Ashwagandha, onterecht op de lijst met verboden planten

Een pleidooi van het Herboristengilde

18-03-2025

- *Inleiding*

Sinds 2004 worden er gevallen van leverintoxicatie (in verschillende vormen) gemeld na gebruik van fytotherapeutische extracties/producten met daarin Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal). De leverintoxicatie is meestal cholestatisch van aard, met symptomen van ernstige geelzucht en jeuk. Na het stoppen met het *Withania somnifera*-supplement en enige medicatie is er normalisatie van de levertestresultaten binnen 1-5 maanden.

Ook zijn er gevallen van hyperthyreoïdie bekend na het gebruik van *Withania somnifera* en wordt de plant inmiddels in een Deense studie omschreven als een abortifacient.

Withania somnifera is echter eveneens een wereldwijd veel gebruikt geneeskruid met een brede werking en wordt ook in Nederland veel verkocht.

In hoeverre zijn de zorgen over het gebruik van *Withania somnifera* als medicinale plant terecht en zijn deze zorgen redenen om het kruid in Nederland te plaatsen op de lijst van "verboden planten en schimmels"? In dit pleidooi wordt een overzicht gegeven van de relevante gegevens over de plant, waaronder de traditionele en wetenschappelijk onderbouwde medicinale toepassingen van *Withania somnifera,* gevolgd door een veiligheidsassessment. Hieruit voortvloeiend doen wij aanbevelingen aan het ministerie van VWS voor verantwoorde wetgeving omtrent dit geneeskruid die recht doet aan haar nut voor de samenleving.

De plant en haar toepassingen

- *De plant*

Familie: *Solanaceae*

Withania somnifera is een vaste plant en lid van de Nachtschadefamilie (*Solanaceae*). Een individuele plant kan ongeveer 75 cm hoog worden. De ovale blaadjes zijn dofgroen en 10-12 cm lang. De bloemen zijn klein en groen en hebben de typische klokvormige Nachtschadevorm. De rijpe vruchten zijjn oranje besjes, van ongeveer 0,75 cm diameter.

Het oorsprongsgebied van *Withania somnifera* is te vinden in India, Nepal, het Midden-Oosten en delen van Afrika.

Withania somnifera is een belangrijk botanisch geneesmiddel en kent een langdurig gebruik binnen traditionele geneessystemen als Ayurveda en Unani.

Medicinaal wordt doorgaans de wortel van de plant gebruikt.

De plant geldt als adaptogeen, dit wil zeggen dat extracties van de plant, diverse lichaamsfuncties- en weefsels ondersteunen die onder fysieke en mentale stress staan. Dit betekent dat *Withania somnifera* voor een grote reeks aan aandoeningen en symptomen wordt voorgeschreven en gebruikt.

Wereldwijd is *Withania somnifera* een van de meest gebruikte botanische geneesmiddelen en de teelt en verwerking zijn commercieel interessant.

Withania somnifera wordt internationaal beschreven in verschillende farmacopees en gezaghebbende compendiums, zoals de Ayurvedische Farmacopee van India (API), Indiase Farmacopee (IP), Britse Farmacopee (BP), Farmacopee van de Verenigde Staten, Amerikaanse Kruidenfarmacopee (AHP), Farmacopee van de Volksrepubliek China en de monografieën van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

- *Actieve stoffen in* Withania somnifera

- Steroidale lactone triterpenoïden: withanoliden met o.a. withaferine A, withanoliden A-Y, withanon, witadomniferine A en witasomniferolen A-C.
- Alkaloïden: witanine, somniferine, somnine, tropine, cuscohygrine, anahygrine, somniferine, pseudowitanine, pseudotropine, kuskohigrine, isopeletierine en anaferine
- Flavonoïden: waaronder 3-O-rutinoside, 6,8-dihydroxycemferol, quercetine en het glycoside derivaat 3-O-rutinoside-7-O-glucoside.
- Witanolidglycosiden: sitoindoside IX en sitoindoside X.
- Steroïde saponinen: sitoindoside VII en VIII.
- Coumarinen: scopoletine
- Sterolen
- Fenole zuren: o.a. chlorogeenzuur, ferulaatdoconasil-DF (derivaat ferulazuur)
- Harsen
- Lipiden
- Koolhydraten (John, 2014), (Dutta & al, 2019)

- *Gebruik binnen Ayurveda en in de Indiase volksgeneeskunde*

Het medische gebruik van *Withania somnifera* wordt voor het eerst beschreven in de *Charaka samhita* (1000 v.Chr.) en in de *Sushruta samhita* (1000 v.Chr.) en ook opgenomen in de *Bhela samhita* (1000 v.Chr.), de *Ashtanga hridaya* (600 n.Chr.), de *Vrindamadhava* (900 n.Chr.), de *Chakradatta* (1100 n.Chr.), de *Bhavaprakasha* (1600 v.Chr.) en in de *Nighantus* (specifieke collecties), belangrijke Vedische medische literatuur.

In de Ayurveda wordt *Withania somnifera* gezien als een "*Rasayana*" (verjongend medicijn) en wordt het al eeuwenlang gebruikt. Het wordt aanbevolen om "*balavardhan*" (kracht) en "*mamsavardhan*"(spiergroei) te bevorderen. De wortel wordt ingezet als afrodisiacum en sedativum en geldt als levensverlengend medicijn. *Withania somnifera* wordt ook gebruikt als algemeen energiegevend tonicum en als "*Medharasayana"* (middelen die de cognitie verhogen) en bij geriatrische patiënten. (Mir & al, 2012)

Indicaties voor *Withania somnifera* binnen de Ayurveda zijn o.a. chronische vermoeidheid, algehele zwakte, gewrichtsproblemen, verlies van tanden, dorst, impotentie, vroegtijdig verouderen, uitputting en spierzwakte. (Mir & al, 2012)

Traditioneel gebruik van de plant omvat toepassingen om het uithoudingsvermogen, fysieke kracht en de gezondheid in het algemeen te bevorderen, en de vorming van vitale vloeistoffen te stimuleren, zoals bloed, lymfevocht en sperma. (Umadevi & al, 2012)

In de volksgeneeskunde van India worden de bladeren soms gebruikt als anthelminthicum en als infuus bij koorts. Gekneusde bladeren en bessen worden topisch toegepast op zwellingen en opgezette klieren, fistels en zweren. (Umadevi & al, 2012)

- ***Wetenschappelijke studies***

Withania somnifera is een uitgebreid onderzocht geneeskruid en vertoont zeer diverse farmaceutische effecten.

Neurodegeneratieve aandoeningen

Meerdere studies wijzen op aanzienlijke neuroprotectieve en anti-neurodegeneratieve effecten van *Withania somnifera* en geisoleerde stoffen uit de plant.

Een aantal studies geven aan dat *Withania somnifera* activiteiten vertoont die van nut kunnen zijn bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

In vitro en in vivo onderzoek liet zien dat toediening van *Withania somnifera*:

- de toxische effecten van β-amyloïde neutraliseert, een implicatie bij neurocognitieve stoornissen tijdens HIV-infectie. (Kurapati & al, 2013)
- Leidde tot significante verbeteringen in de cognitieve functie van ratten leidde als gevolg van de remming van amyloïde β-42, en vermindering van pro-inflammatoire cytokines TNF-α, IL-1β, IL-6 en MCP-1, stikstofmonoxide en lipideperoxidatie en zorgde voor een afname van de activiteit van β en γ-secretase, enzymen die verantwoordelijk zijn voor de vorming van onoplosbare neurotoxische aggregaten van β-amyloïde. (Pandey & al, 2018)
- In transgene muizen die gedurende 30 dagen een halfgezuiverd extract van de *Withania somnifera*-wortel kregen, dat voornamelijk withanoliden bevatte, de negatieve effecten van de ziekte van Alzheimer compenseerde door het aantal van het LDL-receptor-gerelateerde eiwit LRP1 (lipoproteïne-gerelateerd eiwit 1 met lage dichtheid) in de lever te verhogen. (Sehgal & al, 2012)
- In muizen de gedragsstoornissen bij de ziekte van Alzheimer omkeerde. (Zlokovic & al, 2010)

Withaferine A:

- verminderd in vitro de aggregatie van β-amyloïde en remt de accumulatie van τ-eiwitten. De stof remt oxidatieve en pro-inflammatoire stoffen en reguleert heat shock-eiwitten (HSP's), waarvan de expressie toeneemt wanneer cellen worden blootgesteld aan stressoren.
- remt in vitro de productie van amyloïde β aanzienlijk, maar ook de genexpressie van neuro-inflammatoire moleculen die verband houden met NF-KB. (Atluri & al, 2020), (Das & al, 2021)

Withanolide A

- is in staat om de bloed-hersenbarrière (BBB) te penetreren.
- zorgde in ratten voor een significante vermindering van geïnduceerd herseninfarct in muizen, naast een verbetering van de biochemische parameters en een vermindering van buitensporig hoge niveaus van neurotransmitters, die waren veroorzaakt door eerdere ischemie. (Mukherjee & al, 2020)
- withanolide A, withanolide B, witanoside IV en witanoside V interageren met de hydrofobe kern van β-amyloïde 1-42 in de vorm van een oligomeer, wat verdere interactie met monomeren voorkomt en aggregatie vermindert (Dubey & al, 2021), (Kuboyama & al, 2006)

Ook bij de behandeling van de ziekte van Parkinson lijkt *Withania somnifera* enige effecten te vertonen.

In ratten met geïnduceerde Parkinson zorgde een preventief toegediende dosis *Withania somnifera*-extract gedurende drie weken van 100, 200 en 300 mg/kg lichaamsgewicht, dat dit significant lipoperoxidatie verminderde, de glutathionconcentratie verhoogde, glutathion S-transferase, glutathionreductase, glutathionperoxidase, superoxidedismutase en catalase-activiteiten, catecholamines en dopamine D2-receptorbinding verhoogde en de expressie van tyrosinehydroxylase verbeterde. (Ahmad & al, 2005)

Er is waargenomen dat orale toediening van *Withania somnifera*-extract (100 mg/kg, i.p.) aan muizen de niveaus van dopamine (DA), 3,4-dihydroxyfenylazijnzuur (DOPAC) en homovanillinezuur (HVA) verhoogt en ook de niveaus van lipoperoxidatiemarkers in het striatum van de muizen normaliseert. (Raja Sankar & al, 2009)

Een andere ernstige neurodegeneratieve aandoening waar *Withania somnifera* effecten op lijkt te vertonen is de ziekte van Huntington.

In een diermodel werden de symptomen van de ziekte van Huntington kunstmatig opgewekt door 3-NP intraperitoneaal toe te passen. Er werd waargenomen dat de chronische toediening van *Withania somnifera*-extract een gunstig effect had op biochemische parameters en motorische functie vanwege de antioxidante eigenschappen van de plant. Er was een afname van lipoperoxidatie, een afname van de niveaus van lactaat en nitraatdehydrogenase, een toename van de niveaus van superoxide dismutase en catalase, en een deblokkering van het mitochondriale complex en dus een herstel van de ATP-synthese. Factoren van belang bij de ziekte van Huntington. Het effect was dosisafhankelijk: 100 mg/kg en 200 mg/kg. (Kumar & Kumar, 2009)

In een ander onderzoek bij muizen werd het gunstige effect van withaferine A, geïsoleerd uit *Withania somnifera* aangetoond. Het onvermogen van cellen om proteostase te behouden is een teken van veroudering en een kenmerk van veel neurodegeneratieve ziekten, waaronder de ziekte van Huntington. In dit muismodel verbeterde withaferine A de verminderde proteostase door de hitteschokrespons te activeren en de ziekteprogressie te vertragen. De muizen met de ziekte van Huntington die werden behandeld met withaferine A leefden significant langer en herstel van gedrags- en motorische stoornissen werd ook waargenomen, waaronder een vermindering van het lichaamsgewicht. Biochemische studies bevestigden de activering van hitteschok, de vermindering van mutante huntingtine-aggregaten en de verbetering van de striatale functie in de hersenen bij muizen. Bovendien verminderde withaferine A de ontstekingsprocessen aanzienlijk, zoals opgemerkt door verminderde microglia-activiteit. (Joshi & al, 2021), (Fakhri & al, 2022)

Psychiatrische aandoeningen

Withania somnifera-wortelextract kan een nuttige aanvulling zijn op SSRI's bij de behandeling van patiënten met een obsessief-compulsieve stoornis. (Jahanbakhsh & al, 2016)

Er is een onderzoek uitgevoerd bij muizen die gedragssymptomen vertoonden die vergelijkbaar zijn met die van OCS. In dit diermodel kregen muizen een methanolextract van *Withania somnifera* (doses: 10, 25, 50, 100 mg/kg) en een waterextract van *Withania somnifera* toegediend. Er werd waargenomen dat de toediening van beide extracten de gedragsstoornissen bij de muizen aanzienlijk verbeterde, zonder de motorische activiteit te beïnvloeden. De verkregen resultaten waren

vergelijkbaar met die van de standaardbehandelingen: fluoxetine, ritanserin en para-chloorfenylalanine. (Kaurav & al, 2012)

Het effect van *Withania somnifera* bij het Alcohol Ontwenningssyndroom (AWS) bij ratten werd bestudeerd. Er werd waargenomen dat de orale toediening van *Withania somnifera* de ontwenningsangst als gevolg van chronisch alcoholgebruik verlichtte, wat wijst op een beschermend effect van de plant bij de behandeling van ontwenningsreacties van alcohol. (Gupta & Rana, 2000)

Withania somnifera heeft gunstige effecten op het beheersen van gedragsveranderingen, angst en toevallen bij alcoholontwenningsverschijnselen bij ratten, en het verbetert de locomotorische activiteit. (Haque & al, 2021)

In een klinische studie werd aangetoond dat de toediening van *Withania somnifera*-wortelextract aan patiënten gedurende 10 weken (300 mg van het extract werd tweemaal daags toegediend) de kwaliteit van de slaap aanzienlijk verbeterde en het ook gemakkelijker en sneller maakte om in slaap te vallen. (Nayak & al, 2015)

Er zijn ook onderzoeken uitgevoerd bij oudere mensen van 65-80 jaar om de veiligheid, werkzaamheid en verdraagbaarheid van *Withania somnifera*-wortelextract te beoordelen. Significante verbeteringen in slaapkwaliteit, mentale alertheid bij het ontwaken en algemeen welzijn werden waargenomen. De geteste behandeling bleek veilig en effectief te zijn en de deelnemers vertoonden een goede tolerantie. (Kelgane & al, 2020)

Een andere studie werd ook uitgevoerd om de effectiviteit te bepalen van de verschillende verbindingen die aanwezig zijn in *Withania somnifera* voor de behandeling van slapeloosheid. Het bleek dat bij muizen een alcoholisch extract met een hoog gehalte aan actieve withanoliden niet effectief was. Daarom werd een waterig extract met triethyleenglycol als hoofdbestanddeel onderzocht. Het bleek dat dit extract een significante inductie van NREM-slaap (Non-Rapid Eye Movement) veroorzaakte. In de handel verkrijgbare triethyleenglycol werkte op dezelfde manier, hoewel dosisafhankelijk (bij muizen werd 10-30 mg/dier toegediend). (Kaushik & al, 2017)

Een groep gezonde personen die symptomen van slapeloosheid vertoonden, kreeg gedurende 6 weken eenmaal daags 120 mg gestandaardiseerd *Withania somnifera*-extract (Shoden®) toegediend. Er werd waargenomen dat bij 72% van de proefpersonen de slaapkwaliteit verbeterde, vergeleken met 29% in de placebogroep. In de behandelingsgroep was er een significante verbetering in SE-slaapefficiëntie, slaapduur en totale slaaptijd. Er werden ook significante verbeteringen op fysiek, psychologisch en milieugebied opgemerkt. In de loop van het onderzoek werden geen behandelings-gerelateerde bijwerkingen gemeld. (Deshpande & al, 2020)

Er zijn eveneens studies verricht naar de werkzaamheid van *Withania somnifera* in de context van de behandeling van slaaptekort.

Er is een onderzoek uitgevoerd bij volwassen mannetjesratten waarbij de dieren een week lang slaaptekort hadden. Indicatoren van oxidatieve stress werden gemeten door middel van spectrofotometrie, terwijl serotonine- en dopaminespiegels werden gemeten door ELISA. Een verlaging van de antioxidant-enzymspiegels werd waargenomen in de groep ratten met slaaptekort. Een significante vermindering van de niveaus van vrije radicalen en lipideperoxidatie en een toename van de niveaus van antioxidante enzymen werden waargenomen in de groep die werd behandeld met

Withania somnifera-wortelextract. De niveaus van dopamine en serotonine namen ook toe in vergelijking met de onbehandelde controlegroep. (Suganya & al, 2020)

De bevindingen van Baker et al. suggereren dat *Withania somnifera* een positieve invloed kan hebben op stress, slaapkwaliteit, energieniveaus en mentale helderheid voor studenten. De studie gebruikte kwalitatieve analyse om de waargenomen impact van *Withania somnifera* op deze factoren te beoordelen, en de resultaten gaven aan dat deelnemers die *Withania somnifera* gebruikten verbeteringen op deze gebieden rapporteerden in vergelijking met degenen die een placebo namen. (Baker & al, 2022)

O'Connor et al. voerden een dubbelblinde gerandomiseerde controlestudie uit die de impact van *Withania somnifera* op stress, slaapkwaliteit en hunkeren naar voedsel bij studenten onderzocht met behulp van kwantitatieve analyse. Uit de studie bleek dat *Withania somnifera* een significante positieve invloed had op het verminderen van stress en het verbeteren van de slaapkwaliteit, maar geen significant effect had op het hunkeren naar voedsel. (Baker & al, 2022)

Eén studie werd uitgevoerd bij een groep patiënten met de diagnose gegeneraliseerde angststoornis (GAS). Deelnemers werden behandeld met SSRI's- selectieve serotonineheropnameremmers- en namen ook zes weken lang dagelijks een capsule *Withania somnifera*-extract. Na het experiment werd geconcludeerd dat *Withania somnifera*-extract mogelijk SSRI-therapie zou kunnen ondersteunen bij patiënten met de diagnose GAS-syndroom. (Fuladi & al, 2021)

Er werd ook opgemerkt dat *Withania somnifera*-suppletie HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) statistisch en significant verminderde en in iets mindere mate DASS-21 (Depression, Anxiety and Stress Scale). Een verlaging van de cortisol- en DHEA-S-spiegels in de ochtend werd ook waargenomen. Bij mannen was er een toename van de testosteronspiegels. Bij vrouwen veranderden de testosteronniveaus niet. Er werd een significante vermindering van de PSS-scores (waargenomen stressschaal) waargenomen. (Lopresti & al, 2019), (Salve & al, 2019), (Pratte & al, 2014)

De anxiolytische effecten van *Withania somnifera* kunnen te wijten zijn aan verschillende mechanismen. Ten eerste kan *Withania somnifera* de activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as verminderen. Als reactie op een stressstimulus veroorzaakt de HPA-as indirect een toename van zowel de cortisol- als de DHEA-concentraties. DHEA (dehydro-epiandrosteron) is een steroïde hormoon dat samen met melatonine en groeihormoon wordt gerekend tot de zogenaamde 'hormonen van de jeugd', omdat hun afscheiding aanzienlijk afneemt met de leeftijd. (Karasek, 2005)

Verhoogde DHEA-secretie is waargenomen bij volwassenen onder acute stress en bij personen die traumatische gebeurtenissen hebben meegemaakt. Hogere DHEA-niveaus worden ook in verband gebracht met het roken van sigaretten en alcoholgebruik bij mannen van middelbare leeftijd.

De anxiolytische effecten van *Withania somnifera* worden ook in verband gebracht met de ontstekingsremmende en antioxiderende effecten. Onder omstandigheden van stress, depressie en angst worden ontstekings- en oxidatieve processen verhoogd. *Withania somnifera* remt de bovengenoemde processen door gelijktijdig op verschillende mechanismen in te werken. Hoewel ze afzonderlijk worden besproken, ligt de potentie van *Withania somnifera* in de interactie tussen hen en is het verantwoordelijk voor het verbeteren van de stemming bij mensen met een depressie. (Lopresti & al, 2019)

Er is een onderzoek uitgevoerd met een capsule met vertraagde afgifte met *Withania somnifera*-wortelextract (300 mg, Prolanza™). Deelnemers namen gedurende 90 opeenvolgende dagen dagelijks één *Withania somnifera*-capsule. Er werd opgemerkt dat behandeling met *Withania somnifera* eenmaal daags met één capsule het geheugen en de aandacht, de slaapkwaliteit en het algehele psychologische welzijn aanzienlijk verbeterde. Er werd ook een vermindering van het stressniveau opgemerkt. De behandeling bleek veilig te zijn en werd goed verdragen. (Gopukumar & al, 2021)

Er werd een onderzoek uitgevoerd bij vrouwelijke ratten om de effecten van acuut slaaptekort op de immuunfunctie en de modulatie van deze toestand te bepalen door de toepassing van een waterig extract van *Withania somnifera*-bladeren. Een verhoogde expressie van pro-inflammatoire en immuunfactoren werd waargenomen bij de dieren met slaaptekort (GFAP, TNF α, IL-6, OX-18, OX-42). In de met *Withania somnifera* behandelde groep was er een remming van door stress geïnduceerde apoptose met een toename van de expressieniveaus van NF-KB, AP-1, Bcl-Xl en cytochroom c. (Kaur & al, 2017)

Een groep patiënten met schizofrenie, depressie en angststoornissen werd ook bestudeerd. De deelnemers werden behandeld met gestandaardiseerd *Withania somnifera*-extract. De resultaten van de studie suggereren dat het extract veelbelovende effecten heeft bij de behandeling van patiënten met depressie, angststoornissen en schizofrenie. Het exacte werkingsmechanisme is echter nog niet bekend. (Gannon & al, 2019)

Klinische en experimentele studies hebben de werkzaamheid van *Withania somnifera* bij de behandeling van angststoornissen bevestigd. Het is echter pas relatief recent dat een van de componenten die verantwoordelijk zijn voor de anxiolytische werking van *Withania somnifera* werd geïdentificeerd. Het geïdentificeerde bestanddeel is ferulaatdoconasil-DF (DF-doconasylferulaat), een alkylester van ferulazuur met een lange keten. Na voltooiing van het onderzoek werd opgemerkt dat, net als bij diazepam, DF een anxiolytisch effect vertoont dat wordt geblokkeerd door flumazenil. DF werkt door de activiteit van het GABA-A-receptorcomplex te wijzigen. (Candelario & al, 2015)

Bijwerkingen die typisch zijn voor benzodiazepinen, zoals verslechtering van cognitieve en motorische functies, werden niet waargenomen in de loop van de experimenten. (Pratte & al, 2014), (Candelario & al, 2015), (Maccioni & al, 2021)

Onderzoek heeft de gunstige effecten van *Withania somnifera* op de niveaus van neurotransmitters in de hersenen (verhoogde GABA en verlaagde dopamine) bij alcoholafhankelijke ratten aangetoond. (Marathe & al, 2021)

Withania somnifera heeft ook potentieel bij de aanvullende behandeling van exacerbaties van schizofreniesymptomen. Toediening van *Withania somnifera*-extract aan patiënten resulteerde in een vermindering van negatieve, algemene en totale PANSS-symptomen (Positive and Negative Syndrome Scale) in vergelijking met placebo. Er was een significante verbetering in PPS-scores (Perceived Stress Scale). Deze significante verbeteringen werden opgemerkt in de onderzoeksgroep en ze ervoeren slechts minimale bijwerkingen. (Chengappa & al, 2018)

Remenapp et al. ontdekten dat suppletie met *Wihtania somnifera* een positief effect had op de cognitieve functie, met name op de aandacht en het werkgeheugen, evenals op de stemming, waardoor symptomen van angst en stress werden verminderd. De bevindingen suggereren dat *Withania somnifera* potentieel kan hebben als een natuurlijk supplement om de cognitieve functie te verbeteren en de stemming bij volwassenen te verbeteren. (Remenapp & al, 2022)

Fertiliteit

Withania somnifera lijkt significante effecten te hebben op met name mannelijke vruchtbaarheid.

Bij mannen met oligospermie die gedurende 90 dagen werden behandeld met *Withania somnifera*, werd een toename van het aantal zaadcellen, een toename van het spermavolume en een toename van de beweeglijkheid van het sperma waargenomen. De niveaus van testosteron en luteïniserend hormoon namen ook toe, terwijl de niveaus van PRL (prolactine) en FSH (folliculotroop hormoon) werden verlaagd. In onderzoeken bij mannen met normozoöspermie werd opgemerkt dat de toediening van *Withania somnifera* in de vorm van wortelpoeder ook de spermaparameters aanzienlijk verbeterde. Er was een toename van het aantal zaadcellen, een verbetering van de spermamorfologie, een toename van het spermavolume en een toename van de beweeglijkheid van het sperma, wat ook de kans op zwangerschap bij vrouwen verhoogde. Een verbetering van het hormonale profiel en een toename van antioxidante enzymen en antioxidante vitamine A, C, E in spermaplasma werd ook waargenomen. (Mahdi & al, 2011), (Nasimi Doost Azgomi & al, 2018), (Gupta & al, 2013)

Er werden geen bijwerkingen waargenomen. Bij mannen die het medicijn oraal innamen in de vorm van *Withania somnifera*-wortel, werden niet alleen de spermakwaliteit en de reproductieve hormoonspiegels verbeterd, maar werd ook de lipideperoxidatie geremd en werd CO (eiwitcarbonylgroepen) verminderd. (Mahdi & al, 2011), (Sengupta & al, 2018)

De aanwezigheid van CO in bloed en weefsels is een betrouwbare indicator van eiwitperoxidatie. Hoge niveaus van CO zijn waargenomen in de loop van veel ziekten. Tot op heden is de exacte relatie tussen CO-groepen, oxidatieve stress en ziekte niet bekend. Het gebruik van CO-groepen als biomarker is echter gunstig omdat deze groepen relatief stabiel zijn en relatief vroeg verschijnen. (Dalle-Donne & al, 2003)

Bij mannen met idiopathische onvruchtbaarheid verbetert het de spermaparameters zonder bijwerkingen. Daarnaast kan *Withania somnifera* ook worden beschouwd als een alternatieve behandeling in plaats van pentoxifylline. (Nasimi Doost Azgomi & al, 2018)

Ondanks de veelbelovende resultaten vereist dit onderwerp verder onderzoek vanwege onvoldoende gegevens. De exacte moleculaire werkingsmechanismen van *Withania somnifera* en zijn actieve ingrediënten in de context van de behandeling van mannelijke onvruchtbaarheid zijn nog onbekend. (Durg & al, 2018)

In één onderzoek werd aangetoond dat orale suppletie met *Withania somnifera*-wortelextract met een hoge concentratie (HCARE) de seksuele functie bij gezonde vrouwen verbeterde. Vergeleken met placebo werd een significante verbetering van seksuele opwinding, smering, orgasme en een toename van het aantal succesvolle geslachtsgemeenschap waargenomen. (Dongre & al, 2015)

Chauhan et al., bevestigden dat in vergelijking met placebo, suppletie met *Withania somnifera*-wortelextract geassocieerd was met een statistisch significante toename van de totale DISF-M-scores (derogatis-interview voor seksueel functionerende mannen). (Chauhan & al, 2022)

Hypothyreoïdie

Withania somnifera-extract verlaagt de schildklierhormoonspiegels in het bloed en reguleert het glucosemetabolisme, dat wordt aangetast bij schildklieraandoeningen.

Withania somnifera is een van de weinige geneeskrachtige planten bij hypothyreoïdie die vrij is van jodium. Jodium is wat de schildklier stimuleert om de hormonen T3, T4 en TSH te produceren. Het is echter aangetoond dat *Withania somnifera* effectiever is bij de behandeling van subklinische hypothyreoïdie dan bij gevorderde hypothyreoïdie. Desondanks kan het worden gebruikt als aanvulling op conventionele therapie. (Sharma & al, 2018)

De stof die vooral de schildklieractiviteit stimuleert is withaferine A, die ook kankerbestrijdende effecten heeft. Het antioxidante effect van withaferine A normaliseert de functie van de schildklier. (Abdel-Wahhab & al, 2019)

Er werd een onderzoek uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van *Withania somnifera*-wortelextract bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie te evalueren. In totaal werden 50 proefpersonen met verhoogde serumthyrotroop hormoonspiegels (TSH) (4,5-10 µIE/L) in de leeftijd van 18 en 50 jaar willekeurig toegewezen aan behandelingsgroepen (n = 25) of placebogroepen (n = 25) gedurende een behandelingsperiode van 8 weken.

Acht weken behandeling met *Withania somnifera* verbeterde de serum TSH-, T3- en T4-spiegels aanzienlijk in vergelijking met placebo. Het is dus aangetoond dat behandeling met *Withania somnifera* gunstig kan zijn voor het normaliseren van schildkliermarkers bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie. (Sharma & al, 2018)

Adaptogene werking

Adaptogenen zijn kruiden die het vermogen van een individu verbeteren om met stress om te gaan en zich aan te passen aan veranderingen. De meest recente definitie van een adaptogeen is "een klasse van metabole regulatoren die het vermogen van het lichaam verbetert om zich aan te passen aan omgevingsfactoren en de schade die ze zouden kunnen veroorzaken te vermijden."

Het ideale adaptogeen moet negatieve veranderingen veroorzaakt door stress verminderen, veilig zijn en heilzaam werken, zelfs als de gegeven dosis hoger is dan vereist, en vrij zijn van nadelige bijwerkingen, zoals het niet meer beïnvloeden van het functioneren van het lichaam dan nodig is. (Sharma & al, 2018)

Op basis van de bovengenoemde kenmerken kan *Withania somnifera* worden beschouwd als een adaptogeen.

Er werd een onderzoek uitgevoerd bij een groep paarden die *Withania somnifera*-wortelextract kregen. De dieren werden blootgesteld aan verschillende stressfactoren, zoals zware inspanning, scheiding en lawaai. Hematologische parameters werden tijdens het experiment bestudeerd. Na 21 dagen werd in de behandelde groep een statistisch significante afname van cortisol, epinefrine, glucose, triglyceriden, creatinine, IL-6, alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase waargenomen. Dit geeft de adaptogene, antioxidante en immunostimulerende effecten van *Withania somnifera* aan. De adaptogene effecten van de gestandaardiseerde extracten van de wortel van *Withania somnifera* en *Panax ginseng* werden ook bestudeerd bij ratten die werden blootgesteld aan chronische stress (CS) met behulp van de Footshock-methode. Chronische stress veroorzaakte de inductie van hyperglykemie, glucose-intolerantie, verhoogde plasmacorticosteronspiegels, verhoogde maagzweren, seksuele disfunctie, cognitieve stoornissen, immunosuppressie en mentale depressie. Het hele scala van de bovengenoemde aandoeningen werd aanzienlijk verlicht door de toediening van

Withania somnifera-extract en *Panax ginseng* voorafgaand aan de stressor. (Bhattacharya & Muruganandam, 2003)

Het effect van een waterfractie verstoken van withanoliden, die werd geïsoleerd uit de wortel van *Withania somnifera*, werd ook bestudeerd. De studie onderzocht de adaptogene activiteit van een nieuwe withanolide-vrije waterfractie uit de wortels van *Withania somnifera* bij ratten en ontdekte dat het significante anti-stresseffecten vertoonde, waaronder een verbeterd zwemuithoudingsvermogen en een verminderd bijniergewicht, zonder nadelige effecten te veroorzaken. (Singh & AL, 2001)

Spierkracht

Van suppletie met *Withania somnifera* is aangetoond dat het de spierkracht aanzienlijk verhoogt en spiervernieuwingsprocessen stimuleert. In een uitgevoerd onderzoek kregen jonge gezonde mannen gedurende acht weken tweemaal daags 300 mg *Withania somnifera*-wortelextract oraal toegediend. Deze mannen deden ook aan lichaamsbeweging- proefpersonen namen deel aan een gestructureerd weerstandstrainingsprogramma op basis van de publicaties van de National Strength and Conditioning Association (NSCA). Bij de behandelde patiënten werd een significante toename van de spierkracht waargenomen, evenals een toename van de spiermassa in de armen en borst. Er werd opgemerkt dat bij de patiënten met *Withania somnifera*-suppletie het niveau van door inspanning geïnduceerde schade aan de spiermyocyten significant lager was dan in de placebogroep, zoals blijkt uit de stabilisatie van de creatinekinasespiegels in het plasma.

Bovendien werd een significante toename van de testosteronniveaus en een significante afname van lichaamsvet opgemerkt in de behandelde groep. (Wankhede & AL, 2015)

Shenoy et al., bevestigden in hun onderzoek dat de groep die *Withania somnifera*-suppletie kreeg significante verbeteringen had in verschillende metingen van cardiorespiratoir uithoudingsvermogen in vergelijking met de placebogroep. In het bijzonder vertoonde de *Withania somnifera*-groep een significante toename van de maximale aërobe capaciteit, de tijd tot uitputting en de beademingsdrempel. Bovendien had de *Withania somnifera*-groep lagere niveaus van serumcortisol, een hormoon dat verband houdt met stress. Er werd ook een onderzoek uitgevoerd bij een groep volwassen atleten die een strikt gedefinieerde dosis *Withania somnifera* kregen, terwijl de andere groep een placebo kreeg. Aan het einde van het onderzoek werd een significante toename van VO2 max (maximale aerobe capaciteit) waargenomen in de behandelde groep atleten, vergeleken met de placebogroep. De atleten die met *Withania somnifera* werden behandeld, hadden significant hogere Total Quality Recovery Scores (TQR). (Shenoy & AXL, 2012)

Een verbetering van de kwaliteit van leven werd waargenomen bij met *Withania somnifera* behandelde atleten (dit werd onderzocht op basis van de resultaten van de DALDA-vragenlijst- Daily Analysis of Life Demands for Athletes). Op basis van de Recovery Stress Questionnaire (RESTQ)-scores werd geschat dat behandelde atleten gemakkelijker herstelden van inspanning- ze waren minder moe en hadden meer energie- in vergelijking met de placebogroep. Een significante toename van het antioxidantgehalte werd ook opgemerkt in de behandelde groep. Tijdens het onderzoek werden geen nadelige effecten waargenomen, wat aangeeft dat deze plant veilig kan worden gebruikt. (Choudhary & al, 2015)

Bovendien verhoogde een waterextract van *Withania somnifera* effectief de spierkracht en induceerde het vetgroei. Uit de studie bleek dat de deelnemers na 8 weken suppletie met *Withania somnifera* een significant grotere toename van spierkracht en kracht hadden in vergelijking met degenen die een

placebo kregen. Tevens hadden de deelnemers die *Withania somnifera* gebruikten een sneller herstel van de spierkracht na een spierbeschadigende oefening in vergelijking met de placebogroep. (Ziegenfuss & al, 2018)

Naast deze uitgesproken farmacologische effecten, vertoont *Withania somnifera* sterke ontstekingsremmende en immunomodulerende activiteiten in meerdere studies die interessant zijn voor het verminderen van aandoeningen die ontstekingsgerelateerd zijn zoals cardiovasculaire, long- en auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis en diabetes, kanker en neurodegeneratieve ziekten.

Ook zijn er antibacteriele eigenschappen aangetoond van extracten van *Withania somnifera.*

- ***Westers fytotherapeutisch gebruik***

Sinds ongeveer 25 jaar is er een stijgend gebruik van *Withania somnifera* in Europa, Noord-Amerika, en andere regio's buiten het oorspronkelijke gebied. Gezien de adaptogene aard van het kruid heeft het een breed therapeutisch gebruik.

Veel van deze middelen worden door de consument op eigen initiatief aangeschaft.

In een westerse fytotherapeutische/orthomoleculaire of anderszins natuurgeneeskundige praktijk wordt *Withania somnifera* vooral als breedwerkend adaptogeen ingezet, met indicaties als stress, angst, slaapproblemen, pijn aan het bewegingsapparaat met name fibromyalgie en reumatische aandoeningen en als immunostimulant.

Een therapeut met een gedegen opleiding is op de hoogte van de contra-indicaties, interacties en bijwerkingen die verbonden zijn met *Withania somnifera*.

Veiligheidsassessment van *Withania somnifera*

Withania somnifera wordt waarschijnlijk al duizenden jaren als medicinale plant gebruikt en wordt gezien als een veilig geneeskruid, mits gebruikt in de aangegeven doseringen en bereid van de juiste plantendelen.

Er zijn meerdere recente dierstudies en klinische studies gewijd aan de veiligheid van dit geneeskruid.

- ***Dierstudies***

In Wistar-ratten die *Withania somnifera* gedurende 28 dagen, in een 200, 400, 800 mg/kg lichaamsgewicht/dag kregen, werden geen tekenen van intoxicatie en geen veranderingen in de biochemie van het bloed waargenomen. Histopathologische veranderingen in organen lagen binnen de normale grenzen. Na herhaalde toediening vertoonde het extract van *Withania somnifera*-wortelpoeder geen grote afwijking in een dosis van 5 keer de aanbevolen dosis voor mensen en hoger tot 800 mg/kg. (Langade & al, 2023)

Een tweede recente *in vivo*-studie beoordeelde de orale acute en subchronische toxiciteit van *Withania somnifera*-wortelextract bij Sprague Dawley ratten (mannetjes en vrouwtjes) gedurende respectievelijk 14 en 90 dagen, volgens de OESO-423- en -408-richtlijnen en GLP-naleving. Bij acute toxiciteit kregen ratten van beide geslachten oraal een dosis van 2.000 mg/kg. Bij subchronische toxiciteit kregen dieren oraal herhaalde doses *Withania somnifera*-wortelextract toegediend in een dosis van 250, 500 en 1.000 mg/kg gedurende 90 dagen met een extra herstelperiode van 14 dagen.

Er werden ook nog twee groepen (elk n=5 dieren) geobserveerd die gedurende 90 dagen vehiculum en 1.000 mg/kg *Withania somnifera*-wortelextract kregen. Bij acute toxiciteit toonden de resultaten aan dat LD 50 van *Withania somnifera*-wortelextract bij SD-ratten hoger was dan 2.000 mg/kg.

Bij subchronische toxiciteit vertoonde orale toediening van het extract gedurende 90 dagen geen significante toxicologische veranderingen bij ratten. Hematologische en serumchemische markers werden gevonden binnen het normale bereik. Terminale obductie vertoonde geen grove of histopathologische gevolgen. Het niveau zonder waargenomen nadelig effect (NOAEL) van het *Withania somnifera*-wortelextract was 1.000 mg/kg lichaamsgewicht en veilig te gebruiken bij deze dosis bij ratten. (Wangikar & al, 2024)

- ***Recente klinische studies***

Een studie uitgevoerd in India bij een groep van 80 volledig gezonde individuen bevestigde het gebrek aan toxiciteit van *Withania somnifera*. De deelnemers kregen elk 300 mg *Withania somnifera*-wortelextract oraal toegediend, tweemaal daags gedurende 8 weken. Dit werd beoordeeld door het monitoren van parameters zoals lichaamsgewicht, systolische en diastolische bloeddruk, hemoglobine, alkalische fosfatase, alaninetransaminase, aspartaattransaminase en plasmaneutrofielen en bloedplaatjes. De waarden van de bovenstaande indicatoren aan het einde van het onderzoek vertoonden geen significante verschillen tussen de groep die het extract gebruikte (40 proefpersonen) en de groep die placebo kreeg (40 proefpersonen). De schildklierfunctie werd ook gecontroleerd door bloedspiegels van tri-joodthyronine, thyroxine en TSH te meten; Er waren echter ook geen significante verschillen in de niveaus van deze hormonen. (Verma, 2021)

Een eerdere studie bij een kleinere groep gezonde vrijwilligers (18 personen) liet eveneens het ontbreken van significante effecten zien op het aantal rode bloedcellen, het percentage witte bloedcellen, de ESR-waarde, bilirubine en plasma-eiwitspiegels na inname van *Withania somnifera*-wortelextract. Er werd echter wel een toename van het serumcreatinine en een verlaging van het stikstofgehalte van ureum in het bloed waargenomen. De onderzoekers schreven dit fenomeen toe aan de gelijktijdig waargenomen toename van spiermassa tijdens het onderzoek. Vrijwilligers namen waterextracten gedurende een periode van 10 dagen in doses die in de loop van de tijd toenamen, beginnend met het equivalent van 6 g en eindigend met 10 g. (Raut & al, 2012)

Dan zijn er nog een tweetal zeer recente klinische studies naar de veiligheid van *Withania somnifera*.

Een studie keek specifiek naar de verdraagbaarheid en veiligheid van gestandaardiseerde *Withania somnifera*-wortelextract capsules (AgeVel®/Witholytin®) in een dosis van 1.000 mg/dag bij orale toediening bij gezonde mannelijke deelnemers. Het ging hier om een niet-gerandomiseerde, open-label, klinische studie met één behandeling voor achttien gezonde mannelijke deelnemers in de leeftijd van 18 tot 60 jaar. De deelnemers kregen gedurende vier weken tweemaal daags een dosis van 500 mg van de *Withania somnifera*-wortelextract capsules toegediend. Elke capsule bevatte niet minder dan 7,50 mg in totaal aan withanoliden. De studie evalueerde verschillende indicatoren in een cohort van gezonde deelnemers tijdens het onderzoek, waaronder vitale functies, orgaanfunctietests, urineanalyse, röntgenfoto en ECG, cardiorespiratoir uithoudingsvermogen, lichaamsvetpercentage, mager lichaamsgewicht, bijwerkingenprofiel en verdraagbaarheid van de WSE-capsules. De fysische, hematologische en biochemische kenmerken van de deelnemers waren normaal en er werden geen significante veranderingen of onregelmatigheden waargenomen in veiligheidsstatistieken zoals lever-, nier- en schildklierfuncties na toediening van AgeVel®/Witholytin®. Uit deze studie bleek dat gezonde

mannelijke deelnemers gedurende vier weken een gestandaardiseerde WSE konden consumeren in een dagelijkse dosering van 1.000 mg zonder nadelige effecten. Toekomstig onderzoek moet zich richten op veiligheidsbeoordelingen op lange termijn bij mannelijke en vrouwelijke deelnemers. (Vaidya & al, 2024)

Een open-label, klinische opzet studie met gezonde vrijwilligers keek naar de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van *Withania somnifera*-wortelextract (met 2,5% totaal aan withanoliden). Het extract werd oraal toegediend in 2 capsules van elk 200 mg (totaal 400 mg) bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers. De studie evalueerde de farmacokinetische parameters van de vier bioactieve bestanddelen, namelijk withanoside IV, withaferine A, 12-deoxy-withastramonolide en withanolide A in het *Withania somnifera*-wortelextract na analyse van plasma met behulp van een gevalideerde UHPLC-MS/MS-methode. Verder werden ook veiligheids- en verdraagbaarheidsbeoordeling voor vitale functies, testen op orgaanfunctie, urineonderzoek, röntgenfoto's, ECG en bijwerkingenprofiel onderzocht. Na orale toediening van 2 WS-capsules (elk 200 mg) rapporteerden de deelnemers normale fysische, hematologische en biochemische parameters zonder afwijkingen in veiligheidsstatistieken. Voor de vier bioactieve stoffen variëren de blootstellingsparameters tussen 0.472 en 4.468 ng/ml (Cmax), 1.000-1.416 uur (Tmax) en 2.051-13.319 ng/ml*uur (AUC 0-t). Verder verschilden t1/2 (1.696-4.377 h), lambda_z (0.141-0.282 L/h), Cl/F (0.065-0.954 mg/(ng/ml)/h), AUMC 0-inf_obs (21.720-80.485 ng/ml*h^2) en MRT 0-inf_obs (3.680-7.516 h) ook voor elke bioactieve stof. (Sharma & al, 2025)

- ***Leverintoxicatie-casussen***

In 2004 werd in Japan het eerste geval ontdekt dat *Withania somnifera* in verband bracht met een leverintoxicatie.

Het betrof een 20-jarige man met een angststoornis die tweemaal de aanbevolen dosis *Withania somnifera* gebruikte, samen met meerdere reguliere angstremmers (propranolol en alprazolam). De man ontwikkelde leverproblemen van het cholestatische type volgens de diagnostische criteria van de Digestive Diseases Week- Japan 2004 (DDW-J). De leverbiopsie toonde ernstige intrahepatische cholestase met uitgebreide canaliculaire galproppen. De patiënt herstelde zonder problemen binnen 2 maanden na behandeling met ursodeoxycholzuur, fenobarbiton en stopzetting van inname van *Withania somnifera*. Een door geneesmiddelen geïnduceerde lymfocytenstimulatietest toonde reactiviteit en geneesmiddel-interacties tussen *Withania somnifera*, propranolol en alprazolam. (Inagaki & al, 2017)

Een vermelding uit IJsland noemde vijf gevallen van leverintoxicatie, door de auteurs toegeschreven aan *Withania somnifera*-supplementen. Drie van de casussen waren tussen 2017-2018 voorgevallen in IJsland, de twee andere waren afkomstig van het Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) in 2016 (waarschijnlijk uit andere landen). Van de vijf patiënten waren er drie mannelijk met een gemiddelde leeftijd van 43 jaar (21-62 jaar). Alle patiënten ontwikkelden geelzucht en andere symptomen zoals misselijkheid, vermoeidheid, jeuk en maag – en darmklachten, beginnend twee tot twaalf weken na het starten met inname van *Withania somnifera*. De leverklachten waren cholestatisch of gemengd van aard. Jeuk en hyperbilirubinemie duurden vijf tot twintig weken. Geen van de patiënten ontwikkelden leverfalen en de leverwaarden waren binnen een tot vijf maanden normaal bij vier patiënten. (Björnsson & al, 2020)

Ook in het VK is een casus bekend, waarbij een 39-jarige vrouw werd gediagnosticeerd met geelzucht en misselijkheid na het nemen van een vrij verkrijgbaar kruidensupplement met *Withania somnifera*-wortelextract. (Ireland & al, 2021)

Er is eveneens een associatie met *Withania somnifera* in een casus van leverfalen, dit betrof een 41-jarige vrouw die, terwijl ze *Withania somnifera*-extract en progesteron gebruikte, in aanmerking kwam voor een levertransplantatie vanwege haar verslechterende toestand. (Suryawanshi & al, 2023)

Een geval uit Polen betrof een 23-jarige Poolse man zonder enige medische voorgeschiedenis. De patiënt werd opgenomen in het ziekenhuis vanwege geelzucht. In het interview werd gemeld dat hij al een jaar *Withania somnifera* gebruikte. Laboratoriumresultaten toonden een toename van totaal bilirubine, alaninetransaminase (ALAT), aspartaattransaminase (ASAT), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkalische fosfatase (ALP), totaal cholesterol, triglyceriden en ferritine. Op basis van klinische symptomen en aanvullende tests werd bij de patiënt acute hepatitis vastgesteld en hij werd doorverwezen naar een instelling met een hoger referentiepercentage om door geneesmiddelen geïnduceerde leverbeschadiging uit te sluiten. Er werd een R-waarde beoordeeld, wat wijst op hepatocellulair letsel. Het resultaat van de 24-uurs urineverzameling overschreed tweemaal de bovengrens van normaal voor koperuitscheiding in de urine. De klinische toestand verbeterde na intensieve farmacologische behandeling en vier plasmaferesebehandelingen. (Lubarska & al, 2023)

Ook in India zijn meerdere gevallen geweest van leverbeschadiging door *Withania somnifera*. Een retrospectieve studie keek naar data vanuit meerdere centra in India. Patiënten die *Withania somnifera* consumeerden als onderdeel van multi-kruidenformuleringen of samen met andere bekende hepatotoxische supplementen of geneesmiddelen werden uitgesloten. Alle patiënten ondergingen een gedetailleerd diagnostisch onderzoek om concurrerende oorzaken redelijk uit te sluiten. Waar mogelijk werd de betrokken kruidenformulering opgehaald en onderworpen aan chemische analyse. Van de 23 patiënten met leverbeschadiging door *Withania somnifera* (januari 2019 tot december 2022), rapporteerde men 8 patiënten met HILI die verband houdt met formulering met één ingrediënt. Het studiecohort was overheersend bij mannen en cholestatische hepatitis was de meest voorkomende presentatie. Vijf patiënten hadden een onderliggende chronische leverziekte; 3 presenteerden zich met acuut-op-chronisch leverfalen en alle 3 waren overleden bij de follow-up. In andere gevallen was de leverbeschadiging langdurig, maar toch zelfbeperkend. Leverbiopsie toonde cholestatische kenmerken, voornamelijk met hepatocellulaire necrose en overheersende ontsteking op basis van lymfocyten/eosinofielen. Eén patiënt ontwikkelde zich tot chronische HILI. Chemische analyse onthulde alleen natuurlijke fytochemicaliën zonder vervalsing of verontreiniging. (Philips & al, 2023)

Uit de VS was er een casus van een 44-jarige witte vrouw met een medische voorgeschiedenis van prikkelbare darmsyndroom, angst, ADHD, herniastatus na een aanrijding met een motorvoertuig die zich bij de afdeling spoedeisende hulp meldde voor een klacht van een maand van pijnloze geelzucht en jeuk. Ze stelde dat ze Xanax gebruikte voor angst en een kruidensupplement had genomen om haar stress te verminderen. Ze merkte op dat ze ook in Florida werd geëvalueerd en in het ziekenhuis werd opgenomen met een negatieve echografie, MRCP en hepatitisscreening. Ze kreeg te horen dat ze een leverbiopsie nodig zou hebben. Ze merkte een verergering van geelzucht op, wat haar ertoe aanzette om opnieuw op de afdeling spoedeisende hulp te worden geëvalueerd. Ze meldde ook niet-specifieke buikpijn. Ze verklaarde dat het kruidensupplement dat ze nam bestond uit *Withania somnifera* en stopte met het nemen van het supplement omdat ze haar symptomen opmerkte. Ze ontkende misselijkheid, braken, pijn op de borst, kortademigheid, koorts, koude rillingen, oedeem, tekenbeten of

recente ziekten. Haar vitale functies tijdens de evaluatie waren bloeddruk 111/67, temperatuur 98,3, pols 82, ademhalingsfrequentie 15, SpO2 99%. Ze zag er goed uit, normocephalisch/atraumatisch, met een normale snelheid en een regelmatig hartritme. Ze had geen ademnood, rales, rhonchi of piepende ademhaling. Haar buik was zacht en niet-gevoelig, maar er was aanzienlijke geelzucht, waaronder sclerale icterus. Ze was alert en gericht op persoon, plaats en tijd. Met betrekking tot de evaluatie van haar laboratoriumwerk vertoonde ze transaminitis en hyperbilirubinemie. Haar laboratoriumwerk onthulde een totaal bilirubine 10,5, direct 6,0, ALP 106, AST 62, ALAT 55. Haar basale metabolische panel vertoonde geen significante elektrolytenafwijkingen. Haar urineonderzoek onthulde 3+ bilirubine, maar zonder zorgen over een urineweginfectie. Haar volledige bloedbeeld had geen leukocytose en haar hemoglobine en hematocriet waren stabiel op 12,3/36,1 met normocytaire MCV. Ze had een echografie van de buik en CT-beeldvorming van het buikbekken waaruit geen galblaaspathologie of enig probleem met het buikbekken bleek. Ze merkte op dat ze eerder uitgebreid onderzoek had gedaan, waaronder een negatief hepatitispanel en MRCP tijdens haar evaluatie in Florida. Er werd gebeld naar de dienstdoende gastro-enteroloog en er werd aanbevolen om de patiënt cholestyramine voor te schrijven voor haar jeuk en om een strikte follow-up te krijgen met een gastro-enteroloog in een poliklinische setting. Ze kreeg te horen dat ze moest stoppen met het nemen van een kruidensupplement, zoals *Withania somnifera*, omdat dit haar onderliggende geelzucht en leverziekte kan hebben veroorzaakt. (Rattu & al, 2022)

- *Nieuwe inzichten mb.t. levertoxiciteit* Withania somnifera

Extracten van *Withania somnifera* bevatten meer dan 200 metabolieten, waarbij withanon, een van de belangrijkste is voor de farmaceutische kwaliteiten van de plant.

Deze stof is een representatieve withanolide en heeft structuren die vaak worden geassocieerd met bijwerkingen.

Withanon kan niet-labiele adducten vormen met de nucleosiden dG, dA en dC in DNA en de biologische eigenschappen ervan verstoren. Withanon vormt ook adducten met amines en dit proces is omkeerbaar. Withanon wordt gedetoxificeerd door glutathion, maar bij beperking van glutathion-niveaus kan het DNA-schade veroorzaken. Mogelijk dat dit gegeven een potentieel mechanisme is voor de gemelde leverschade door *Withania somnifera*. (Siddiqui & al, 2021)

Withanon bevindt zich in verschillende percentages in de plantendelen van *Withania somnifera*, respectievelijk 19 en 3 mg/g droog gewicht van bladeren en wortels. (Rai & al, 2016)

Traditioneel worden de wortels van *Withania somnifera* gebruikt als grondstof voor extracties van de plant. Het plantendeel waar withanon slechts in lage percentages is te vinden.

Professor *Kerry Bone*, medeoprichter en innovatieaanjager bij MediHerb, waar hij werkzaam is als Director of Research and Development liet het supplement dat verantwoordelijk werd gehouden voor de drie IJslandse casussen en een in de VS, analyseren. Volgens de relevante USP-methode (United States Pharmacopeia) bleek het product een hoog percentage Withania-blad te bevatten, ondanks dat het etiket alleen wortel als plantdeel claimde. (Bone)

Withanon bevindt zich in hoge percentages in het blad van *Withania somnifera*.

Mogelijk is dit de oorzaak van de DILI (Drug Induced Liver Injury) die in verband worden gebracht met het product.

Een andere withanolide die mogelijk in verband kan worden gebracht met leverintoxicatie is withaferine A.

Er zijn tegenstrijdige rapporten geweest over de verdeling van withaferine A in *Withania somnifera*. Hoewel de meeste rapporten stellen dat de wortels van de plant de hoogste concentraties van deze fytochemische stof hebben, hebben verschillende andere aangegeven dat in bladeren withaferine A in verhoudingsgewijs hogere hoeveelheden kan ophopen. Een uitgebreid overzicht van de beschikbare rapporten suggereert dat de biologische effecten van *Withania somnifera* sterk synergetisch van aard zijn, waarbij veel withanoliden samen het gewenste fysiologische effect mediëren. Bovendien kan een diverse formulering van withanoliden ook de toxische effecten (indien aanwezig) van withaferine A neutraliseren. Afgaande op het momenteel beschikbare wetenschappelijke bewijs, is het veilig om te concluderen dat het gebruik van formuleringen van hele planten in plaats van uitsluitend wortel- of bladrecepten de best mogelijke optie kan zijn voor verder onderzoek naar de therapeutische voordelen van deze medicinale plant. Hele plantaardige formuleringen bevatten andere metabolieten die de toxiciteit van wortels teniet kunnen doen. Extracten gemaakt van hele planten kunnen daarom holistisch alle therapeutische voordelen bieden en de toxiciteit verminderen. (Kumar & al, 2023)

Withania somnifera is ook commercieel een interessante medicinale plant, voor landen als India is het een belangrijk exportproduct, het wereldwijde gebruik van de plant is sterk gestegen, waardoor het verleidelijk wordt om ook andere plantendelen te verwerken, dan traditioneel gebruikelijk is.

Goede controle van de kwaliteit van producten met *Withania somnifera* zou dit kunnen voorkomen.

Levertoxiciteit kan mogelijk ook te wijten zijn aan supplementen en extracten met hogere concentraties in vergelijking met traditionele Ayurvedische toepassingen.

Daarnaast kan toxiciteit het gevolg zijn van inname van meer dan de aanbevolen dosis. Het eerste bekende geval van leverintoxicatie in Japan betrof een man met een angststoornis die tweemaal de aanbevolen dosis *Withania somnifera* gebruikte, samen met meerdere angstremmers (propranolol en alprazolam). (Inagaki & al, 2017)

Van veel andere casussen is niet bekend wat de dagelijkse dosering van het *Withania somnifera*-product was.

Bij ratten bleek de dosering zonder waargenomen schadelijk effect van droog *Withania somnifera*-extract 2000 mg/kg te zijn en de overeenkomstige humane equivalente dosis (HED) is 325 mg/kg/dag. (Pires & al, 2020), (Patel & al, 2016)

Withania somnifera heeft in diverse recente klinische toxiciteits-studies op gezonde subjecten geen significante veranderingen in leverwaarden laten zien of andere negatieve bijwerkingen en werd goed verdragen. In deze studies werden doseringen variërend van 300 mg/dag, 1000 mg/dag, 6-10 g/dag en 400 mg in een eenmalige dosering. (Sharma & al, 2025) (Vaidya & al, 2024) (Raut & al, 2012) (Verma, 2021)

Withanon en andere withanoliden worden gedetoxifeerd door glutathion, glutathion-deficiëntie kan mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van leverschade, die mogelijk in verband kunnen worden gebracht bij *Withania somnifera.*

Een contra-indicatie voor patiënten met glutathion-deficiëntie ligt voor de hand, dit komt voor bij o.a. idiopathische longfibrose, aan het humaan immunodeficiëntievirus gerelateerde ziekte en respiratory distress syndrome.

- Withania somnifera *en hyperthyreoïdie*

Withania somnifera en withaferine A vertonen diverse therapeutische effecten op hypothyreoïdie, door een schildklier-stimulerend effect.

Het antioxidante effect van withaferine A normaliseert de functie van de schildklier. (Abdel-Wahhab & al, 2019)

Ook in een kleinschalige klinische studie zorgde acht weken behandeling met *Withania somnifera* voor verbetering van serumspiegels TSH-, T3- en T4 in vergelijking met placebo. Het is dus aangetoond dat behandeling met *Withania somnifera* gunstig kan zijn voor het normaliseren van schildkliermarkers bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie. (Sharma & al, 2018)

Er zijn enige casussen bekend waarbij *Withania somnifera*-extracten symptomen van hyperthyreoïdie kan veroorzaken.

Een 73-jarige vrouw presenteerde zich met supraventriculaire tachycardie, symptomen van hyperthyreoïdie en significant lage TSH-spiegels, na twee jaar gebruik van *Withania somnifera*-extract als een zelf toegediende behandeling voor hypothyreoïdie. Volledige symptomatische resolutie en biochemische verbetering volgden na stopzetting van het supplement. De gebruikte dosering in deze casus is onbekend. (Kamal & al, 2022)

Een andere casus betrof een 47-jarige, voorheen gezonde Japanse man, die twee maanden voor zijn eerste bezoek aan het ziekenhuis begon met het innemen van *Withania somnifera*. Hij bezocht het ziekenhuis voor typische symptomen van thyreotoxicose, zoals een gevoel van vermoeidheid, koorts 's nachts en gewichtsverlies gevolgd door diarree en hoofdpijn. Bloedonderzoek onthulde thyreotoxicose. Echografie van de schildklier toonde interne echoheterogeniteit en geen toename van de bloedstroom. Schildklierscintigrafie onthulde een tekort aan opname door de schildklier. Na het stoppen van de toediening van *Withania somnifera* waren zowel zijn symptomen als serumschildkliermarkers verbeterd. De gebruikte dosering is ook in deze casus onbekend. (Hayashi & al, 2024)

Het gaat hier om een zeer klein aantal casussen. Het lijkt echter verstandig om het gebruik van *Withania somnifera* te vermijden bij patiënten die al te maken hebben met hyperthyreoïdie.

- *Is* Withania somnifera *een abortifacient?*

In de aanbevelingen voor het RIVM over *Withania somnifera* staat het volgende te lezen over het gebruik van *Withania somnifera* om een abortus op te wekken:

"In traditionele gebruiken in oosterse landen, zoals China en India, is Withania somnifera onder andere gebruikt om abortus op te wekken. Het is niet bekend hoe vaak dit is gedaan en of dat nog steeds gebeurt. Dit effect is niet onderzocht. Daarom wordt uit voorzorg geadviseerd om tijdens de zwangerschap geen producten met dit kruid te gebruiken". (de Heer, 2024)

Deze bewering is voor het eerst te vinden in een rapport van de Technical University of Denmark (DTU) uit 2020. (DTU, 2020)

Dit rapport was reden voor de Danish Veterinary and Food Administration om *Withania somnifera* te verbieden in Denemarken.

Het rapport van het DTU is echter sterk bekritiseerd door o.a. instanties die indirect geciteerd werden in het rapport. Zo is er te lezen: "*the root has been used in traditional medicine to induce abortion (WHO 2009)*" waarbij de "*WHO monography on Selected Medicinal Plants*" wordt geciteerd. (WHO, 2009)

Hierin staat het volgende vermeldt: "*due to the lack of safety data and the fact that the crude drug has been used in traditional medicine to induce abortion, its use during pregnancy or breastfeeding is contraindicated*" waarbij gerefereerd wordt aan de monografie van *Withania somnifera* in de American Herbal Pharmacopeia (AHP). (Upton R & al, 2000)

Het AHP heeft hier inmiddels op gereageerd op hun website onder de titel "*AHP Responds to Claims of Withania somnifera Abortifacient Effects– READ NOW*" gepubliceerd op 25 juni 2024. (AHP, 2024)

Deze reactie is als volgt:"*However, the WHO monograph, in an example of what is known in medical literature as citation distortion*, *did not fully articulate the AHP review which stated the following:* "*There are conflicting reports regarding the use of Withania somnifera in pregnancy. Large but undefined doses have been reported to possess abortifacient activity (Chadha 1976; Svoboda 1992). Of several ayurvedic practitioners consulted, none reported having observed an abortifacient activity clinically. Conversely,* Withania somnifera *has, traditionally and in modern ayurvedic practice, been used to prevent miscarriage and stabilize the fetus (Tirtha 1998).*" Chada only mentioned that "*In Pakistan, it is credited with abortifacient properties*" while Svoboda comments, without providing any source, that "*In small quantities, it is a good tonic for weak pregnant women, but it should be used with care because in large quantities it can cause abortion.*" (AHP, 2024)

Het Deense rapport selecteert slechts twee gedateerde citaten, die niet gecontroleerd zijn op validiteit en context. Het noemt niet de tientallen bronnen in de monografie van de WHO, die de veiligheid van *Withania somnifera* noemen, daarnaast is het een feit dat de monografie van de WHO het citaat niet correct weergeeft. (Berra & al, 2024)

Berra & al keken ook in de database van PubMed, een gratis database van de United States National Library of Medicine (NLM) verbonden aan het National Institutes of Health (NIH) in de VS. Het bestaat op dit moment uit meer dan 37.000.000 citaten uit biomedische literatuur van MEDLINE, life science journals en online boeken. Een zoekopdracht in PubMed met de zoektermen "*Withania somnifera*" of "*Withania somnifera*" en "abor*" of "abortion" of "abortifacient" verkreeg geen enkel artikel. (Berra & al, 2024)

Ook de drie belangrijkste boeken in de Ayurveda, de *Charaka samhita*, de *Sushruta samhita* en de *Vagbhata's Ashtanga hridaya* bleken geen verwijzingen naar *Withania somnifera* als abortifacient te hebben. (Berra & al, 2024)

Dit geldt ook voor Ayurvedische standaardwerken als "*Nadkarni Indian Materia Medica*", "*Materia Medica of Ayurveda*" van *Vaidya Bhagwan Dash* en *Vaidya Lalitesh Kashyap*, "*Indian Herbal Remedies*" of de "*Ayurvedic Pharmacopoeial Plant Drugs*" van *CP Khare*. (Berra & al, 2024)

Over een veel gebruikt keukenkruid als Echte Salie (*Salvia officinalis*) zijn meer verwijzingen te vinden in studies en literatuur als abortifacient dan *Withania somnifera*.

Dieronderzoek wijst verder op een eventueel veilig gebruik tijdens de zwangerschap, het gebruik leidde niet tot problemen in de ontwikkeling van rattenfoetussen en zwangere moeders, waaronder overlijden, structurele misvormingen en lichaamsgroei. (Prabu & Panchapakesan, 2015)

Zoals alle medicijnen dienen ook geneeskruiden met zorg tijdens de zwangerschap te worden toegepast, het huidige advies om *Withania somnifera* inname te vermijden tijdens de zwangerschap, kan worden gehandhaafd, ook al zijn er geen tekenen dat het gebruik schade kan berokkenen.

- ***Wat zegt het RIVM?***

In 2024 publiceerde het RIVM de Risk assessment of herbal preparations containing *Withania somnifera* (Ashwagandha). Hierin werden de volgende conclusies getrokken:

"In Nederland worden kruidenpreparaten met *Withania somnifera* verkocht. Het kruid is beter bekend onder de naam Ashwagandha. In de vorm van voedingssupplementen zijn ze zowel in drogisterijen als online verkrijgbaar. *Withania somnifera* thee is vooral online verkrijgbaar. *Withania somnifera* wordt gebruikt bij bijvoorbeeld stress, vermoeidheid of om beter te slapen. Het RIVM onderzocht of kruidenpreparaten met *Withania somnifera* schadelijk zijn voor de gezondheid. Het kruid kan schadelijke effecten veroorzaken bij mensen die er gevoelig voor zijn. Het is onbekend om welke mensen dat gaat. Het RIVM adviseert daarom uit voorzorg om geen kruidenpreparaten met *Withania somnifera* te gebruiken, en vooral niet tijdens de zwangerschap. Internationaal onderzoek bij mensen is meestal gericht op de positieve effecten van het kruid. Daarin zijn geen schadelijke effecten gevonden bij mensen die voedingssupplementen met *Withania somnifera* gebruikten. Wel hebben artsen vergiftigingen gemeld bij mensen die deze supplementen hadden ingenomen. Zij melden schadelijke effecten in de lever en op de concentraties van schildklierhormonen en cortisol. Deze mensen hadden voedingssupplementen gebruikt met ongeveer evenveel *Withania somnifera* als de supplementen die in Nederland te koop zijn. *Withania somnifera* kan ook als thee worden gebruikt. Het is niet bekend of de gebruiker hiervan dezelfde hoeveelheid schadelijke stoffen binnenkrijgt als bij het gebruik van voedingssupplementen. Er is geen wetenschappelijk onderzoek gedaan naar het effect van *Withania somnifera*-thee. Bij gebrek aan informatie wordt aangenomen dat de conclusie voor voedingssupplementen ook geldt voor het gebruik van het kruid in de vorm van thee. In traditionele gebruiken in oosterse landen, zoals China en India, is *Withania somnifera* onder andere gebruikt om abortus op te wekken. Het is niet bekend hoe vaak dit is gedaan en of dat nog steeds gebeurt. Dit effect is niet onderzocht. Daarom wordt uit voorzorg geadviseerd om tijdens de zwangerschap geen producten met dit kruid te gebruiken." (de Heer, 2024)

Op basis van de in dit document gepresenteerde informatie stelt het Herboristengilde dat de conclusies van het RIVM geen recht doen aan het medicinale nut van *Withania somnifera* voor de samenleving. De conclusies zijn te kort door de bocht (zoals *".. in oosterse landen, zoals China en India, is* Withania somnifera *onder andere gebruikt om abortus op te wekken*." en "*Bij gebrek aan informatie wordt aangenomen dat de conclusie voor voedingssupplementen ook geldt voor het gebruik van het kruid in de vorm van thee*.") en leggen een zware nadruk op incidentele aversie effecten, die bij verantwoord gebruik te voorkomen zijn en bij tijdig opmerken grotendeels omkeerbaar zijn. Wij stellen dan ook dat andere conclusies zouden moeten worden getrokken na het in overweging nemen van alle relevante informatie omtrent *Withania somnifera*.

Conclusies en aanbevelingen Herboristengilde

Op basis van de beschikbare wetenschappelijke data over het medicinale gebruik van *Withania somnifera* en de huidige kennis over traditioneel gebruik van het kruid valt te concluderen dat

- er een groot belang is bij het gebruik van het geneeskruid *Withania somnifera* voor veel Nederlandse burgers. Zeker gezien de adaptogene werking van het kruid is het een geneesmiddel dat een rol kan spelen in zowel de preventieve als curatieve gezondheidszorg. Het kruid wordt al door veel mensen gebruikt, met goede resultaten, voor een veelvoud aan klachten. Vaak ook voor klachten waarvoor ze anders reguliere middelen moeten gebruiken met aanzienlijk meer bijwerkingen. Deze en toekomstige gebruikers van *Withania somnifera* de toegang tot het kruid ontzeggen is op basis van de huidige kennis over het kruid niet te verantwoorden;
- de gemelde gevallen van leverintoxicatie niet genoeg aanleiding zijn om *Withania somnifera* te verbieden. Het gaat om een zeer beperkt aantal gevallen, zeker in contrast met het wereldwijde grootschalige gebruik van de plant. In farmacologische termen gaat het om een 'zeer zeldzame bijwerking' (< 0,01%). Daarnaast is de bijwerking zeer waarschijnlijk omkeerbaar als de symptomen van leverintoxicatie tijdig worden opgemerkt. Dit pleit voor een veiligheidswaarschuwing op etiketten van *Withania somnifera*-producten, niet voor een verbod. Zeker wanneer de hoeveelheid mogelijke bijwerkingen (op één hand te tellen) en de kans daarop (< 0,01%) wordt vergeleken met de hoeveelheid mogelijke bijwerkingen en de kans daarop van vrij verkrijgbare medicijnen zoals paracetamol, ibuprofen en andere NSAID's, wordt duidelijk dat een verbod op *Withania somnifera* niet in proportie is met het beleid op andere geneesmiddelen;
- ook de gemelde gevallen van door *Withania somnifera* geïnduceerde hyperthyreoïdie geen aanleiding geven voor een verbod op het kruid. Ook deze bijwerking komt zeer zelden voor en is omkeerbaar. Ook is niet bekend wat de gebruikte doseringen waren bij deze gevallen. Daarnaast is dit bij verantwoord gebruik een medicinaal effect dat juist kan worden toegepast als (adjuvante) therapie bij hypothyreoïdie;
- er bij wetgeving rondom kruiden(preparaten) meer aandacht moet worden besteed aan het verschil in werking tussen verschillende delen van een plant, alsmede de werking van de plant als geheel. In het geval van *Withania somnifera* blijkt de concentratie withanon sterk te verschillen tussen de wortel en de bovengrondse delen van de plant. 'Vervuiling' van wortelextract-supplementen met andere plantendelen kan hebben bijgedragen aan de gemelde gevallen van leverintoxicatie. Als er meer aandacht komt voor de kwaliteit van supplementen, waarbij wetgeving gebeurt op basis van gedegen kennis over (inhoudsstoffen van) planten(delen) en de werking daarvan, kunnen dit soort gevallen grotendeels worden voorkomen.

Het Herboristengilde beveelt daarom aan om *Withania somnifera* te verwijderen van de lijst met verboden planten. In plaats daarvan hoort de plant thuis in de lijst met planten waarvoor een vermelding inzake gebruiksadvies op het etiket verplicht wordt gesteld. In dit gebruiksadvies dient in ieder geval een waarschuwing te worden opgenomen omtrent gebruik bij schildkieraandoeningen en het advies om gebruik van het kruid te staken bij symptomen van leverintoxicatie. Ook dienen etiketten van *Withania somnifera*-producten te vermelden welk plantendeel is gebruikt en moet er een duidelijk zichtbare aanbevolen dosering worden vermeld.

Literatuurlijst

1. Abdel-Wahhab, K.G.; Mourad, H.H.; Mannaa, F.A.; Morsy, F.A.; Hassan, L.K.; Taher, R.F. Role of Ashwagandha methanolic extract in the regulation of thyroid profile in hypothyroidism modeled rats. Mol. Biol. Rep. 2019, 46, 3637–3649.
2. Ahmad, M., Saleem, S., Ahmad, A. S., Ansari, M. A., Yousuf, S., Hoda, M. N., & Islam, F. (2005). Neuroprotective effects of *Withania somnifera* on 6-hydroxydopamine induced Parkinsonism in rats. Human & experimental toxicology, 24(3), 137-147.
3. Atluri, V. S. R., Tiwari, S., Rodriguez, M., Kaushik, A., Yndart, A., Kolishetti, N., ... & Nair, M. (2020). Inhibition of Amyloid-Beta production, associated neuroinflammation, and Histone Deacetylase 2-mediated epigenetic modifications prevent neuropathology in Alzheimer's disease in vitro Model. Frontiers in aging neuroscience, 11, 342.
4. Baker, C., Kirby, J. B., O'Connor, J., Lindsay, K. G., Hutchins, A., & Harris, M. (2022). The perceived impact of ashwagandha on stress, sleep quality, energy, and mental clarity for college students: qualitative analysis of a double-blind randomized control trial. Journal of medicinal food, 25(12), 1095-1101.
5. Berra, J. L., Chernigoy, S., Alvarez, K., & Wernisch, M. J. (2024). *Withania somnifera* under fire: A critical scientific analysis of regulatory decisions. International Journal of Ayurveda Research, 5(3), 148-153.
6. Bhattacharya, S.K.; Muruganandam, A.V. Adaptogenic activity of Withania somnifera: An experimental study using a rat model of chronic stress. Pharmacol. Biochem. Behav. 2003, 75, 547–555
7. Björnsson, H. K., Björnsson, E. S., Avula, B., Khan, I. A., Jonasson, J. G., Ghabril, M., ... & Navarro, V. (2020). Withania somnifera-induced liver injury: a case series from Iceland and the US drug-induced liver injury network. Liver International, 40(4), 825-829.
8. Bone, K. Withania and Liver Damage: Should We be Worried?
9. Candelario, M., Cuellar, E., Reyes-Ruiz, J. M., Darabedian, N., Feimeng, Z., Miledi, R., ... & Limon, A. (2015). Direct evidence for GABAergic activity of *Withania somnifera* on mammalian ionotropic GABAA and GABAρ receptors. Journal of ethnopharmacology, 171, 264-272.
10. Chauhan, S., Srivastava, M. K., & Pathak, A. K. (2022). Effect of standardized root extract of Ashwagandha (Withania somnifera) on well-being and sexual performance in adult males: A randomized controlled trial. Health Science Reports, 5(4), e741.
11. Chengappa, K. R., Brar, J. S., Gannon, J. M., & Schlicht, P. J. (2018). Adjunctive use of a standardized extract of *Ashwagandha* (*Withania somnifera*) to treat symptom exacerbation in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *79*(5), 22496.
12. Choudhary, B.; Shetty, A.; Langade, D.G. Efficacy of Ashwagandha (*Withania somnifera*[L.] Dunal) in improving cardiorespiratory endurance in healthy athletic adults. Ayu 2015, 36, 63–68.
13. Dalle-Donne, I., Rossi, R., Giustarini, D., Milzani, A., & Colombo, R. (2003). Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. Clinica chimica acta, 329(1-2), 23-38.
14. Das, R., Rauf, A., Akhter, S., Islam, M. N., Emran, T. B., Mitra, S., ... & Mubarak, M. S. (2021). Role of withaferin A and its derivatives in the management of Alzheimer's disease: Recent trends and future perspectives. Molecules, 26(12), 3696.
15. de Heer, J. A. (2024). Risk assessment of herbal preparations containing *Withania somnifera* (Ashwagandha).
16. Deshpande, A., Irani, N., Balkrishnan, R., & Benny, I. R. (2020). A randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effects of ashwagandha (Withania somnifera) extract on sleep quality in healthy adults. Sleep medicine, 72, 28-36.
17. Dongre, S., Langade, D., & Bhattacharyya, S. (2015). Efficacy and safety of Ashwagandha (Withania somnifera) root extract in improving sexual function in women: a pilot study. BioMed research international, 2015(1), 284154.
18. DTU Technical University of Denmark (DTU). Risk Assessment of the Root of Withania somnifera. Lyngby, Denmark: DTU Food Institute; 2020.
19. Dubey, S., Kallubai, M., & Subramanyam, R. (2021). Improving the inhibition of β-amyloid aggregation by withanolide and withanoside derivatives. International Journal of Biological Macromolecules, 173, 56-65.
20. Durg, S., Shivaram, S. B., & Bavage, S. (2018). *Withania somnifera* (Indian ginseng) in male infertility: An evidence-based systematic review and meta-analysis. Phytomedicine, 50, 247-256.
21. Dutta, R., Khalil, R., Green, R., Mohapatra, S. S., & Mohapatra, S. (2019). *Withania somnifera* (Withania somnifera) and withaferin A: Potential in integrative oncology. International journal of molecular sciences, 20(21), 5310.
22. Fakhri, S., Piri, S., Moradi, S. Z., & Khan, H. (2022). Phytochemicals targeting oxidative stress, interconnected neuroinflammatory, and neuroapoptotic pathways following radiation. Current Neuropharmacology, 20(5), 836-856.
23. Fuladi, S., Emami, S. A., Mohammadpour, A. H., Karimani, A., Manteghi, A. A., & Sahebkar, A. (2021). Assessment of the efficacy of *Withania somnifera* root extract in patients with generalized anxiety disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology Formerly Current Clinical Pharmacology, 16(2), 191-196.
24. Gannon, J. M., Brar, J., Rai, A., & Chengappa, K. R. (2019). Effects of a standardized extract of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on depression and anxiety symptoms in persons with schizophrenia participating in a randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Clin Psychiatry, 31(2), 123-129.
25. Gopukumar, K., Thanawala, S., Somepalli, V., Rao, T. S., Thamatam, V. B., & Chauhan, S. (2021). Efficacy and safety of ashwagandha root extract on cognitive functions in healthy, stressed adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021(1), 8254344.
26. Gupta, A., Mahdi, A. A., Shukla, K. K., Ahmad, M. K., Bansal, N., Sankhwar, P., & Sankhwar, S. N. (2013). Efficacy of *Withania somnifera* on seminal plasma metabolites of infertile males: a proton NMR study at 800 MHz. Journal of ethnopharmacology, 149(1), 208-214.
27. Gupta, G. L., & Rana, A. C. (2008). Effect of *Withania somnifera* Dunal in ethanol-induced anxiolysis and withdrawal anxiety in rats.

28. Haque, I. M., Mishra, A., Kalra, B. S., & Chawla, S. (2021). Role of standardized plant extracts in controlling alcohol withdrawal syndrome—an experimental study. Brain Sciences, 11(7), 919.
29. Hayashi, M., Hamada, H., Azuma, S. I., & Hayashi, K. (2024). Painless Thyroiditis by *Withania somnifera* (Withania somnifera). Cureus, 16(3).
30. Inagaki, K., Mori, N., Honda, Y., Takaki, S., Tsuji, K., & Chayama, K. (2017). A case of drug-induced liver injury with prolonged severe intrahepatic cholestasis induced by Withania somnifera. Kanzo, 58(8), 448-454.
31. Ireland, P. J., Hardy, T., Burt, A. D., & Donnelly, M. C. (2021). Drug-induced hepatocellular injury due to herbal supplement Withania somnifera. Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh, 51(4), 363-366.
32. Jahanbakhsh, S. P., Manteghi, A. A., Emami, S. A., Mahyari, S., Gholampour, B., Mohammadpour, A. H., & Sahebkar, A. (2016). Evaluation of the efficacy of *Withania somnifera* (Ashwagandha) root extract in patients with obsessive-compulsive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Complementary Therapies in Medicine, 27, 25-29.
33. John, J. (2014). Therapeutic potential of Withania somnifera: A report on phyto-pharmacological properties. Int. J. Pharm. Sci. Res, 5(6), 2131-2148.
34. Joshi, T., Kumar, V., Kaznacheyeva, E. V., & Jana, N. R. (2021). Withaferin a induces heat shock response and ameliorates disease progression in a mouse model of Huntington's disease. Molecular Neurobiology, 58(8), 3992-4006.
35. Kamal, H. I., Patel, K., Brdak, A., Heffernan, J., & Ahmad, N. (2022). *Withania somnifera* as a unique cause of thyrotoxicosis presenting with supraventricular tachycardia. Cureus, 14(3).
36. Karasek, M. (2005). Dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women. Menopause Review/Przegląd Menopauzalny, 4(4), 8-13.
37. Kaur, T., Singh, H., Mishra, R., Manchanda, S., Gupta, M., Saini, V., ... & Kaur, G. (2017). *Withania somnifera* as a potential anxiolytic and immunomodulatory agent in acute sleep deprived female Wistar rats. Molecular and cellular biochemistry, 427, 91-101.
38. Kaurav, B. P., Wanjari, M. M., Chandekar, A., Chauhan, N. S., & Upmanyu, N. (2012). Influence of *Withania somnifera* on obsessive compulsive disorder in mice. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 5(5), 380-384.
39. Kaushik, M. K., Kaul, S. C., Wadhwa, R., Yanagisawa, M., & Urade, Y. (2017). Triethylene glycol, an active component of Ashwagandha (Withania somnifera) leaves, is responsible for sleep induction. PloS one, 12(2), e0172508.
40. Kelgane, S. B., Salve, J., Sampara, P., & Debnath, K. (2020). Efficacy and tolerability of Ashwagandha root extract in the elderly for improvement of general well-being and sleep: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cureus, 12(2).
41. Kuboyama, T., Tohda, C., & Komatsu, K. (2006). Withanoside IV and its active metabolite, sominone, attenuate Aβ (25–35)-induced neurodegeneration. European Journal of Neuroscience, 23(6), 1417-1426.
42. Kumar, P., & Kumar, A. (2009). Possible neuroprotective effect of *Withania somnifera* root extract against 3-nitropropionic acid-induced behavioral, biochemical, and mitochondrial dysfunction in an animal model of Huntington's disease. Journal of medicinal food, 12(3), 591-600.
43. Kumar, P., Banik, S. P., Goel, A., Chakraborty, S., Bagchi, M., & Bagchi, D. (2023). A critical assessment of the whole plant-based phytotherapeutics from *Withania somnifera* (L.) Dunal with respect to safety and efficacy vis-a-vis leaf or root extract-based formulation. Toxicology Mechanisms and Methods, 33(8), 698-706.
44. Kurapati, K. R. V., Atluri, V. S. R., Samikkannu, T., & Nair, M. P. (2013). Ashwagandha (Withania somnifera) reverses β-amyloid1-42 induced toxicity in human neuronal cells: implications in HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). PloS one, 8(10), e77624.
45. Langade, D., Dawane, J., & Dhande, P. (2023). Sub-acute toxicity of *Withania somnifera* (Withania somnifera) root extract in wistar rats. Toxicology reports, 11, 389-395.
46. Lopresti, A. L., Smith, S. J., Malvi, H., & Kodgule, R. (2019). An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (Withania somnifera) extract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Medicine, 98(37), e17186.
47. Lubarska, M., Hałasiński, P., Hryhorowicz, S., Mahadea, D. S., Łykowska-Szuber, L., Eder, P., ... & Krela-Kaźmierczak, I. (2023). Liver dangers of herbal products: a case report of Withania somnifera-induced liver injury. International journal of environmental research and public health, 20(5), 3921.
48. Maccioni, R., Cottiglia, F., Maccioni, E., Talani, G., Sanna, E., Bassareo, V., ... & Acquas, E. (2021). The biologically active compound of *Withania somnifera* (L.) Dunal, docosanyl ferulate, is endowed with potent anxiolytic properties but devoid of typical benzodiazepine-like side effects. Journal of Psychopharmacology, 35(10), 1277-1284.
49. Mahdi, A. A., Shukla, K. K., Ahmad, M. K., Rajender, S., Shankhwar, S. N., Singh, V., & Dalela, D. (2011). *Withania somnifera* improves semen quality in stress-related male fertility. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2011(1), 576962.
50. Marathe, P. A., Satam, S. D., Raut, S. B., Shetty, Y. C., Pooja, S. G., Raut, A. A., ... & Rege, N. N. (2021). Effect of *Withania somnifera* (L.) Dunal aqueous root extract on reinstatement using conditioned place preference and brain GABA and dopamine levels in alcohol dependent animals. Journal of Ethnopharmacology, 274, 113304.
51. Mir, B. A., Khazir, J., Mir, N. A., Hasan, T. U., & Koul, S. (2012). Botanical, chemical and pharmacological review of *Withania somnifera*(Indian ginseng): an ayurvedic medicinal plant. Indian J. Drugs Dis, 1(6
52. Mukherjee, S., Kumar, G., & Patnaik, R. (2020). Withanolide a penetrates brain via intra-nasal administration and exerts neuroprotection in cerebral ischemia reperfusion injury in mice. Xenobiotica, 50(8), 957-966.
53. Nasimi Doost Azgomi, R., Nazemiyeh, H., Sadeghi Bazargani, H., Fazljou, S. M. B., Nejatbakhsh, F., Moini Jazani, A., ... & Zomorrodi, A. (2018). Comparative evaluation of the effects of *Withania somnifera* with pentoxifylline on the sperm parameters in idiopathic male infertility: A triple-blind randomised clinical trial. Andrologia, 50(7), e13041.
54. Nayak, S., Nayak, S., Panda, B. K., & Das, S. (2015). A Clinical Study on management of stress in type-2 diabetes mellitus (Madhumeha) with Ashwagandha (Withania Somnifera). Ayushdhara, 2(6), 413-7.

55. Pandey, A., Bani, S., Dutt, P., Satti, N. K., Suri, K. A., & Qazi, G. N. (2018). Multifunctional neuroprotective effect of Withanone, a compound from *Withania somnifera*roots in alleviating cognitive dysfunction. Cytokine, 102, 211-221.
56. Patel, S. B., Rao, N. J., & Hingorani, L. L. (2016). Safety assessment of *Withania somnifera* extract standardized for Withaferin A: Acute and sub-acute toxicity study. Journal of Ayurveda and integrative medicine, 7(1), 30-37.
57. Philips, C. A., Valsan, A., Theruvath, A. H., Ravindran, R., Oommen, T. T., Rajesh, S., ... & Augustine, P. (2023). Withania somnifera-induced liver injury—A case series from India and literature review. Hepatology Communications, 7(10), e0270.
58. Pires, N., Gota, V., Gulia, A., Hingorani, L., Agarwal, M., & Puri, A. (2020). Safety and pharmacokinetics of Withaferin-A in advanced stage high grade osteosarcoma: A phase I trial. Journal of Ayurveda and integrative medicine, 11(1), 68-72.
59. Prabu, P. C., & Panchapakesan, S. (2015). Prenatal developmental toxicity evaluation of *Withania somnifera* root extract in Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology*, *38*(1), 50-56.
60. Pratte, M. A., Nanavati, K. B., Young, V., & Morley, C. P. (2014). An alternative treatment for anxiety: a systematic review of human trial results reported for the Ayurvedic herb ashwagandha (Withania somnifera). The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 20(12), 901-908.
61. Rai, M., Jogee, P. S., Agarkar, G., & Santos, C. A. D. (2016). Anticancer activities of Withania somnifera: Current research, formulations, and future perspectives. Pharmaceutical biology, 54(2), 189-197.
62. Raja Sankar, S., Manivasagam, T., Sankar, V., Prakash, S., Muthusamy, R., Krishnamurti, A., & Surendran, S. (2009). *Withania somnifera* root extract improves catecholamines and physiological abnormalities seen in a Parkinson's disease model mouse. Journal of Ethnopharmacology, 125(3), 369-373.
63. Rattu, M., Maddock, E., Espinosa, J., Lucerna, A., & Bhatnagar, N. (2022). An herbal liver effect: Withania somnifera-induced hepatotoxicity.
64. Raut, A. A., Rege, N. N., Tadvi, F. M., Solanki, P. V., Kene, K. R., Shirolkar, S. G., ... & Vaidya, A. B. (2012). Exploratory study to evaluate tolerability, safety, and activity of Ashwagandha (Withania somnifera) in healthy volunteers. Journal of Ayurveda and integrative medicine, 3(3), 111.
65. Remenapp, A., Coyle, K., Orange, T., Lynch, T., Hooper, D., Hooper, S., ... & Hausenblas, H. A. (2022). Efficacy of *Withania somnifera* supplementation on adult's cognition and mood. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, *13*(2), 100510.
66. Salve, J., Pate, S., Debnath, K., Langade, D., & Langade, D. G. (2019). Adaptogenic and anxiolytic effects of ashwagandha root extract in healthy adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. Cureus, 11(12).
67. Sehgal, N., Gupta, A., Valli, R. K., Joshi, S. D., Mills, J. T., Hamel, E., ... & Ravindranath, V. (2012). *Withania somnifera* reverses Alzheimer's disease pathology by enhancing low-density lipoprotein receptor-related protein in liver. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(9), 3510-3515.
68. Sengupta, P., Agarwal, A., Pogrebetskaya, M., Roychoudhury, S., Durairajanayagam, D., & Henkel, R. (2018). Role of *Withania somnifera* (Ashwagandha) in the management of male infertility. Reproductive biomedicine online, 36(3), 311-326.
69. Sharma, A.K.; Basu, I.; Singh, S. Efficacy and Safety of Ashwagandha Root Extract in Subclinical Hypothyroid Patients: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. J. Altern. Complement. Med. 2018, 24, 243–248.
70. Sharma, A.K.; Basu, I.; Singh, S. Efficacy and Safety of Ashwagandha Root Extract in Subclinical Hypothyroid Patients: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. J. Altern. Complement. Med. 2018, 24, 243–248
71. Sharma, E., Ganu, G., Kshirsagar, K., Shah, A., Mahale, U., Mehta, A., & Nair, S. (2025). An open-label, single dose, safety and pharmacokinetic study of *Withania somnifera* root extract in healthy volunteers. Drug Metabolism and Personalized Therapy, (0).
72. Shenoy, S.; Chaskar, U.; Sandhu, J.S.; Paadhi, M.M. Effects of eight-week supplementation of Ashwagandha on cardiorespiratory endurance in elite Indian cyclists. J. Ayurveda Integr. Med. 2012, 3, 209–214
73. Siddiqui, S., Ahmed, N., Goswami, M., Chakrabarty, A., & Chowdhury, G. (2021). DNA damage by Withanone as a potential cause of liver toxicity observed for herbal products of *Withania somnifera* (Withania somnifera). Current research in toxicology, 2, 72-81.
74. Singh, B.; Saxena, A.K.; Chandan, B.K.; Gupta, D.K.; Bhutani, K.K.; Anand, K.K. Adaptogenic activity of a novel, withanolide-free aqueous fraction from the roots of *Withania somnifera* Dun. Phytother. Res. 2001, 15, 311–318
75. Suganya, K., Kayalvizhi, E., Yuvaraj, R., Chandrasekar, M., Kavitha, U., & Suresh, K. K. (2020). Effect of *Withania somnifera* on the antioxidant and neurotransmitter status in sleep deprivation induced Wistar rats. Bioinformation, 16(8), 631.
76. Suryawanshi, G., Abdallah, M., Thomson, M., Desai, N., Chauhan, A., & Lim, N. (2023). Withania somnifera-associated acute liver failure requiring liver transplantation. American journal of therapeutics, 30(1), e80-e83.
77. Umadevi, M., Rajeswari, R., Rahale, C. S., Selvavenkadesh, S., Pushpa, R., Kumar, K. S., & Bhowmik, D. (2012). Traditional and medicinal uses of Withania somnifera. The pharma innovation, 1(9, Part A), 102.
78. Upton R, Petrone C, Swisher D. *Withania somnifera* root. Withania somnifera. In: American Herbal Pharmacopeia. Santa Cruz, CA: American Herbal Pharmacopeia; 2000.
79. Vaidya, V. G., Gothwad, A., Ganu, G., Girme, A., Modi, S. J., & Hingorani, L. (2024). Clinical safety and tolerability evaluation of *Withania somnifera* (L.) Dunal (Withania somnifera) root extract in healthy human volunteers. Journal of Ayurveda and Integrative Medicine, 15(1), 100859.
80. Verma, N., Gupta, S. K., Tiwari, S., & Mishra, A. K. (2021). Safety of *Withania somnifera* root extract: a randomized, placebo-controlled, study in healthy volunteers. Complementary therapies in medicine, 57, 102642.
81. Wangikar, P., Chaudhari, P., Sharma, E., Godse, C., Vora, A., & Nair, S. (2024). Acute and sub-chronic oral GLP toxicity of *Withania somnifera* root extract in Sprague Dawley rats. Drug metabolism and personalized therapy, 39(3), 145-158.
82. Wankhede, S.; Langade, D.; Joshi, K.; Sinha, S.R.; Bhattacharyya, S. Examining the effect of *Withania somnifera* supplementation on muscle strength and recovery: A randomized controlled trial. J. Int. Soc. Sports Nutr. 2015, 12, 1–11
83. WHO Anonymous. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol. 4. Geneva: WHO Press; 2009. p. 373–91.`

84. Ziegenfuss, T.N.; Kedia, A.W.; Sandrock, J.E.; Raub, B.J.; Kerksick, C.M.; Lopez, H.L. Effects of an aqueous extract of *Withania somnifera* on strength training adaptations and recovery: The STAR trial. Nutrients **2018**, 10, 1807.
85. Zlokovic, B. V., Deane, R., Sagare, A. P., Bell, R. D., & Winkler, E. A. (2010). Low-density lipoprotein receptor-related protein-1: a serial clearance homeostatic mechanism controlling Alzheimer's amyloid β-peptide elimination from the brain. Journal of neurochemistry, 115(5), 1077-1089.