado citotoxicidad en ensayos *in vitro*, pero ésta no parece haberse demostrado *in vivo*. Como ya se ha comentado, los valepotriatos son muy inestables, por lo que no se suelen encontrar en preparados de fitofármacos comerciales y presentan muy pequeña absorción.

El valtrato ha mostrado una toxicidad muy elevada sobre las células de hepatomas de rata; *in vivo*, la administración de didrovaltrato (ip, ratón) produce mejoría e incluso remisión en un porcentaje elevado de casos de tumor ascítico de Krebs II³⁷. Los valepotriatos tipo diénico (valtrato, isovaltrato y acevaltrato) muestran la mayor citotoxicidad, mientras que los de tipo monoénico (didrovaltrato e isovalerohidroxididrovaltrato) fueron de dos a tres veces menos tóxicos. En cuanto a los productos que proceden de la descomposición de los valepotriatos (baldrinal y homobaldrinal) fueron mucho menos tóxicos que los valepotriatos.

El isovaltral, procedente del isovaltrato, resultó tan citotóxico como éste

último. Los ácidos valerénicos mostraron escasa toxicidad. Se observa muy claramente una relación entre el contenido en valepotriatos en las tinturas recientemente preparadas y su toxicidad. Durante el almacenamiento los valepotriatos se descomponen, lo que se traduce en una disminución del efecto citotóxico³⁸.

Baldrinal y homobaldrinal, compuestos que resultan de la descomposición de los valepotriatos, han mostrado actividad mutagénica *in vitro* frente a varias cepas de *Salmonella*⁸.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para adultos, la dosis es de 2-3 g de droga (infusión) o el equivalente en forma de extracto seco, o 1-3 ml de tintura (1:5, etanol 70% V/V). Para la tensión nerviosa, la intranquilidad y la irritabilidad, hasta tres veces al día. Para favorecer el sueño, la mitad de una dosis simple, una o dos horas antes de acostarse, con una dosis por la tarde si es necesario.

En niños de 3 a 12 años sólo debe administrarse bajo control médico:

dosis proporcional de acuerdo con el peso corporal de la dosis de adultos, como infusión o extracto seco.

La vía de administración es la oral. No impone ninguna restricción en cuanto a la duración de la administración, ya que no se ha registrado ninguna dependencia ni síndrome de abstinencia.

No debe administrarse a niños menores de tres años^{6,30}.

En cuanto a advertencias especiales, precauciones o interacciones con otros medicamentos, tampoco se cita ninguna precaución o interacción. Durante el embarazo y la lactancia no se ha establecido la seguridad del empleo de valeriana, por lo que no debe utilizarse, al menos, sin control médico. Sí es sabido que *V. wallichii* se considera abortiva y puede afectar al ciclo menstrual⁸.

Se ha estudiado el efecto de la administración prolongada de valepotriatos en ratas madres y su descendencia. Después de administrar durante 30 días los valepotriatos por vía oral, no se produjeron cambios en la duración media del ciclo estral, ni en el número de fases estro durante este período. Tampoco en los índices de fertilidad. Los estudios de fetotoxicidad y exámenes externos no muestran diferencias a pesar de que se observa un incremento del retraso de osificación después de la administración ip, pero no tras la administración oral³⁹.

Se recogen también los posibles efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinarias. Han sido efectuados ensayos, cuya bibliografía se incorpora en la monografía ESCOP, que comparan los efectos de preparaciones que contienen extractos de raíz de valeriana con placebo y benzodiacepinas. Se demuestra que la raíz de valeriana administrada en forma de jarabe (10 ml equivalente a 4 g de droga), o combinada con otras especies vegetales tranquilizantes, no reduce la vigilancia medida a las 8 horas de administrar la preparación. Tampoco se observan efectos a la mañana siguiente. Sin embargo, se recomienda no administrar preparaciones que contengan raíz de valeriana inmediatamente antes de conducir un vehículo u operar con maquinaria peligrosa, ya que parece haberse observado cierta disminución o empeoramiento en la vigilancia una o dos horas después de la administración de jarabe de valeriana.

No se han confirmado efectos adversos ni contraindicaciones a las dosis recomendadas y, respecto a una sobredosis, como ya se ha comentado, los riesgos son mínimos.

CONCLUSIÓN

La raíz de valeriana se utiliza en casos de nerviosismo o ansiedad y especialmente en trastornos del sueño. La actividad, probablemente, se debe al conjunto de algunos de sus componentes que, según diversos autores, actuarían sinérgicamente (aceite esencial, valepotriatos y probablemente algunos compuestos hidrosolubles)⁴⁰.

Respecto a su mecanismo de acción, se supone que GABA puede contribuir *in vivo* a la actividad relajante de los extractos de valeriana en tejidos periféricos.

Se considera que la droga carece de toxicidad. Los ensayos de toxicidad efectuados en animales de experimentación muestran una toxicidad aguda y subcrónica muy baja.

Aunque se conoce el efecto citotóxico y mutagénico de los valepotriatos, éstos compuestos por una parte son liposolubles y además son muy inestables y se absorben muy poco a nivel gastrointestinal. De forma general, se considera que los productos terminados que contienen valeriana no presentan, o únicamente trazas, de valepotriatos.

No se ha establecido la seguridad de valeriana durante el embarazo y la lactancia, por lo que no debe utilizarse, al menos, sin control médico.

A las dosis aconsejadas en terapéutica, la droga no parece presentar efectos adversos o contraindicaciones. Debe administrarse con precaución antes de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa. En caso de sobredosis (aproximadamente 20 g de raíz de valeriana) los síntomas de la intoxicación son benignos y desaparecen en las 24 horas siguientes. □

BIBLIOGRAFÍA

- Martindale. The Extra Pharmacopoeia (30.^a ed.). London: The Pharmaceutical Press, 1993.
- Real Farmacopea Española (1.^a ed.). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997. Suppl. 1998.
- Bruneton J. Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes Médicinales (3.^a ed.). París: Éditions Tec & Doc, 1999.
- Paris RR, Moyses H. Précis de Matière Médicale. Tomo III. París: Éd. Masson & Cie, 1971.
- Johns Cupp M. Toxicology and Clinical Pharmacology of Herbal Products. Totowa: Humana Press, 2000.
- ESCOP. Monografía de Valeriana radix (*Valeriana officinalis* L.). Julio, 1997.
- VV.AA. The Merck Index (12.^a ed.). Whitehouse Station: Merck & CO., 1996.
- Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. A guide for Healthcare Professionals. London: The Pharmaceutical Press, 1996.
- Rombi M. 100 Plantes Médicinales (2.^a ed.). Niza: Romart, 1998.

- Freitag WE. Bestimmung von Valeren-sauren und Valerenal neben Valepotriaten in *Valeriana officinalis* durch HPLC. Pharmazeutische Ztg 1983, 128: 2869-71 y Hänsel R et al., Pharm Ind 1985, 47: 531-3, en Rombi M 1991.
- Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Rational Phytotherapy. A Physicians' Guide to Herbal Medicine. Springer-Verlag, 2001.
- Bos R, Woerdenbag HJ, van Putten FM et al. Seasonal Variation of the Essential Oil, Valerenic Acid and Derivatives in *Valeriana officinalis* Roots and Rhizomes, and the Selection of Plants Suitable for Phytomedicines. Planta Med 1998, 64(2): 143-7.
- Morazzoni P, Bombardelli E. Valeriana officinalis: traditional use and recent evaluation of activity. Fitoterapia 1995, 66(2): 99-111.
- Wagner H, Jurcic K. On the spasmolytic activity of Valeriana extracts. Planta Med 1979, 37: 84-95.
- Hazelhoff B, Malingre TM, Meijer DK. Antispasmodic effects of valeriana compounds: an *in vivo* and *in vitro* study on the guinea-pig ileum. Arch Int Pharmacodyn Ther 1982, 257(2): 274-87.
- Wagner H, Jurcic K, Schaeffe. Vergleichende Untersuchungen über die sedierende Wirkung von Baldrianextrakten, Valepotriaten und ihren Abbauprodukten. Planta Med 1980, 38: 358-65.
- Hendriks H, Bos R, Allersma DP et al. Pharmacological screening of valerenal and some other components of essential oil of *Valeriana officinalis*. Planta Med 1981, 42: 62-8.
- Cavadas C, Araújo I, Cotrim MD et al. *In vitro* study on the interaction of *Valeriana officinalis* L. extracts and their amino acids on GABAA receptor in rat brain. Arzneimittel Forschung 1995, 45(7): 753-5.
- Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chávez P. Effects of *Valeriana officinalis* extracts on [3H]flunitrazepam binding, synaptosomal [3H]GABA uptake, and hippocampal [3H]GABA release. Neurochem Res 1999, 24(11): 1373-8.
- Santos MS, Ferreira F, Cunha AP et al. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract-involvement of the GABA carrier. Arch Int Pharmacodyn Ther 1994, 327(2): 220-31.
- Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of valerian. J Pharm Pharmacol 1999, 51(5): 505-12.
- Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Muñoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. Pharmacol Biochem Behav 1982, 17: 65-71.
- Balderer G, Borbély AA. Effect of valerian on human sleep. Psychopharmacology 1985, 87: 406-9.
- Schulz H, Jobert M, Hübner WD. The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single dose of plant extracts in comparison with diazepam. Phytomedicine 1998, 5: 449-58.

25. Vorbach EU, Görtelmeyer R, Brüning J. Therapie von Insomnien: Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Baldrian-Präparates. *Psychopharmakotherapie* 1996, 3: 109-15.
26. Donath F, Quispe S, Diefenbach K et al. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000, 33(2): 47-53.
27. Hendriks H, Bos R, Woerdenbag HJ, Koster AS. Central nervous depressant activity of valerenic acid in the mouse. *Planta Med* 1985, 1: 28-31.
28. Albrecht M, Berger W, Laux P et al. Psychopharmaka und Verkehrssicherheit. Der Einfluss von Euvegal-Dragees forte auf die Fahrtüchtigkeit und Kombinationswirkungen mit Alcohol. *Z Allg Med* 1995, 71: 1215-25.
29. Gerhard U, Linnenbrink N, Georgiadou C, Hobi V. Effects of two plant-based sleep remedies on vigilance. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1996, 85(15): 473-81.
30. Blumenthal M, Busse W, Goldberg A et al. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines (1.^a ed.). Austin (Texas): American Botanical Council, 1998.
31. Reuter HD. What are the possibilities and limits of therapy with European native drugs in modern clinical medicine? *J Ethnopharmacol* 1991, 32: 187-93.
32. Fehri B, Aiache JM, Boukef K et al. Valeriana officinalis and Crataegus oxyacantha: toxicity from repeated administration and pharmacologic investigations. *J Pharm Belg* 1991, 46(3): 165-76.
33. Rosecrans JA, Defeo JJ, Youngken HW Jr. Pharmacological investigation of certain *Valeriana officinalis* L. extracts. *J Pharm Sci* 1961, 50: 240-4.
34. Willey LB, Mady SP, Cobaugh DJ, Wax PM. Valerian overdose: a case report. *Vet Hum Toxicol* 1995, 37(4): 364-5.
35. Von Skramlik E. Über die Giftigkeit und Verträglichkeit von ätherischen Ölen. *Pharmazie* 1959, 14: 435-45.
36. Rücker G, Tautges J, Sieck A et al. Untersuchungen zur Isolierung und pharmakodynamischen Aktivität des Sesquiterpens Valeranon aus *Nardostachys jatamansi* DC. *Arzneim Forsch Drug Res* 1978, 28: 7-13.
37. Anton R, Haag M, Kuballa B. Biological and therapeutic activity. The evaluation of substances derived from natural sources. En: Barton D, Ollis WD (editores). *Advances in medicinal phytochemistry*. Londres: John Libbey, 1986; 13-23; en Rombi M, 1998.
38. Bos R, Hendriks H, Scheffer JJC, Woerdenbag HJ. Cytotoxic potential of valerian constituents and valerian tinctures. *Phytomedicine* 1998, 5: 3-225.
39. Tufik S, Fujita K, Seabra ML, Lobo LL. Effects of a prolonged administration of valepotriates in rats on the mothers and their offspring. *J Ethnopharmacol* 1994, 41(1-2): 39-44.
40. Robbers JE, Tyler VE. Tyler's Herbs of Choice. The Therapeutic Use of Phyto-medicinals. Binghamton: The Haworth Press, 2000.