

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology

Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii

BIENNIAL ISSN: 1234-8279 e-ISSN: 2449-9315

ppn.umw.edu.pl

2026, Vol. 42, No. 1 (January–June)

Ministry of Science and Higher Education – 20 pts.
Index Copernicus (ICV) – 86.10 pts.



WROCLAW
MEDICAL UNIVERSITY

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology

Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii

ISSN 1234-8279 (PRINT)

ISSN 2449-9315 (ONLINE)

www.ppn.umw.edu.pl

BIANNUAL
2026, Vol. 42, No. 1
(January–June)

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology/Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii is an international, peer-reviewed journal dedicated to advancing research in psychiatry, neurology, clinical neuroscience, and pharmacotherapy.

Editorial Office

ul. Marcinkowskiego 2–6
50-368 Wrocław, Poland
Tel.: +48 71 784 15 86
E-mail: ppn@umw.edu.pl

Publisher

Wrocław Medical University
Wybrzeże L. Pasteura 1
50-367 Wrocław, Poland

Online edition is the original version
of the journal

Editor-in-Chief

Janusz Rybakowski

Deputy Editors

Błażej Misiak
Marta Waliszewska-Prośół

Managing Editor

Jolanta Prazeres

Editorial Board

Ewa Bałkowiec-Iskra (Poland)
Przemysław Bieńkowski (Poland)
Wiesław J. Cudała (Poland)
Anna Członkowska (Poland)
Dominika Dudek (Poland)
Wolfgang Fleischhacker (Austria)
Piotr Gałęcki (Poland)
Janusz Heitzman (Poland)
Małgorzata Janas-Kozik (Poland)
Marek Jarema (Poland)
Rene Kahn (USA)
Alicja Kalinowska-Łyszczarz (Poland)
Hanna Karakuła-Juchnowicz (Poland)
Marek Krzystanek (Poland)
Jolanta Kucharska-Mazur (Poland)
Iwona Kurkowska (Poland)
Jerzy Landowski (Poland)
Jerzy Leszek (Poland)
Jan Libiger (Czech Republic)
Paweł Mierzejewski (Poland)

Piotr Maciejak (Poland)
Przemysław Mikołajczak (Poland)
Dagmara Mirowska-Guzel (Poland)
Joanna Pawlak (Poland)
Agnieszka Permoda (Poland)
Jos Peuskens (Belgium)
Barbara Remberk (Poland)
Zoltan Rihmer (Hungary)
Filip Rybakowski (Poland)
Jerzy Samochowiec (Poland)
Marcin Siwek (Poland)
Agnieszka Słopeń (Poland)
Agata Szulc (Poland)
Łukasz Święcicki (Poland)
Joanna Twarowska-Hauser (Poland)
Napoleon Waszkiewicz (Poland)
Adam Wichniak (Poland)
Marcin Wojnar (Poland)
Allan Young (UK)

Manuscript editing

Paulina Piątkowska

Jolanta Prazeres

Editorial Policy

During the review process, the Editorial Board conforms to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" approved by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>). Experimental studies must include a statement that the experimental protocol and informed consent procedure were in compliance with the Helsinki Convention and were approved by an ethics committee.

Indexed in: Scopus, ICI Journals Master List, Crossref, WorldCat

Typographic design: Piotr Gil, Monika Kołęda

DTP: Monika Kołęda, Leonard Szłapka

Cover: Monika Kołęda

Printing and binding: Agencja Wydawnicza "ARGI" s.c.

Contents

5 Preface

Reviews

- 9 Julia Sławińska, Weronika Mielnicka, Jagoda Mikołajczyk, Artur Hawajski, Jan Nowak, Stella Mieruszyńska, Olga Szeidl, Maja Kołodziejska, Marcin Lewandowski, Anna Cupiał
Zolpidem in the treatment of insomnia: Mechanism of action, risk of dependence, and withdrawal syndrome
Zolpidem w terapii bezsenności: mechanizm działania, ryzyko uzależnienia i zespół odstawienny
- 23 Karolina Kasprzak, Julia Sadlak, Wojciech Ziemichód, Hanna Karakuła-Juchnowicz
Shedding new light on anorexia nervosa: The therapeutic promise of the orexin system
Nadzieje związane z układem oreksynowym w terapii jadłowstrętu psychicznego
- 37 Tomasz Woźniak, Zuzanna Maria Filipiak, Alicja Sokołowska, Marcin Masłowski, Łukasz Wabiszczewicz, Maria Golińska, Natalia Wasilewska, Anna Nowak, Natalia Kita, Piotr Marcin Dudziak
Efficacy and safety of *Withania somnifera* in reducing stress and anxiety in adults: A narrative review
Skuteczność i bezpieczeństwo *Withania somnifera* w redukcji stresu i lęku u dorosłych: przegląd narracyjny
- 53 Jakub Białek, Alicja Dankowska, Małgorzata Zielonka, Agnieszka Bajkacz, Agnieszka Roszyk, Agata Bęben, Zuzanna Głowacka, Kamil Orczyk
Association between prenatal medication exposure and the risk of autism spectrum disorder (ASD): A review
Ryzyko rozwoju zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) w związku z ekspozycją na leki w okresie prenatalnym: przegląd badań
- 73 Katarzyna Popielec-Jakubiec, Konrad Robert Puchalski, Natalia Radwańska, Bartłomiej Labut, Miraslau Kabak, Izabela Polakowska
Interdependence between digestive system diseases and mental disorders: The importance of a holistic approach in internal medicine practice
Współzależność chorób układu pokarmowego i zaburzeń psychicznych – znaczenie podejścia holistycznego w praktyce internistycznej
- 89 Dawid Wiener, Mikołaj Pawlak, Filip Rybakowski
Accelerated, augmented, and precision-targeted: The emerging landscape of transcranial magnetic stimulation (TMS) in psychiatry and neurology
Przyspieszona, wspomagana i precyzyjnie celowana: nowe możliwości zastosowań przeczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) w psychiatrii i neurologii

Preface



Dear Readers,

As of 2026, *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology* is published by Wrocław Medical University, following its previous publication by the Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw. While continuing to serve as Editor-in-Chief, I have a great pleasure to announce two Deputy Editors-in-Chief: Prof. Błażej Misiak, psychiatrist, and Prof. Marta Waliszewska-Prosół, neurologist. Both are employees of Wrocław Medical University.

The first issue of the journal in 2026 contains 6 review articles. The first paper, with multiple authors (the first author being Julia Sławińska from the Medical University of Lublin), examines zolpidem in the treatment of insomnia. The drug, widely used in our country, is a selective modulator of γ -aminobutyric acid type A (GABA_A) receptors containing the $\alpha 1$ subunit, and its hypnotic effect results from enhanced GABAergic inhibition in cortico-limbic structures. Prolonged exposure to zolpidem leads to adaptive changes in GABA_A receptors, including a loss of selectivity and weakened synaptic

inhibition, which underlies the development of tolerance and withdrawal syndrome following abrupt discontinuation of treatment. Clinically, zolpidem abuse is associated with impaired consciousness, hallucinations, parasomnias, complex automatisms, and an increased risk of seizures and delirium, particularly in the elderly. Therefore, despite its proven efficacy in the short-term treatment of insomnia, the use of zolpidem may be associated with significant adverse effects on the central nervous system, particularly with long-term use and at doses exceeding the therapeutic range. It seems reasonable to limit the duration of treatment and closely monitor patients in high-risk groups. The use of zolpidem should also be considered in the differential diagnosis of acute disturbances of consciousness and seizures of unclear etiology.

The second paper, from the I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention of the Medical University of Lublin (Karolina Kasprzak *et al.*), discusses the therapeutic potential of the orexin system in anorexia nervosa (AN). The orexin (hypocretin) system, which regulates arousal, motivation, feeding behavior, and stress responses, may be involved in the pathophysiology of AN. Preclinical findings indicate that orexin contributes to hyperactivity, disrupted reward processing, and altered feeding behavior in anorexia models. Both orexin receptor type 1 (OX1R) and type 2 (OX2R) play distinct but complementary roles. Pharmacological modulation, particularly via antagonists such as suvorexant and JNJ-61393215 (tebidentorexant), shows promise in reducing hyperarousal and maladaptive motivation. However, clinical data remain sparse and inconclusive. Human studies demonstrate inconsistent findings regarding orexin A levels in AN, possibly due to methodological heterogeneity and differences in the stage of illness and patients' nutritional status.

The next article with multiple authors (the first author being Tomasz Woźniak from the University Clinical Hospital in Opole) examines the efficacy and safety of *Withania somnifera* extract in reducing stress and anxiety in adults. *Withania somnifera*, also known as ashwagandha or Indian ginseng, is considered an adaptogen with potential anxiolytic activity that modulates the stress response and improves sleep quality. A PubMed® search was conducted, focusing on 11 randomized controlled trials published within the preceding 10 years that examined the effects of ashwagandha on stress and anxiety outcomes in adult populations. Most studies reported favorable changes in perceived stress and/or anxiety measures, and several trials also documented improvements in selected biological markers of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis, primarily reductions in cortisol concentration. However, in some studies, the differences between the intervention and placebo groups did not reach statistical significance, particularly in smaller samples and shorter interventions. The authors concluded that, given the variability of preparations (including dosing and withanolide content) and limited follow-up, larger independent studies with improved extract standardization and more robust, longer-term safety evaluation, including monitoring for potential hepatotoxicity, are warranted.

The following paper pertains to the association between prenatal medication exposure and the risk of autism spectrum disorder (ASD). The first author is Jakub Białek from the University Hospital in Wrocław, with 7 co-authors from different centers. During the course of the study, 40 papers published between 2008 and 2025 were selected for the final analysis from 200 records identified in the PubMed® and Google Scholar databases. The results showed that the relationship between pharmacotherapy during pregnancy and ASD is complex and heterogeneous. While certain medications, such as valproic acid, constitute a proven risk factor, evidence regarding acetaminophen, antidepressants, and antipsychotics

is inconclusive. The authors suggest that, in many instances, untreated maternal illness may pose a greater threat than pharmacotherapy itself. It was also noted that vitamins, particularly folic acid, play a significant protective role.

The next article, with Katarzyna Popielec-Jakubiec from the Medical University of Warsaw as the first author, examines the interdependence between digestive system diseases and mental disorders and its consequences for pharmacotherapy. The gut–brain axis is a network that connects the nervous, immune, and endocrine systems to the gut bacteria. Changes in the composition of the gut microbiota, increased intestinal permeability, and chronic inflammation can affect the central nervous system and lead to symptoms of anxiety and depression. Individuals with gastrointestinal conditions, such as irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, gastroesophageal reflux disease, or celiac disease, have significantly higher rates of depression and anxiety than individuals from the general population. Depression and anxiety can exacerbate gastrointestinal symptoms, such as abdominal pain, diarrhea, or constipation. Treatment that combines pharmacological management of the gastrointestinal condition, psychotherapy, and lifestyle changes has been shown to be beneficial. Thus, collaboration among internists, gastroenterologists, and mental health professionals is of the utmost importance.

The last paper in this issue, from the Department of Adult Psychiatry and the Department of Neurology at Poznan University of Medical Sciences (Dawid Wiener *et al.*), discusses transcranial magnetic stimulation (TMS). The accelerated TMS protocols now compress 6-week depression treatment courses into as little as 5 days, with exploratory evidence suggesting that a single-day regimen may be sufficient. Three converging principles define this shift: acceleration (compressing treatment from weeks to hours); augmentation (pharmacologically enhancing synaptic plasticity); and precision targeting (connectome-informed, individualized site selection). This narrative review synthesizes evidence across these 3 domains, with an emphasis on studies published from 2022 to 2026. The data on the effectiveness of TMS compared with pharmacotherapy and esketamine, health-economic evidence supporting its cost-effectiveness, and challenges of using TMS in routine clinical care are presented.

I wish you a pleasant reading of our journal and strongly encourage Polish psychiatrists, neurologists, and pharmacologists to submit research, review, and casuistic papers on pharmacological therapies in psychiatry and neurology. Manuscripts should be submitted in English via the editorial system at <https://www.editorialsystem.com/fpnen>. Current information about the journal is available at <https://ppn.umw.edu.pl>.

Prof. Janusz Rybakowski

Editor-in-Chief

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology

Drodzy Czytelnicy,

od 2026 r. „Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii” jest czasopismem wydawanym przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, a nie jak dotychczas przez Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Pozostając na stanowisku Redaktora Naczelnego, mam przyjemność zaanonsować dwoje zastępców w osobach prof. Błażeja Misiaka, psychiatry, oraz prof. Marty Waliszewskiej-Prosół, neurolożki – oboje pracują na wrocławskim Uniwersytecie Medycznym.

Pierwszy zeszyt pisma z 2026 r. zawiera 6 prac przeglądowych. Pierwsza z nich, o licznych współautorstwie (pierwszą autorką jest Julia Sławińska z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie), omawia zastosowanie zolpidemu w terapii bezsenności. Lek ten, szeroko stosowany w naszym kraju, jest selektywnym modulatorem receptorów kwasu γ -aminomasłowego typu A (GABA_A) zawierających podjednostkę $\alpha 1$, a jego działanie nasenne wynika z nasilenia hamowania GABA-ergicznego w strukturach korowo-limbicznych. Długotrwała ekspozycja na zolpidem prowadzi do adaptacyjnych zmian w obrębie receptorów GABA_A, obejmujących utratę selektywności działania oraz osłabienie hamowania synaptycznego, co stanowi podłoże rozwoju tolerancji i zespołu abstynencyjnego po nagłym przerwaniu leczenia. Klinicznie nadużywanie zolpidemu wiąże się z zaburzeniami świadomości, halucynacjami, parasomniami, złożonymi automatyzmami oraz zwiększonym ryzykiem napadów drgawkowych i majaczenia, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Zatem mimo potwierdzonej skuteczności w krótkotrwałym leczeniu bezsenności stosowanie zolpidemu może wiązać się z istotnymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania oraz przyjmowania dawek przekraczających zakres terapeutyczny. Zasadne wydaje się ograniczenie czasu stosowania leku oraz ściśle monitorowanie pacjentów z grup o zwiększonym ryzyku. Stosowanie zolpidemu należy również uwzględnić w diagnostyce różnicowej ostrych zaburzeń świadomości oraz napadów drgawkowych o niejasnej etiologii.

Druga praca, pochodząca z I Kliniki Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (Karolina Kasprzak *et al.*), dotyczy roli układu oreksynowego w jadłowstręcie psychicznym (ang. *anorexia nervosa* – AN). Układ oreksynowy (hipokretynowy), regulujący pobudzenie, motywację, zachowania żywieniowe i reakcje na stres, może odgrywać rolę w patofizjologii AN. Badania przedkliniczne wskazują, że sygnalizacja oreksynowa przyczynia się do nadmiernej aktywności, zaburzonego przetwarzania układu nagrody oraz zmian w zachowaniach żywieniowych w modelach jadłowstrętu psychicznego. Receptory oreksynowe 1 (OX1R) i 2 (OX2R) wykazują w tym zakresie odrębne, ale komplementarne funkcje. Farmakologiczna modulacja układu oreksynowego – szczególnie za pomocą antagonistów, takich jak suworeksant i JNJ-61393215 (tebideutorexant) – może powodować zmniejszenie nadmiernego pobudzenia oraz nieadaptacyjnych stanów motywacyjnych. Dane kliniczne pozostają jednak ograniczone i niejednoznaczne. Badania u ludzi wykazują niespójne wyniki dotyczące poziomu oreksyny A w AN, co prawdopodobnie wynika z heterogenności metodologicznej oraz różnic w stadium choroby i stanie odżywienia pacjentów.

Kolejny artykuł o licznych współautorstwie (pierwszy autor to Tomasz Woźniak z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu) omawia skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ekstraktu z *Withania somnifera* w redukcji stresu i lęku u osób dorosłych. *Withania somnifera*, czyli witania ospała, ashwagandha lub żeń-szeń indyjski, uważana jest za adaptogen mający potencjalne działanie przeciwłękowe, modulujące odpowiedź stresową oraz poprawiające jakość snu. Przegląd literatury przeprowadzono na podstawie bazy PubMed[®], uwzględniając 11 randomizowanych badań kontrolowanych z ostatnich 10 lat dotyczących wpływu ashwagandhy na stres i objawy lękowe u dorosłych. W większości prac odnotowano korzystne zmiany w zakresie nasilenia stresu i/lub lęku, a w części badań obserwowano również korzystne zmiany markerów osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, przede wszystkim spadek stężenia kortyzolu. Jednak w niektórych badaniach różnice względem placebo nie osiągały istotności, zwłaszcza przy mniejszych próbach i krótszym czasie trwania interwencji. Autorzy konkludują, że ze względu na heterogeniczność preparatów (różne dawki i zawartość witanolidów) oraz krótki czas obserwacji potrzebne są dalsze badania z lepszą standaryzacją ekstraktów i dłuższą oceną bezpieczeństwa, w tym pod kątem hepatotoksyczności.

Następna praca dotyczy ryzyka rozwoju zaburzeń ze spektrum autyzmu (ang. *autism spectrum disorder* – ASD) w związku z ekspozycją na leki w okresie prenatalnym. Pierwszym autorem jest Jakub Białek ze Szpitala Uniwersyteckiego we Wrocławiu, który ma 7 współautorów z różnych ośrodków. Na podstawie baz danych PubMed[®] oraz Google Scholar do analizy zakwalifikowano 40 prac na ten temat, wyselekcjonowanych spośród 200 znalezionych, opublikowanych w latach 2008–2025. Uzyskane wyniki wskazują, że związek między farmakoterapią w ciąży a ASD jest złożony i niejednorodny. Podczas gdy niektóre leki, takie jak kwas walproinowy, stanowią udowodniony czynnik ryzyka, dowody dotyczące paracetamolu, leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych są mniej przekonujące. Wskazuje się również, że w wielu przypadkach nieleczona choroba matki może stanowić większe zagrożenie dla płodu niż sama farmakoterapia. Zauważono także, iż witaminy, głównie kwas foliowy, pełnią znaczącą rolę ochronną.

Kolejny artykuł, którego pierwszą autorką jest Katarzyna Popielec-Jakubiec z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, dotyczy współzależności chorób układu pokarmowego i zaburzeń psychicznych, co może mieć istotne konsekwencje dla farmakoterapii. Oś jelito–mózg to system komunikacji między układem nerwowym, odpornościowym i endokrynnym a bakteriami jelitowymi. Zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej, zwiększona przepuszczalność jelit oraz chroniczny,

niewielki stan zapalny mogą oddziaływać na ośrodkowy układ nerwowy i przyczyniać się do wystąpienia objawów lęku oraz depresji. Osoby cierpiące na schorzenia układu pokarmowego, takie jak zespół jelita drażliwego, choroba zapalna jelit, refluks żołądkowo-przełykowy czy celiakia, wykazują wyższy wskaźnik zaburzeń depresyjnych i lękowych niż populacja ogólna. Depresja i lęk mogą natomiast nasilać problemy z układem pokarmowym, takie jak bóle brzucha, biegunki czy zaparcia. Połączenie leczenia chorób układu pokarmowego z odpowiednio dobraną farmakoterapią psychotropową oraz interwencjami psychologicznymi, takimi jak psychoterapia czy zmiany w stylu życia, przynosi szereg korzyści. Ważna jest współpraca w tym zakresie internisty, gastroenterologa oraz specjalistów zdrowia psychicznego.

Ostatnia praca w obecnym numerze pochodzi z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Dawid Wiener *et al.*) i dotyczy przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (ang. *transcranial magnetic stimulation* – TMS). Przyspieszone protokoły TMS pozwalają skompresować sześciotygodniowe cykle leczenia depresji do zaledwie 5 dni, a dane z niedawno opublikowanych badań eksploracyjnych wskazują, że wystarczający może okazać się nawet jednodniowy schemat. Tę zmianę wyznaczają 3 zbieżne zasady: przyspieszenie trwania terapii (kompresja czasu leczenia z tygodni do godzin), wspomaganie/augmentacja farmakologiczna (wzmacnianie plastyczności synaptycznej) oraz precyzyjne celowanie (zindywidualizowany dobór miejsca stymulacji oparty na funkcjonalnej konektomice). Niniejszy przegląd narracyjny syntetyzuje dowody naukowe z lat 2022–2026 w powyższych 3 obszarach. Omawiane są także dane dotyczące efektywności TMS w porównaniu z farmakoterapią i esketaminą, informacje dotyczące opłacalności TMS oraz wyzwania związane ze stosowaniem TMS w rutynowej opiece klinicznej.

Życzę przyjemnej lektury kolejnego numeru naszego pisma i gorąco zachęcam polskich i zagranicznych psychiatrów, neurologów i farmakologów do nadsyłania artykułów eksperymentalnych, poglądowych i kazuistycznych dotyczących terapii farmakologicznej w psychiatrii i neurologii. Prace w języku angielskim prosimy przysyłać za pośrednictwem panelu redakcyjnego: <https://www.editorialsystem.com/fpnen>. Aktualne informacje dotyczące czasopisma są dostępne na stronie internetowej: <https://ppn.umw.edu.pl>.

prof. dr hab. Janusz Rybakowski
Redaktor Naczelny
„Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii”

Zolpidem in the treatment of insomnia: Mechanism of action, risk of dependence, and withdrawal syndrome

Zolpidem w terapii bezsenności: mechanizm działania, ryzyko uzależnienia i zespół odstawienny

Julia Sławińska^{1,B,D,F}, Weronika Mielnicka^{2,C,D,F}, Jagoda Mikołajczyk^{3,B,E}, Artur Hawajski^{4,A,C}, Jan Nowak^{5,D}, Stella Mieruszyńska^{6,B,E}, Olga Szeidl^{4,A,C}, Maja Kołodziejska^{7,D}, Marcin Lewandowski^{7,D,E}, Anna Cupiał^{8,F}

¹ Medical University of Lublin, Poland

² University Clinical Hospital in Białystok, Poland

³ Warsaw Southern Hospital, Poland

⁴ National Medical Institute of the Ministry of the Interior and Administration, Warsaw, Poland

⁵ Dr. Emil Warmiński Clinical Hospital of the Bydgoszcz University of Technology – Independent Public Health Care Facility, Bydgoszcz, Poland

⁶ Franciszek Raszeja Municipal Hospital, Poznań, Poland

⁷ Provincial Polyclinical Hospital in Toruń, Poland

⁸ Greater Poland Cancer Center, Poznań, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;

D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology, ISSN 1234-8279 (print), eISSN 2449-9315 (online)

Farmakoter Psychiatr Neurol. 2026;42(1):9–22

Address for correspondence

Julia Sławińska

E-mail: julcia.slawska@gmail.com

Funding sources

None declared

Conflict of interest

None declared

Received on May 30, 2026

Reviewed on June 27, 2026

Accepted on July 2, 2026

Published online on September 3, 2026

Cite as

Sławińska J, Mielnicka W, Mikołajczyk J, et al. Zolpidem in the treatment of insomnia: Mechanism of action, risk of dependence, and withdrawal syndrome. *Farmakoter Psychiatr Neurol.* 2026;42(1):9–22. doi:10.17219/fpn/225353

DOI

10.17219/fpn/225353

Copyright

Copyright by Author(s)

This is an article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Abstract

The objective of this study was to summarize current evidence regarding the mechanism of action of zolpidem, its clinical efficacy, and the neurological consequences of its long-term use and abuse, with particular emphasis on withdrawal syndrome.

A narrative review of the literature was conducted, covering clinical trials, experimental studies, neuroimaging studies, and case reports on the neurological consequences of zolpidem use. The available data indicate that zolpidem is a selective modulator of γ -aminobutyric acid type A (GABA_A) receptors containing the $\alpha 1$ subunit, and its hypnotic effect results from enhanced GABAergic inhibition in corticolimbic structures. Prolonged exposure to zolpidem leads to adaptive changes in GABA_A receptors, including a loss of selectivity and weakened synaptic inhibition. These adaptations may contribute to the development of tolerance and withdrawal syndrome following abrupt discontinuation of treatment. Clinically, zolpidem abuse has been associated with impaired consciousness, hallucinations, parasomnias, complex automatisms, and an increased risk of seizures and delirium, particularly in the elderly.

Despite its proven efficacy in the short-term treatment of insomnia, the use of zolpidem has been associated with significant adverse effects on the central nervous system (CNS), particularly when the medication is taken for an extended period at doses that exceed the recommended therapeutic range. In light of the analyzed data, it seems reasonable to limit the duration of treatment and closely monitor patients in high-risk groups. The results of the presented studies also emphasize the need to consider zolpidem in the differential diagnosis of acute disturbances of consciousness and seizures of unclear etiology.

Keywords: insomnia, central nervous system, zolpidem, substance withdrawal syndrome, GABA_A receptor agonists

Streszczenie

Celem pracy było podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej mechanizmu działania zolpidemu, jego skuteczności klinicznej oraz neurologicznych konsekwencji długotrwałego stosowania i nadużywania, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu abstynencyjnego.

Przeprowadzono narracyjny przegląd piśmiennictwa obejmujący badania kliniczne, prace eksperymentalne, badania neuroobrazowe oraz opisy przypadków dotyczące neurologicznych następstw stosowania zolpidemu. Dostępne dane wskazują, że zolpidem jest selektywnym modulatorem receptorów kwasu γ -aminomasłowego typu A zawierających podjednostkę $\alpha 1$, a jego działanie nasenne wynika z nasilenia hamowania GABA-ergicznego w strukturach korowo-limbicznych. Długotrwała ekspozycja na zolpidem prowadzi do adaptacyjnych zmian w obrębie receptorów GABA_A, które obejmują utratę selektywności działania oraz osłabienie hamowania synaptycznego, co stanowi podłoże rozwoju tolerancji oraz zespołu abstynencyjnego po nagłym przerwaniu leczenia. Klinicznie nadużywanie zolpidemu wiąże się z zaburzeniami świadomości, halucynacjami, parasomniami, złożonymi automatyzmami oraz zwiększonym ryzykiem napadów drgawkowych i majaczenia, szczególnie u osób w podeszłym wieku.

Mimo potwierdzonej skuteczności w krótkotrwałym leczeniu bezsenności stosowanie zolpidemu może wiązać się z istotnymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza w przypadku długotrwałego przyjmowania dawek przekraczających zakres terapeutyczny. W świetle analizowanych danych zasadne wydaje się ograniczenie czasu stosowania leku oraz ścisłe monitorowanie pacjentów z grup zwiększonego ryzyka. Wyniki zaprezentowanych prac podkreślają również konieczność uwzględniania zolpidemu w diagnostyce różnicowej ostrych zaburzeń świadomości i napadów drgawkowych o niejasnej etiologii.

Słowa kluczowe: bezsenność, ośrodkowy układ nerwowy, zolpidem, agonisty receptora GABA_A, zespół odstawienia substancji psychoaktywnych

Background

Insomnia is one of the most common sleep disorders, and its chronic form is associated with substantial adverse health consequences, including impaired cognitive function, reduced quality of life, and an increased risk of somatic diseases and motor vehicle accidents (Dang *et al.*, 2011; Wichniak *et al.*, 2023).

Despite the high efficacy of non-pharmacological treatments, particularly cognitive behavioral therapy for insomnia, pharmacotherapy remains an important component of clinical management in patients with severe symptoms or when psychological interventions are insufficient or difficult to access (Dang *et al.*, 2011; Wichniak *et al.*, 2023). Among the available hypnotic agents, non-benzodiazepine receptor agonists of γ -aminobutyric acid type A (GABA_A), commonly referred to as Z-drugs, play an important role, with zolpidem remaining one of the most widely used medications in this class (Dang *et al.*, 2011; Leszek, 2019).

Zolpidem was developed as an agent with preferential affinity for GABA_A receptors containing the $\alpha 1$ subunit, with the aim of producing hypnotic effects while limiting the muscle-relaxant, anxiolytic and dependence-related properties, typically associated with benzodiazepines (Mattoo *et al.*, 2011). Its efficacy in reducing sleep latency, increasing total sleep time, and improving subjective sleep quality has been demonstrated in numerous clinical studies, supporting its use in the short-term treatment of insomnia (Chattopadhyay *et al.*, 2016). Current clinical guidelines emphasize its role in the management of insomnia episodes requiring prompt pharmacological intervention (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

Despite the well-established efficacy of zolpidem, a growing body of evidence has documented a broad spectrum of neurological, neuropsychiatric, and sleep-related adverse effects, including altered states of consciousness, dissociative reactions, complex sleep behaviors, hallucinations, and episodes of euphoria. These reports have raised concerns about the safety of zolpidem and its potential for misuse and abuse (Xie *et al.*, 2024).

Withdrawal symptoms remain a particularly important clinical concern. They range from mild manifestations, such as anxiety, agitation, and rebound insomnia, to severe symptoms, including delirium, altered consciousness, convulsions, and epileptic seizures (Hadinezhad and Hosseini, 2021). Cases of rapidly developing delirium following the abrupt discontinuation of high-dose zolpidem have been reported, also in patients with no history of neurological or psychiatric disorders (Awasthi and Vohra, 2023). Importantly, severe withdrawal symptoms, including seizures, have also been observed in individuals with no prior exposure to benzodiazepines. This suggests that the dependence potential of zolpidem stems from its intrinsic pharmacological properties and adaptive changes within the GABAergic system (Haji Seyed Javadi *et al.*, 2014).

This review summarizes current knowledge on the role of zolpidem in the treatment of insomnia, with particular emphasis on its pharmacodynamic properties, clinical efficacy, potential for misuse and dependence, and the clinical features of zolpidem withdrawal syndrome. The analysis is based on available clinical evidence and case reports (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

Literature review

Material and methods

For the purposes of this review, the PubMed® database was searched for relevant medical literature. This process was supplemented by screening the reference lists of selected publications. The search was conducted between November 4 and November 8, 2025, and covered articles published from 2010 to 2025.

The search strategy included the following terms: “zolpidem”; “insomnia”; “zolpidem addiction”; “zolpidem tolerance”; “zolpidem withdrawal syndrome”; and “mechanism of zolpidem”.

The exclusion criteria comprised publications unrelated to the scope of the review, articles for which the full text was unavailable, and studies published in languages other than English. Titles and abstracts were initially screened, after which the full texts of potentially eligible articles were assessed. Ultimately, 35 studies were included in the review.

Mechanism of action of zolpidem

Zolpidem is a non-benzodiazepine hypnotic agent belonging to the imidazopyridine class. It acts as a positive allosteric modulator of GABA_A receptors and exhibits high affinity for receptors containing the $\alpha 1$ subunit, historically referred to as the $\omega 1$ benzodiazepine receptor subtype (Dang *et al.*, 2011). By binding allosterically to the benzodiazepine site on the GABA_A receptor, zolpidem enhances GABA_A-mediated chloride ion influx, resulting in neuronal hyperpolarization and reduced neuronal excitability (Edinoff *et al.*, 2021).

Its preferential affinity for $\alpha 1$ -containing receptors, with weaker activity at receptors containing the $\alpha 2$, $\alpha 3$, and $\alpha 5$ subunits, accounts for its predominantly hypnotic and sedative effects. Compared with non-selective benzodiazepines, zolpidem has relatively weak anxiolytic, muscle-relaxant, and anticonvulsant effects (Edinoff *et al.*, 2021).

Zolpidem exerts dose-dependent effects on neuronal network activity by modulating sleep oscillations and the synchronization of cortical and limbic structures. Studies in rats have shown that, at low doses, zolpidem increases slow-wave amplitude, enhances the density of hippocampal sleep spindles, and strengthens temporal coupling between sleep spindles and cortical slow oscillations, which may facilitate sleep-dependent memory consolidation (Kersanté *et al.*, 2023). At the same time, zolpidem-induced non-rapid eye movement (NREM) sleep differs from physiological sleep. In mouse models, zolpidem reduced electroencephalography (EEG) spectral power through the selective potentiation of $\alpha 1$ subunit-containing GABA_A receptors. However, its sedative effects, mediated by the inhibition of hypothalamic histaminergic neurons, may occur independently of this mechanism (Uygun *et al.*, 2016).

At higher doses, such as 10 mg/kg, zolpidem markedly suppressed the activity of pyramidal neurons in the CA1 region of the hippocampus, reducing the frequency of calcium signals by approximately threefold, which may contribute to impaired episodic memory function (Berdyeva *et al.*, 2014). Dose-dependent suppression of hippocampal activity and modulation of synchronization along the CA1–prefrontal cortex axis have also been observed in rats (Kersanté *et al.*, 2023).

Some of these findings have been corroborated in humans. Studies involving healthy volunteers have shown that zolpidem alters NREM sleep architecture by increasing the density of sleep spindles and modifying the coupling between sleep spindles and cortical slow oscillations, which may have implications for the consolidation of episodic memory (Mednick *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2020). Taken together, these findings indicate that zolpidem induces complex changes in the function of the corticolimbic network that depend on the dose and on GABA_A receptor subunit selectivity. These effects may influence both sleep architecture and cognitive processes.

Zolpidem is rapidly absorbed, has a bioavailability of approx. 70%, and has a short elimination half-life of 2–3 h, with no active metabolites (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021). Administration of zolpidem with food or immediately after a meal delays the onset of action (Bouchette *et al.*, 2025). Zolpidem is metabolized primarily in the liver by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), with smaller contributions from CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19, and CYP2D6 (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021). This pharmacokinetic profile may limit the risk of residual cognitive impairment upon awakening and reduce the likelihood of next-day sedation (Dang *et al.*, 2011).

Clinical profile and safety of zolpidem

Zolpidem is a short-acting positive allosteric modulator of GABA_A receptors approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the short-term treatment of insomnia in adults. It is available in immediate-release and extended-release tablet formulations (Bouchette *et al.*, 2025; Edinoff *et al.*, 2021). The standard dose of the immediate-release formulation is 10 mg, administered immediately before bedtime. In older adults and patients with hepatic impairment, a reduced dose of 5 mg is recommended due to slower clearance and an increased risk of adverse effects (Edinoff *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021).

The modified-release formulation has a biphasic release profile and a safety profile comparable to that of the immediate-release formulation. The recommended doses are 12.5 mg for adults and 6.25 mg for older adults (Dang *et al.*, 2011; Orsolini *et al.*, 2021).

At therapeutic doses, zolpidem has a rapid onset of action, reduces sleep onset latency, increases total sleep time, improves sleep continuity, and decreases the frequency and duration of nocturnal awakenings. When used

as recommended, it is generally associated with minimal impairment of daytime functioning (Dang *et al.*, 2011; Xiang *et al.*, 2021).

Unlike short-acting benzodiazepines, which act at GABA_A receptors that contain several different α subunits, zolpidem exhibits relative selectivity for receptors containing the $\alpha 1$ subunit. This pharmacological profile is associated with more pronounced hypnotic effects and comparatively weaker muscle-relaxant, anxiolytic, and amnestic effects, resulting in a more favorable safety profile while maintaining clinical efficacy (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021; Wichniak *et al.*, 2023).

Zolpidem is metabolized primarily by CYP3A4; thus, medications that inhibit this enzyme may increase plasma concentrations of zolpidem, thereby enhancing its sedative effects and increasing the risk of adverse events (Bouchette *et al.*, 2025; Mittal *et al.*, 2021). Case reports have described visual hallucinations, episodes of amnesia, and behavioral disturbances during the concurrent use of zolpidem and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), including fluoxetine, paroxetine, and fluvoxamine (Miyaoka *et al.*, 2010). Cases of somnambulism have also been reported during the concomitant administration of zolpidem and fluvoxamine or valproic acid (Miyaoka *et al.*, 2010; Mittal *et al.*, 2021). In addition, Paradis *et al.* (2012) described 2 cases of violent behavior resulting in homicide and followed by amnesia in patients receiving paroxetine and zolpidem concurrently. However, given the case-report nature of these observations, they do not establish causality. Concomitant use of zolpidem with alcohol, opioids, or other central nervous system (CNS) depressants substantially increases the risk of respiratory depression, psychomotor impairment, and altered consciousness (Bouchette *et al.*, 2025).

Despite its more favorable safety profile compared with that of benzodiazepines, a growing body of evidence indicates that zolpidem carries a risk of misuse, dependence, and withdrawal symptoms (Xie *et al.*, 2024). The risk appears to be particularly high among patients with psychiatric disorders or a history of substance use disorders, as well as among those who use zolpidem for more than 4 weeks (Miyaoka *et al.*, 2010; Schuelter-Trevisol *et al.*, 2025). Misuse most commonly involves taking doses higher than recommended or using the medication for non-medical purposes, such as inducing euphoria, improving mood, or promoting relaxation. This pattern may include repeated dosing throughout the day (Xie *et al.*, 2024).

The increased dependence liability of zolpidem has been attributed to adaptive changes in GABA_A receptors and the loss of its relative selectivity for the $\alpha 1$ subunit at higher doses. This results in less selective activity at receptors containing the $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, and $\alpha 5$ subunits and produces effects resembling those of benzodiazepines (Mittal *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021). Abrupt discontinuation after prolonged use may lead to withdrawal symptoms, including

rebound insomnia, increased anxiety or agitation, hallucinations, and even seizures. Therefore, gradual dose reduction is recommended (Edinoff *et al.*, 2021; Miyaoka *et al.*, 2010; Xie *et al.*, 2024).

Neuropsychiatric consequences of zolpidem misuse

Development of dependence and associated risk factors

Clinical evidence and neurobiological studies indicate that zolpidem has a clinically relevant potential for dependence. This risk is particularly high when the medication is used at doses above the therapeutic range or for prolonged periods, contrary to current clinical recommendations. Case reports and literature reviews have documented the development of tolerance, withdrawal symptoms, and persistent, compulsive patterns of zolpidem use that meet the clinical criteria for a substance use disorder (Moshfeghinia *et al.*, 2023; Xie *et al.*, 2024).

The development of dependence is associated with adaptive changes in GABA_A receptor function. At higher doses, zolpidem loses its relative selectivity for receptors containing the $\alpha 1$ subunit and exhibits broader activity at receptors containing the $\alpha 2$, $\alpha 3$, and $\alpha 5$ subunits, resulting in a pharmacological profile that more closely resembles that of benzodiazepines (Mittal *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021).

Experimental studies have indicated that chronic exposure to zolpidem alters the mRNA expression of GABA_A receptor subunits and reduces their functional expression. These changes may contribute to the development of pharmacodynamic tolerance and increased susceptibility to withdrawal symptoms (Jembrek *et al.*, 2015). In animal models, prolonged administration of high doses of zolpidem resulted in a marked reduction in hippocampal neuronal activity and disrupted corticolimbic synchronization, indicating neuroadaptive changes that may contribute to the development of dependence (Berdyeva *et al.*, 2014).

Case reports and reviews of case series have documented zolpidem use at extremely high doses, ranging from 200 mg/day to 1,700 mg/day. Such exposure has been associated with the development of severe dependence characterized by loss of control over medication use, continued use despite adverse physical consequences, and severe withdrawal manifestations, including convulsions, seizures, and delirium (Chattopadhyay *et al.*, 2016; Moshfeghinia *et al.*, 2023). Importantly, dependence has been reported both in patients with a history of substance misuse and in individuals without such predisposing factors. These observations suggest that zolpidem's dependence liability is attributable, at least in part, to its pharmacodynamic properties rather than exclusively to individual patient susceptibility (Xie *et al.*, 2024).

In population-based studies, treatment duration has emerged as a key risk factor. In an analysis of Brazilian adults, 69.2% of patients used zolpidem for more than 30 days. Among these individuals, 77.4% took the medication daily, a pattern that may promote the development of tolerance and reinforce behaviors suggestive of dependence (Schuelter-Trevisol *et al.*, 2025). A characteristic pattern of misuse involved gradual dose escalation, initially to maintain the hypnotic effect and subsequently to achieve euphoric or anxiolytic effects (Xie *et al.*, 2024).

Psychiatric comorbidities play an important role in the development of zolpidem dependence. In numerous case reports, patients presented with co-occurring depressive disorders, anxiety disorders, or personality disorders, and zolpidem was used not only as a hypnotic but also as a means of mood regulation. This practice may increase the risk of compulsive medication use and daytime dosing (Keuroghlian *et al.*, 2012; Orsolini *et al.*, 2021). An increased risk of dependence has also been reported among shift workers, in whom chronic circadian rhythm disruption may create a recurrent need for pharmacological sleep initiation (Keuroghlian *et al.*, 2012).

These findings also indicate clinically relevant sex differences. Women were more likely to use zolpidem chronically and to report adverse effects. These differences may be explained in part by sex-related differences in pharmacokinetics, including slower clearance, a higher maximum plasma concentration (C_{max}), and a greater area under the plasma concentration–time curve (AUC) after the administration of the same dose. Female patients were also more likely to continue treatment without medical supervision (Schuelter-Trevisol *et al.*, 2025). These observations are consistent with evidence suggesting that women may be more susceptible to the CNS depressant effects of zolpidem and associated psychomotor impairment (Roehrs and Roth, 2016).

In clinical practice, the perception that zolpidem is safer than benzodiazepines represents an additional risk factor. This misconception may encourage liberal prescribing and prolonged treatment without appropriate monitoring for tolerance or early signs of dependence (Orsolini *et al.*, 2021). Current guidelines emphasize that zolpidem should be prescribed with a degree of caution comparable to that applied to short-acting benzodiazepines. Any decision to continue treatment beyond several weeks should be accompanied by reassessment of the individual benefit–risk balance (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

Neuropsychiatric and electrophysiological consequences of supratherapeutic zolpidem doses

The use of zolpidem at doses exceeding the therapeutic range is associated with substantial disturbances in CNS function, including increased cortical excitability, altered states of consciousness, visual hallucinations, and complex perceptual disturbances (Mittal *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021).

At high doses, zolpidem may disrupt neuronal networks involved in cognitive processing and perceptual integration. Experimental evidence indicates that supratherapeutic doses can alter corticolimbic network activity, which may manifest clinically as cognitive disorganization, perceptual disturbances, and episodes of derealization (Kersanté *et al.*, 2023).

The literature describes disturbances of consciousness of varying severity, ranging from transient episodes of disorientation to delirium tremens-like states, particularly after the abrupt discontinuation of high-dose zolpidem. These manifestations have been observed both in patients with prior exposure to CNS depressants and in individuals without significant psychiatric comorbidities, suggesting that supratherapeutic zolpidem use may cause severe dysregulation of neurotransmission (Awasthi and Vohra, 2023; Mattoo *et al.*, 2011).

Visual hallucinations are rare but well-documented adverse effects of zolpidem, particularly among older adults and under conditions of increased systemic exposure (Edinoff *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021). Reported manifestations include perceptual distortions and complex visual hallucinations, often accompanied by anterograde amnesia and impaired insight. Reports indicate that even therapeutic doses of zolpidem may induce visual hallucinations, particularly in hospitalized older patients (Mian, 2019). Multimodal hallucinations involving simultaneous visual, auditory, and kinesthetic phenomena have also been reported, suggesting that zolpidem may substantially disrupt sensory integration and the functioning of associative neural networks (Ram *et al.*, 2015).

Complex sleep-related behaviors, including automatisms, somnambulism, and other parasomnias, are well-documented adverse effects of zolpidem and may occur at both therapeutic and supratherapeutic doses. However, the risk may increase with greater drug exposure. Literature reviews have described behaviors such as sleep-related eating, driving, making telephone calls, and episodes of aggression during states of impaired consciousness. These events are often accompanied by complete anterograde amnesia (Mittal *et al.*, 2021; Poceta, 2011). Extreme cases of violent behavior have also been reported, including 2 homicides allegedly committed by patients during episodes of automatism while taking zolpidem in combination with SSRIs (Paradis *et al.*, 2012). Because these observations are based on case reports, they do not establish causality.

High doses of zolpidem may also produce pronounced euphoric effects, substantially increasing its potential for misuse. A magnetoencephalography (MEG) study found that euphoria induced by a supratherapeutic dose of zolpidem was associated with altered activity in the frontoparietal network involved in emotion and reward processing, providing neurobiological support for the drug's reinforcing and recreational effects (Kersanté *et al.*, 2023). Similar findings have been reported in healthy volunteers, in whom supratherapeutic doses of zolpidem produced

subjective effects resembling those of psychoactive substances (Licata *et al.*, 2011).

The use of zolpidem in high doses has been associated with prolongation of the QT interval and an increased risk of cardiac arrhythmias, syncope, and falls. This effect is thought to result from the inhibition of human ether-à-go-go-related gene (hERG) potassium channels and the prolongation of the cardiomyocyte action potential. When combined with impaired consciousness and motor incoordination, these effects may substantially increase the risk of injury, particularly among older adults (Campagnari *et al.*, 2022; Jehle *et al.*, 2013).

Zolpidem withdrawal syndrome

Pathophysiology

Zolpidem withdrawal syndrome is a clinically significant consequence of prolonged or supratherapeutic exposure and is increasingly described in the neurological and neuropsychiatric literature. Although zolpidem was initially classified as a hypnotic with limited dependence liability, accumulating clinical evidence indicates that abrupt discontinuation, particularly after high-dose use, may result in a withdrawal syndrome with a clinical presentation comparable to that of benzodiazepine withdrawal (Awasthi and Vohra, 2023; Mattoo *et al.*, 2011). Symptom severity is closely related to treatment duration, cumulative dose, and individual patient susceptibility (Orsolini *et al.*, 2021).

At the pathophysiological level, zolpidem withdrawal syndrome results from adaptive changes in GABAergic neurotransmission that develop during chronic exposure to the medication. Prolonged modulation of GABA_A receptors leads to reduced receptor expression, alterations in the composition of receptor subunits, and diminished efficacy of synaptic inhibition. Experimental studies have demonstrated that chronic administration of zolpidem induces significant changes in the mRNA expression of GABA_A receptor subunits, thereby contributing to pharmacodynamic tolerance and increased neuronal excitability after abrupt discontinuation (Jembrek *et al.*, 2015).

Although closely related to the mechanisms underlying dependence, the central pathophysiological event in withdrawal is the abrupt loss of drug-mediated GABAergic inhibition in the setting of compensatory neuroadaptation. An additional factor contributing to withdrawal severity is the loss of zolpidem's relative selectivity for the $\alpha 1$ subunit when the medication is used at supratherapeutic doses. Broader activity at receptors containing the $\alpha 2$, $\alpha 3$, and $\alpha 5$ subunits induces neuroadaptive changes qualitatively similar to those observed after chronic benzodiazepine exposure. After abrupt discontinuation, these adaptations result in a rapid shift in the excitation–inhibition balance toward neuronal hyperexcitability and a relative predominance of excitatory neurotransmission (Orsolini *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2024).

Clinical manifestations and severe complications

The clinical manifestations of zolpidem withdrawal range from mild-to-moderate symptoms to severe, potentially life-threatening neurological complications. The most commonly reported symptoms include pronounced anxiety, psychomotor agitation, irritability, rebound insomnia, tremor, diaphoresis, and autonomic hyperactivity. These manifestations typically emerge within 24–72 h of discontinuation and may be misinterpreted as a recurrence of the underlying sleep disorder or anxiety disorder. Such misclassification may lead to renewed zolpidem use and reinforce patterns of dependence (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021).

Some patients also experience neuropsychiatric symptoms, including impaired attention and concentration, derealization, depersonalization, and transient perceptual disturbances. These manifestations may reflect temporary destabilization of corticolimbic networks involved in conscious awareness, cognitive processing, and emotional regulation (Miyaoka *et al.*, 2010).

In severe cases, zolpidem withdrawal may be acutely life-threatening. Numerous cases of convulsions and epileptic seizures following the abrupt discontinuation of high-dose zolpidem have been reported, both in patients with a history of neurological disorders and in individuals with no known CNS disease (Hadinezhad and Hosseini, 2021). These manifestations result from the abrupt loss of GABAergic inhibition, leading to secondary neuronal hyperexcitability (Hadinezhad and Hosseini, 2021; Mattoo *et al.*, 2011).

A particularly severe manifestation of zolpidem withdrawal is delirium, often with a clinical presentation resembling sedative-hypnotic withdrawal delirium. It is characterized by profound disorientation, impaired consciousness, visual hallucinations, and marked psychomotor agitation, frequently requiring intensive inpatient treatment. Importantly, such complications have also been reported in patients with no prior exposure to alcohol or benzodiazepines, indicating that zolpidem itself may independently induce severe withdrawal manifestations (Awasthi and Vohra, 2023; Mattoo *et al.*, 2011).

Risk factors and strategies for safe discontinuation

The main risk factors for zolpidem withdrawal include prolonged use, dose escalation beyond the therapeutic range, and abrupt discontinuation. Increased susceptibility has also been observed in patients with co-occurring anxiety or depressive disorders and in individuals with chronic circadian rhythm disruption, including shift workers (Orsolini *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2024).

A more severe withdrawal course is more common among patients who concurrently use other CNS depressants, particularly alcohol and benzodiazepines. Such combined exposure may intensify neuroadaptive changes involving

GABA_A receptors and increase the risk of seizures and delirium (Miyaoka *et al.*, 2010; Orsolini *et al.*, 2021).

Because zolpidem withdrawal may be severe, abrupt discontinuation of treatment is not recommended after prolonged use or exposure to high doses. Current guidelines recommend gradual, supervised dose reduction tailored to treatment duration and the individual's risk profile, with close monitoring for neurological and neuropsychiatric complications (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023). An important component of safe discontinuation is the concurrent implementation of non-pharmacological treatments for insomnia, particularly cognitive behavioral therapy, which may reduce the risk of symptom recurrence and renewed exposure to zolpidem (Dang *et al.*, 2011; Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

The management of patients who misuse zolpidem or have developed zolpidem dependence should be tailored to the severity of the condition and the clinical setting in which treatment is provided. For patients exhibiting harmful use without evidence of severe or complicated dependence, outpatient deprescribing is generally the preferred approach. The effectiveness of this process can be substantially improved through multicomponent interventions that combine gradual dose reduction with patient education and coordinated support from physicians and pharmacists (Zeraatkar *et al.*, 2025).

Patient education regarding the risks associated with long-term benzodiazepine and Z-drug use, combined with regular medication reviews, significantly increases the proportion of individuals who successfully discontinue treatment without adversely affecting their mental health or worsening insomnia severity (Zeraatkar *et al.*, 2025).

In patients with severe zolpidem dependence, whose daily doses often exceed the therapeutic range severalfold, inpatient detoxification may be necessary using protocols similar to those employed for dependence on conventional benzodiazepines (Basińska-Szafrńska, 2022; Orsolini *et al.*, 2021). The standard approach in such cases involves replacing zolpidem with a long-acting agent that has a similar mechanism of action, most commonly diazepam.

However, uncontrolled diazepam accumulation during the initial phase of detoxification represents an important

clinical risk. Paradoxically, it may prolong the period of elevated serum drug concentrations and delay the onset of withdrawal symptoms until after hospital discharge (Basińska-Szafrńska, 2022).

An alternative to the conventional approach is the anti-accumulation strategy, which involves intensive, individualized reduction of the substitute medication dose guided by laboratory monitoring of serum drug concentrations. Applying this strategy to detoxification from high-dose zolpidem may safely shorten exposure to elevated drug concentrations, allow the elimination phase to begin earlier, and ensure continued medical supervision until the medication has been adequately cleared, thereby minimizing the risk of early relapse (Basińska-Szafrńska, 2022).

Conclusions

Zolpidem remains one of the most widely used hypnotic medications for the treatment of insomnia, with established efficacy in improving sleep parameters through its preferential activity at GABA_A receptors containing the $\alpha 1$ subunit. Its favorable pharmacodynamic profile has made it an important alternative to benzodiazepines, particularly for the short-term treatment of sleep disturbances.

However, a growing body of evidence indicates that zolpidem use may be associated with adverse effects, including altered states of consciousness, complex sleep-related behaviors, and other neuropsychiatric manifestations. An additional clinically important concern is the risk of tolerance, dependence, and withdrawal symptoms of varying severity, ranging from rebound insomnia and anxiety to delirium and seizures.

In light of the available evidence, zolpidem should be prescribed only after careful patient assessment, with the duration of treatment kept as short as possible and patients monitored closely for adverse effects, misuse, and emerging signs of dependence. Although zolpidem retains an established role in the pharmacological treatment of insomnia, its safety profile remains an important clinical concern that warrants further investigation.

Cel

Bezsennność należy do najczęstszych zaburzeń snu, a jej przewlekła postać wiąże się z istotnymi konsekwencjami zdrowotnymi, obejmującymi upośledzenie funkcji poznawczych, pogorszenie jakości życia oraz zwiększone ryzyko chorób somatycznych i wypadków komunikacyjnych (Dang *et al.*, 2011; Wichniak *et al.*, 2023).

Mimo wysokiej skuteczności metod niefarmakologicznych, w szczególności terapii poznawczo-behawioralnej, w praktyce klinicznej farmakoterapia pozostaje istotnym elementem postępowania u pacjentów z nasilonymi objawami lub w sytuacjach, gdy interwencje psychologiczne są niewystarczające bądź trudno dostępne (Dang *et al.*, 2011; Wichniak *et al.*, 2023). Wśród dostępnych leków nasennych znaczącą rolę odgrywają niebenzodiazepinowe agonisty receptorów kwasu γ -aminomasłowego typu A ($GABA_A$), określane jako leki Z, spośród których zolpidem pozostaje jednym z najczęściej stosowanych (Dang *et al.*, 2011; Leszek, 2019).

Zolpidem opracowano jako preparat o preferencyjnym powinowactwie do podjednostki $\alpha 1$ receptora $GABA_A$, co miało umożliwić uzyskanie działania nasennego przy jednoczesnym ograniczeniu typowych dla benzodiazepin efektów, takich jak miorelaksacja, działanie anksjolityczne czy potencjał uzależniający (Mattoo *et al.*, 2011). Skuteczność w skracaniu latencji snu, wydłużaniu całkowitego czasu snu oraz poprawie subiektywnej jakości snu została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych, co ugruntowało jego zastosowanie w krótkotrwałym leczeniu bezsenności (Chattopadhyay *et al.*, 2016). Aktualne wytyczne kliniczne podkreślają jego zastosowanie w terapii epizodów bezsenności wymagających szybkiej interwencji farmakologicznej (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

Mimo udokumentowanej skuteczności rośnie liczba doniesień wskazujących na szerokie spektrum działań niepożądanych o charakterze neurologicznym, neuropsychiatrycznym oraz związanych ze snem, obejmujących zaburzenia świadomości, reakcje dysocjacyjne, złożone zachowania podczas snu, halucynacje oraz epizody euforii, co budzi obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania oraz potencjału nadużywania leku (Xie *et al.*, 2024).

Szczególnie istotnym problemem klinicznym pozostają objawy odstawienne, które mogą mieć charakter zarówno łagodny (lęk, pobudzenie i bezsennność z odbicia), jak i ciężki, manifestujący się majaczeniem, zaburzeniami świadomości, drgawkami oraz napadami padaczkowymi (Hadinezhad i Hosseini, 2021). W literaturze opisano przypadki gwałtownego rozwoju majaczenia po nagłym odstawieniu wysokich dawek zolpidemu, również u pacjentów bez wcześniejszych zaburzeń neurologicznych lub psychiatrycznych (Awasthi i Vohra, 2023). Co istotne, ciężkie objawy abstynencyjne (w tym drgawki) obserwowano także u osób bez wcześniejszej ekspozycji na benzodiazepiny – to sugeruje, że potencjał uzależniający zolpidemu wynika z jego właściwości farmakologicznych oraz adaptacyjnych

zmian w obrębie układu GABA-ergicznego (Haji Seyed Javadi *et al.*, 2014).

Niniejsza praca przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący roli zolpidemu w leczeniu bezsenności, ze szczególnym uwzględnieniem jego farmakodynamiki, skuteczności klinicznej, potencjału nadużywania i uzależnienia oraz profilu zespołu odstawiennego, na podstawie dostępnych danych klinicznych i opisów przypadków (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

Przegląd piśmiennictwa

Materiały i metody

Na potrzeby niniejszego przeglądu przeprowadzono wyszukiwanie piśmiennictwa medycznego w bazie PubMed®, które uzupełniono analizą źródeł cytowanych w wybranych publikacjach. Kwerendę wykonano w dniach 4–8 listopada 2025 r., obejmując publikacje z lat 2010–2025.

W strategii wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: „zolpidem”, „insomnia”, „zolpidem addiction”, „zolpidem tolerance”, „zolpidem withdrawal syndrome” oraz „mechanism of zolpidem”.

Kryteria wykluczenia obejmowały publikacje niezwiązane z tematyką przeglądu, artykuły niedostępne w pełnej formie oraz prace opublikowane w językach innych niż angielski. Selekcji badań dokonywano na podstawie analizy tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji. Ostatecznie do przeglądu włączono 35 artykułów.

Mechanizm działania zolpidemu

Zolpidem jest niebenzodiazepinowym środkiem nasennym należącym do grupy imidazopirydyn. Jest dodatnim modulatorem allosterycznym receptora kwasu γ -aminomasłowego typu A ($GABA_A$), wykazującym duże powinowactwo do podjednostek zawierających $\alpha 1$, tzw. miejsca benzodiazepinowego typu $\omega 1$ (Dang *et al.*, 2011). Poprzez allosteryczne wiązanie w obrębie miejsca benzodiazepinowego nasila przewodnictwo jonów chlorkowych przez kanał $GABA_A$, prowadząc do hiperpolaryzacji neuronów oraz zmniejszenia ich pobudliwości (Edinoff *et al.*, 2021). Selektywność względem podjednostki $\alpha 1$ przy słabszym oddziaływaniu na $\alpha 2$, $\alpha 3$ i $\alpha 5$ odpowiada za dominujące działanie nasenne i sedacyjne zolpidemu, przy relatywnie słabszym wpływie na lęk, napięcie mięśniowe oraz działanie przeciwdrgawkowe, charakterystyczne dla nieselektywnych benzodiazepin (Edinoff *et al.*, 2021).

Zolpidem, zależnie od dawki, wywiera istotny wpływ na aktywność sieci neuronalnych, modulując dynamikę oscylacji snu oraz synchronizację struktur korowych i limbicznych. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że w niskich dawkach zwiększa amplitudę fal wolnych, nasila gęstość wrzecion snu w hipokampie oraz wzmacnia sprzężenie czasowe pomiędzy wrzecionami snu

a wolnymi oscylacjami korowymi, co może sprzyjać konsolidacji pamięci zależnej od snu (Kersanté *et al.*, 2023). Jednocześnie sen NREM (ang. *non-rapid eye movement*) indukowany zolpidemem różni się od fizjologicznego – w modelach mysich lek obniża moc widma w elektroencefalografii (EEG) poprzez selektywne wzmocnienie receptorów GABA_A zawierających podjednostkę $\alpha 1$, choć jego działanie sedacyjne związane z hamowaniem neuronów histaminergicznych podwzgórza może zachodzić niezależnie od tego mechanizmu (Uygun *et al.*, 2016). W wyższych dawkach (np. 10 mg/kg m.c.) zolpidem istotnie hamuje aktywność neuronów piramidalnych pola CA1 hipokampu, trzykrotnie zmniejszając częstość sygnałów wapniowych, co może prowadzić do zaburzeń funkcji pamięci epizodycznej (Berdyeva *et al.*, 2014). W badaniach na szczurach obserwowano również zależne od dawki hamowanie aktywności hipokampu oraz modulację synchronizacji w osi CA1–kora przedczołowa (Kersanté *et al.*, 2023). Część tych obserwacji znajduje potwierdzenie również u ludzi. W badaniach z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że zolpidem modyfikuje architekturę snu NREM, zwiększając gęstość wrzecion snu oraz wpływając na ich sprzężenie z wolnymi oscylacjami korowymi, co może mieć znaczenie dla procesów konsolidacji pamięci epizodycznej (Mednick *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2020). Łącznie dane te wskazują, że zolpidem powoduje złożone, zależne od dawki oraz selektywności wobec podjednostek receptora GABA_A, zmiany w funkcjonowaniu sieci korowo-limbicznych, które mogą przekładać się zarówno na architekturę snu, jak i procesy poznawcze.

Zolpidem charakteryzuje się szybkim wchłanianiem, biodostępnością około 70% oraz krótkim okresem półtrwania wynoszącym około 2–3 h, przy braku aktywnych metabolitów (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021). Przyjmowanie leku wraz z posiłkiem lub bezpośrednio po nim opóźnia początek działania (Bouchette *et al.*, 2025). Metabolizowany jest głównie w wątrobie przez CYP3A4, a w mniejszym stopniu przez CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6 (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021). Taki profil farmakokinetyczny ogranicza ryzyko utrzymującego się rano upośledzenia funkcji poznawczych oraz zmniejsza prawdopodobieństwo występowania sedacji następnego dnia (Dang *et al.*, 2011).

Profil kliniczny i bezpieczeństwo stosowania zolpidemu

Zolpidem jest krótko działającym agonistą receptorów GABA_A zarejestrowanym przez FDA (Food and Drug Administration) do krótkotrwałego leczenia bezsenności u dorosłych. Dostępny jest w postaci tabletek o natychmiastowym oraz przedłużonym uwalnianiu (Bouchette *et al.*, 2025; Edinoff *et al.*, 2021). Standardowa dawka preparatu o szybkim uwalnianiu wynosi 10 mg i przyjmuje ją się bezpośrednio przed snem. W przypadku osób w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością wątroby zaleca

się jej redukcję do 5 mg ze względu na wolniejszy klirens i zwiększone ryzyko działań niepożądanych (Edinoff *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021). Preparat o przedłużonym uwalnianiu (ang. *modified release* – MR) charakteryzuje się dwufazowym profilem uwalniania i porównywalnym bezpieczeństwem względem postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Zalecane dawki wynoszą odpowiednio 12,5 mg oraz 6,25 mg u pacjentów w podeszłym wieku (Dang *et al.*, 2011; Orsolini *et al.*, 2021).

W dawkach terapeutycznych zolpidem charakteryzuje się szybkim początkiem działania, skraca czas zasypiania, wydłuża całkowity czas snu, poprawia jego ciągłość oraz zmniejsza liczbę i czas trwania wybudzeń. Co ważne, nie powoduje istotnego upośledzenia funkcjonowania w ciągu dnia (Dang *et al.*, 2011; Xiang *et al.*, 2021). W porównaniu z krótko działającymi benzodiazepinami, które wpływają na wiele podjednostek receptora GABA_A, zolpidem wykazuje względną selektywność wobec podjednostki $\alpha 1$. Wiąże się to z silniejszym działaniem nasennym oraz słabszym efektem miorelaksacyjnym, przeciwlękowym i amnestycznym, co skutkuje korzystniejszym profilem bezpieczeństwa przy zachowanej skuteczności klinicznej (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021; Wichniak *et al.*, 2023).

Zolpidem metabolizowany jest głównie przez izoenzym CYP3A4, dlatego leki hamujące jego aktywność mogą zwiększać stężenie zolpidemu w osoczu, nasilając działanie sedacyjne oraz ryzyko działań niepożądanych (Bouchette *et al.*, 2025; Mittal *et al.*, 2021). Jednoczesne stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, takich jak fluoksetyna, paroksetyna czy fluwoksamina, opisywano jako czynnik wywołujący halucynacje wzrokowe, epizody amnezji oraz zaburzenia zachowania (Miyaoka *et al.*, 2010). W literaturze odnotowano również przypadki somnambulizmu w trakcie równoległego stosowania zolpidemu z fluwoksaminą lub kwasem walproinowym (Miyaoka *et al.*, 2010; Mittal *et al.*, 2021), a także dwa przypadki agresywnych zachowań zakończonych zabójstwem z następczą amnezją u pacjentów leczonych jednocześnie paroksetyną i zolpidemem (Paradis *et al.*, 2012). Równoczesne stosowanie zolpidemu z alkoholem, opioidami lub innymi depresantami ośrodkowego układu nerwowego (OUN) znacząco zwiększa ryzyko depresji oddechowej, zaburzeń psychomotorycznych oraz zaburzeń świadomości (Bouchette *et al.*, 2025).

Mimo korzystniejszego profilu bezpieczeństwa w porównaniu z benzodiazepinami pojawia się coraz więcej danych wskazujących na ryzyko nadużywania, uzależnienia oraz występowania objawów odstawiennych po zolpidemie (Xie *et al.*, 2024). Szczególnie wysokie ryzyko dotyczy pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, historią uzależnień oraz stosujących lek dłużej niż 4 tygodnie (Miyaoka *et al.*, 2010; Schuelter-Trevisol *et al.*, 2025). Nadużywanie najczęściej wynika z przyjmowania zolpidemu w dawkach przekraczających zalecenia lub poza wskazaniem – w celu uzyskania euforii, poprawy nastroju czy rozluźnienia,

co przejawia się m.in. przyjmowaniem kolejnych dawek w ciągu dnia (Xie *et al.*, 2024). Mechanizm zwiększonego potencjału uzależniającego wiąże się ze zmianami adaptacyjnymi w receptorach GABA_A oraz utratą selektywności zolpidemu wobec podjednostki $\alpha 1$ w wyższych dawkach, co prowadzi do nieselektywnej aktywacji receptorów $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ i $\alpha 5$, generując efekty zbliżone do benzodiazepin (Mittal *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021). Nagłe przerwanie długotrwałej ekspozycji na lek może skutkować objawami odstawiennymi, takimi jak bezsenność, zwiększone napięcie, halucynacje, a nawet drgawki, dlatego zaleca się stopniową redukcję dawki (Edinoff *et al.*, 2021; Miyaoka *et al.*, 2010; Xie *et al.*, 2024).

Neuropsychiatryczne konsekwencje nadużywania zolpidemu

Rozwój uzależnienia i czynniki ryzyka

Dane kliniczne oraz badania neurobiologiczne jednoznacznie wskazują, że zolpidem wykazuje istotny potencjał uzależniający. Ryzyko to jest szczególnie wysokie w przypadku stosowania dawek przekraczających zakres terapeutyczny oraz długotrwałej terapii prowadzonej niezgodnie z obowiązującymi rekomendacjami. Opisy przypadków oraz przeglądy literatury dokumentują rozwój tolerancji, występowanie objawów abstynencyjnych oraz pojawianie się utrwalonych, kompulsywnych wzorców przyjmowania leku, spełniających kliniczne kryteria zaburzeń używania substancji (Moshfeghinia *et al.*, 2023; Xie *et al.*, 2024).

Mechanizm rozwoju zależności wiąże się z adaptacyjnymi zmianami w obrębie receptorów GABA_A. Wraz ze wzrostem dawki dochodzi do utraty selektywności zolpidemu względem podjednostki $\alpha 1$ oraz nieselektywnej aktywacji podjednostek $\alpha 2$, $\alpha 3$ i $\alpha 5$, co nadaje jego działaniu profil zbliżony do benzodiazepin (Mittal *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021).

Badania eksperymentalne potwierdzają, że przewlekła ekspozycja na zolpidem prowadzi do zmian ekspresji mRNA podjednostek receptorów GABA_A oraz redukcji ich funkcjonalnej ekspresji, a to stanowi podstawę farmakodynamicznej tolerancji oraz zwiększonej podatności na objawy odstawienne (Jembrek *et al.*, 2015). W modelach zwierzęcych długotrwałe podawanie wysokich dawek wywoływało istotną redukcję aktywności neuronalnej hipokampu oraz zaburzenia synchronizacji korowo-limbicznej, odzwierciedlając neuroadaptacje typowe dla substancji o wysokim potencjale uzależniającym (Berdyjeva *et al.*, 2014).

W opisach przypadków oraz przeglądach serii przypadków raportowano stosowanie zolpidemu w bardzo wysokich dawkach sięgających 200–1700 mg na dobę. Taka ekspozycja wiązała się z rozwojem pełnoobjawowej zależności, charakteryzującej się utratą kontroli nad przyjmowaniem leku, kontynuacją terapii pomimo szkód somatycznych oraz występowaniem ciężkich objawów abstynencyjnych, w tym drgawek, napadów padaczkowych

i majaczenia po próbie odstawienia (Chattopadhyay *et al.*, 2016; Moshfeghinia *et al.*, 2023). Co istotne, zależność rozwijała się zarówno u pacjentów z wcześniejszą historią nadużywania substancji, jak i u osób bez takich obciążeń, co potwierdza, że potencjał uzależniający zolpidemu wynika z jego właściwości farmakodynamicznych, a nie wyłącznie z predyspozycji pacjenta (Xie *et al.*, 2024).

W badaniach populacyjnych kluczowym czynnikiem ryzyka okazał się czas trwania terapii. W analizie obejmującej dorosłą populację brazylijską przewlekłe stosowanie zolpidemu przez okres dłuższy niż 30 dni dotyczyło 69,2% pacjentów. Spośród nich 77,4% przyjmowało lek codziennie, co sprzyjało narastaniu tolerancji oraz utrwalaniu wzorców sugerujących rozwój zależności (Schuelter-Trevisol *et al.*, 2025). Charakterystyczny wzorec nadużywania obejmował stopniową eskalację dawki, początkowo w celu utrzymania skuteczności nasennej, a następnie w celu uzyskania działania euforycznego lub anksjolitycznego (Xie *et al.*, 2024).

Istotną rolę w rozwoju zależności odgrywają czynniki psychopatologiczne. W licznych opisach przypadków pacjenci prezentowali współistniejące zaburzenia depresyjne, lękowe lub zaburzenia osobowości, a zolpidem był stosowany nie tylko jako lek nasenny, lecz także jako środek regulujący nastrój, co zwiększało ryzyko kompulsywnego przyjmowania i stosowania w ciągu dnia (Keuroghlian *et al.*, 2012; Orsolini *et al.*, 2021). Zwiększone ryzyko zależności odnotowano także u osób pracujących w systemie zmianowym, u których przewlekła dysregulacja rytmu dobowego generowała powtarzalną potrzebę farmakologicznego inicjowania snu (Keuroghlian *et al.*, 2012).

Wyniki badań wskazują również na istotne różnice międzypłciowe. Kobiety częściej stosowały zolpidem przewlekłe i częściej zgłaszały działania niepożądane, co częściowo wynika z odmiennych parametrów farmakokinetycznych, obejmujących wolniejszy metabolizm oraz wyższe wartości maksymalnego stężenia leku w surowicy (C_{max}) i pola pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (ang. *area under the curve* – AUC) przy tej samej dawce, a także większą skłonność do samodzielnego kontynuowania terapii bez nadzoru lekarskiego (Schuelter-Trevisol *et al.*, 2025). Obserwacje te pozostają zgodne z danymi wskazującymi na zwiększoną wrażliwość kobiet na depresyjne działanie leków wpływających na OUN oraz związane z tym zaburzenia funkcji psychomotorycznych (Roehrs *et al.*, 2016).

W praktyce klinicznej dodatkowym czynnikiem ryzyka jest utrwalone przekonanie o większym bezpieczeństwie zolpidemu w porównaniu z benzodiazepinami, co sprzyja liberalnemu przepisywaniu leku oraz prowadzeniu terapii bez właściwego monitorowania tolerancji i wczesnych objawów zależności (Orsolini *et al.*, 2021). Aktualne wytyczne podkreślają, że zolpidem powinien być stosowany z ostrożnością porównywalną do krótko działających benzodiazepin, a decyzja o kontynuacji leczenia po kilku tygodniach powinna wiązać się z ponowną oceną bilansu korzyści i ryzyka (Del Rio Verdusco *et al.*, 2023).

Neuropsychiatryczne i elektrofizjologiczne konsekwencje stosowania supratęrapeutycznych dawek zolpidemu

Stosowanie zolpidemu w dawkach przekraczających zakres terapeutyczny wiąże się z istotnymi zaburzeniami funkcjonowania OUN, obejmującymi wzrost pobudliwości kory mózgowej, zaburzenia świadomości, halucynacje wzrokowe oraz złożone zaburzenia percepcji (Mittal *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021).

W wysokich dawkach zolpidem może wpływać na funkcjonowanie sieci neuronalnych związanych z procesami poznawczymi oraz integracją percepcyjną. Badania eksperymentalne wskazują, że supratęrapeutyczne dawki leku są zdolne zaburzać aktywność struktur korowo-limbicznych, co klinicznie może manifestować się dezorganizacją procesów poznawczych, zaburzeniami percepcji oraz epizodami derealizacji (Kersanté *et al.*, 2023).

W piśmiennictwie opisano przypadki zaburzeń świadomości o zróżnicowanym nasileniu, obejmujące zarówno krótkotrwałe epizody dezorientacji, jak i stany majaczeniowe o obrazie klinicznym zbliżonym do *delirium tremens*, szczególnie po nagłym odstawieniu wysokich dawek zolpidemu. Zjawiska te obserwowano zarówno u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inne depresanty OUN, jak i u osób bez istotnych obciążeń psychiatrycznych, co sugeruje możliwość występowania ciężkich zaburzeń regulacji neuroprzekątnictwa w przebiegu stosowania supratęrapeutycznych dawek leku (Awasthi i Vohra, 2023; Mattoo *et al.*, 2011).

Halucynacje wzrokowe należą do rzadkich, ale dobrze udokumentowanych działań niepożądanych zolpidemu, szczególnie w populacji osób w podeszłym wieku oraz przy zwiększonej ekspozycji (Edinoff *et al.*, 2021; Orsolini *et al.*, 2021). Opisywano zarówno zniekształcenia percepcyjne, jak i złożone halucynacje wzrokowe, często współwystępujące z amnezją następczą oraz obniżeniem krytycyzmu. W piśmiennictwie odnotowano, że nawet ilości terapeutyczne mogą indukować omamy wzrokowe, szczególnie u hospitalizowanych pacjentów w podeszłym wieku (Mian, 2019). Odnotowano również przypadki halucynacji modalnych obejmujących jednocześnie modalność wzrokową, słuchową i kinestetyczną, co sugeruje istotny wpływ zolpidemu na integrację sensoryczną oraz funkcjonowanie sieci asocjacyjnych (Ram *et al.*, 2015).

Złożone zaburzenia zachowania podczas snu, w tym automatyzmy, somnambulizm oraz inne parasomnie, należą do dobrze udokumentowanych działań niepożądanych zolpidemu i mogą występować zarówno podczas stosowania dawek terapeutycznych, jak i supratęrapeutycznych. Ryzyko ich wystąpienia może jednak wzrastać wraz ze zwiększoną ekspozycją na lek. W przeglądach literatury opisano następujące zachowania: jedzenie podczas snu, prowadzenie pojazdów, rozmowy telefoniczne czy epizody agresji w stanie niepełnej świadomości. Zdarzeniom tym często towarzyszy całkowita amnezja następcza (Mittal

et al., 2021; Poceta, 2011). Przedstawiono również skrajne przypadki zachowań przemocowych, w tym dwa incydenty zabójstw dokonanych w stanie automatyzmu u pacjentów przyjmujących zolpidem w skojarzeniu z SSRI (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*) (Paradis *et al.*, 2012).

Wysokie dawki zolpidemu mogą także wywoływać wyraźne efekty euforyczne, co istotnie zwiększa ryzyko nadużywania. W badaniu magnetoencefalograficznym (MEG) wykazano, że stan euforii indukowany supratęrapeutyczną dawką zolpidemu korelował ze zmianami aktywności sieci czołowo-ciemieniowych odpowiedzialnych za regulację emocji i nagrody, co potwierdza neurobiologiczne podstawy właściwości rekreacyjnych leku (Kersanté *et al.*, 2023). Podobne obserwacje odnotowano u zdrowych ochotników, u których zolpidem w dawkach wyższych niż terapeutyczne wywoływał subiektywne efekty przypominające działanie substancji psychoaktywnych (Licata *et al.*, 2011).

Stosowanie dużych dawek zolpidemu wiąże się z wydłużeniem odstępu QT oraz zwiększonym ryzykiem arytmii, omdleń i upadków. Mechanizm ten związany jest z hamowaniem kanałów potasowych hERG (ang. *human ether-à-go-go-related gene*) i wydłużeniem potencjału czynnościowego kardiomiocytów, co w połączeniu z zaburzeniami świadomości i koordynacji ruchowej istotnie zwiększa ryzyko urazów, zwłaszcza u osób starszych (Campagnari *et al.*, 2022; Jehle *et al.*, 2013).

Zespół abstynencyjny po zolpidemie

Patofizjologia

Zespół odstawienny po zolpidemie stanowi klinicznie istotne następstwo długotrwałej lub supratęrapeutycznej ekspozycji na lek i jest coraz częściej opisywany w literaturze neurologicznej oraz neuropsychiatrycznej. Pomimo pierwotnej klasyfikacji zolpidemu jako środka nasennego o ograniczonym potencjale uzależniającym narastające dane kliniczne wskazują, że nagłe przerwanie leczenia, zwłaszcza po stosowaniu wysokich dawek, może prowadzić do rozwoju zespołu abstynencyjnego o obrazie klinicznym porównywalnym z zespołem odstawiennym po benzodiazepinach (Awasthi i Vohra, 2023; Mattoo *et al.*, 2011). Nasilenie objawów pozostaje ściśle zależne od czasu trwania terapii, skumulowanej dawki oraz indywidualnej podatności pacjenta (Orsolini *et al.*, 2021).

Na poziomie patofizjologicznym zespół odstawienny po zolpidemie jest konsekwencją adaptacyjnych zmian w obrębie przekątnictwa GABA-ergicznego, rozwijających się w trakcie przewlekłej ekspozycji na lek. Długotrwała modulacja receptorów GABA_A prowadzi do zmniejszenia ich ekspresji, modyfikacji składu podjednostek receptorowych oraz osłabienia skuteczności hamowania synaptycznego. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że przewlekłe stosowanie zolpidemu indukuje istotne zmiany w ekspresji mRNA podjednostek receptora GABA_A, co sprzyja rozwojowi tolerancji farmakodynamicznej oraz zwiększonej

pobudliwości neuronalnej po nagłym przerwaniu leczenia (Jembrek *et al.*, 2015).

W przeciwieństwie do mechanizmów leżących u podstaw rozwoju zależności w zespole abstynencyjnym kluczowe znaczenie ma nagłe zniesienie wcześniej kompensowanego hamowania GABA-ergicznego. Dodatkowym czynnikiem nasilającym objawy odstawiennne jest utrata selektywności zolpidemu wobec podjednostki $\alpha 1$ przy stosowaniu dawek przekraczających zakres terapeutyczny. Nieselektywna aktywacja podjednostek $\alpha 2$, $\alpha 3$ i $\alpha 5$ prowadzi do neuroadaptacji jakościowo zbliżonych do obserwowanych w przewlekłej ekspozycji na benzodiazepiny, skutkując gwałtownym przesunięciem równowagi pobudzenie–hamowanie w kierunku nadmiernej aktywności neuronalnej oraz względną dominacją przekąźnictwa pobudzającego (Orsolini *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2024).

Objawy i ciężkie manifestacje zespołu odstawiennego

Objawy zespołu odstawiennego po zolpidemie obejmują szerokie spektrum nasilenia – od łagodnych i umiarkowanych manifestacji po ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu powikłania neurologiczne. Najczęściej obserwowane objawy obejmują nasilony lęk, pobudzenie psychoruchowe, drażliwość, bezsenność z odbicia, drżenie, potliwość oraz objawy ze strony autonomicznego układu nerwowego. Manifestacje te zwykle ujawniają się w ciągu 24–72 h od zaprzestania stosowania leku i bywają mylnie interpretowane jako nawrót pierwotnych zaburzeń snu lub zaburzeń lękowych, co sprzyja ponownej ekspozycji na zolpidem i utrwalaniu wzorców zależności (Dang *et al.*, 2011; Edinoff *et al.*, 2021).

U części pacjentów obserwuje się również objawy neuropsychiatryczne, takie jak zaburzenia uwagi i koncentracji, derealizacja, depersonalizacja oraz przemijające zaburzenia percepcji. Objawy te odzwierciedlają przejściową destabilizację funkcjonowania sieci korowo-limbicznych odpowiedzialnych za integrację świadomości, procesów poznawczych oraz regulację emocjonalną (Miyaoaka *et al.*, 2010).

W cięższych przypadkach zespół odstawienny może przyjmować postać bezpośrednio zagrażającą życiu. W literaturze opisano liczne przypadki drgawek oraz napadów padaczkowych występujących po nagłym odstawieniu wysokich dawek zolpidemu, zarówno u pacjentów z wcześniejszym wywiadem neurologicznym, jak i u osób bez rozpoznanych chorób OUN (Hadinezhad i Hosseini, 2021). Manifestacje te są konsekwencją gwałtownego zniesienia hamowania GABA-ergicznego prowadzącego do wtórnej nadmiernej pobudliwości neuronalnej (Hadinezhad i Hosseini, 2021; Mattoo *et al.*, 2011).

Szczególnie ciężką postacią zespołu abstynencyjnego jest majaczenie, często o obrazie klinicznym zbliżonym do delirium abstynencyjnego. Charakteryzuje się głęboką dezorientacją, zaburzeniami świadomości, omamami wzrokowymi oraz znacznym pobudzeniem psychoruchowym,

wymagającymi intensywnego leczenia szpitalnego. Istotne jest, że tego typu powikłania obserwowano również u pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na alkohol lub benzodiazepiny, co wskazuje na autonomiczny potencjał zolpidemu do indukowania ciężkich objawów abstynencyjnych (Awasthi i Vohra, 2023; Mattoo *et al.*, 2011).

Czynniki ryzyka zespołu odstawiennego i strategia bezpiecznego odstawiania

Do głównych czynników ryzyka zespołu odstawiennego po zolpidemie należą: długotrwałe stosowanie leku, eskalacja dawki powyżej zakresu terapeutycznego oraz nagłe przerwanie terapii. Zwiększoną podatność obserwuje się również u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi oraz u osób z przewlekłą dysregulacją rytmu dobowego, w tym pracujących w systemie zmianowym (Orsolini *et al.*, 2021; Xie *et al.*, 2024).

Cięższy przebieg zespołu abstynencyjnego częściej występuje u pacjentów jednocześnie stosujących inne depresanty OUN, w szczególności alkohol i benzodiazepiny, co sprzyja nasileniu neuroadaptacji receptorów GABA_A oraz zwiększa ryzyko drgawek i majaczenia (Miyaoaka *et al.*, 2010; Orsolini *et al.*, 2021).

Ze względu na potencjalnie ciężki przebieg zespołu abstynencyjnego nagłe odstawienie zolpidemu po długotrwałej lub wysokodawkowej ekspozycji nie jest rekomendowane. Aktualne wytyczne zalecają stopniową, kontrolowaną redukcję dawki, dostosowaną do czasu trwania terapii oraz profilu ryzyka pacjenta, przy jednoczesnym monitorowaniu neurologicznym (Del Rio Verduzco *et al.*, 2023). Istotnym elementem bezpiecznego odstawiania pozostaje równoległe wdrażanie nefarmakologicznych metod leczenia bezsenności, w szczególności terapii poznawczo-behawioralnej, co ogranicza ryzyko nawrotu objawów i ponownej ekspozycji na lek (Dang *et al.*, 2011; Del Rio Verduzco *et al.*, 2023).

Strategia postępowania w przypadku osób nadużywających lub uzależnionych od zolpidemu zależy od stopnia nasilenia problemu oraz warunków, w jakich prowadzona jest terapia. W przypadku pacjentów wykazujących szkodliwe używanie leku (bez cech głębokiego, powikłanego uzależnienia) preferowanym postępowaniem jest depreskrypcja w warunkach ambulatoryjnych. Skuteczność tego procesu istotnie podnoszą interwencje wielokomponentowe, łączące stopniowe redukowanie dawki (tapering) z edukacją pacjenta oraz wsparciem farmaceutycznym i lekarskim (Zeraatkar *et al.*, 2025). Edukacja chorych na temat ryzyka związanego z przewlekłym przyjmowaniem benzodiazepin oraz leków z grupy Z połączona z regularnymi przeglądami lekowymi znacząco zwiększa odsetek pacjentów z powodzeniem kończących terapię, nie wpływając przy tym negatywnie na ich stan psychiczny czy nasilenie bezsenności (Zeraatkar *et al.*, 2025).

Z kolei w przypadku osób głęboko uzależnionych od zolpidemu, u których dawki dobowe często wielokrotnie

przekraczają normy terapeutyczne, konieczna bywa detoksykacja w warunkach szpitalnych, realizowana analogicznie do protokołów stosowanych przy uzależnieniach od klasycznych benzodiazepin (Basińska-Szafrńska, 2022; Orsolini *et al.*, 2021). Standardowe podejście w takich przypadkach opiera się na konwersji przyjmowanej substancji na długo działający substytut o zbliżonym mechanizmie działania – najczęściej diazepam. Istnieje jednak poważne ryzyko związane z niekontrolowaną akumulacją diazepamu w początkowej fazie detoksykacji, co paradoksalnie wydłuża fazę wysokich stężeń leku w surowicy i przesuwają kryzys odstawienny na okres po wypisie ze szpitala (Basińska-Szafrńska, 2022). Alternatywą dla tradycyjnego podejścia pozostaje paradygmat antyakumulacyjny, polegający na intensywnej, zindywidualizowanej redukcji dawki substytutu pod kontrolą laboratoryjnych oznaczeń stężenia leku we krwi. Przeniesienie tego mechanizmu na grunt detoksykacji od wysokich dawek zolpidemu pozwala na bezpieczne skrócenie czasu ekspozycji na wysokie stężenia substancji, wcześniejsze rozpoczęcie właściwej eliminacji oraz zapewnienie pełnej opieki medycznej aż do momentu całkowitego oczyszczenia organizmu, co minimalizuje ryzyko szybkiego nawrotu (Basińska-Szafrńska, 2022).

Wnioski

Zolpidem pozostaje jednym z najczęściej stosowanych leków nasennych w terapii bezsenności, wykazując potwierdzoną skuteczność w poprawie parametrów snu dzięki selektywnemu działaniu na receptory GABA_A zawierające podjednostkę $\alpha 1$. Korzystny profil farmakodynamiczny sprawił, że lek ten stał się istotną alternatywą dla benzodiazepin, szczególnie w krótkotrwałym leczeniu zaburzeń snu. Coraz liczniejsze dane wskazują jednak, że stosowanie zolpidemu może wiązać się z występowaniem działań niepożądanych obejmujących zaburzenia świadomości, złożone zachowania podczas snu oraz objawy neuropsychiatryczne. Istotnym ograniczeniem klinicznym pozostaje również ryzyko rozwoju tolerancji, uzależnienia oraz objawów odstawiennych o różnym nasileniu – od bezsenności z odbicia i lęku po majaczenie oraz drgawki. W świetle dostępnych danych stosowanie zolpidemu wymaga ostrożnej kwalifikacji pacjentów, ograniczenia czasu terapii oraz monitorowania potencjalnych działań niepożądanych. Aktualny stan wiedzy wskazuje, że mimo ugruntowanej pozycji w farmakoterapii bezsenności bezpieczeństwo stosowania zolpidemu pozostaje istotnym zagadnieniem klinicznym wymagającym dalszych badań.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Data availability

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication

Not applicable.

Use of AI and AI-assisted technologies

Not applicable.

ORCID iDs

Julia Sławińska  <https://orcid.org/0009-0002-3178-7988>
Weronika Mielnicka  <https://orcid.org/0009-0001-3837-3473>
Jagoda Mikołajczyk  <https://orcid.org/0009-0009-1745-5339>
Artur Hawajski  <https://orcid.org/0009-0003-7592-2114>
Jan Nowak  <https://orcid.org/0009-0006-8145-8647>
Stella Mieruszyńska  <https://orcid.org/0009-0004-3483-5660>
Olga Szeidl  <https://orcid.org/0009-0006-0691-2571>
Maja Kołodziejska  <https://orcid.org/0009-0007-1950-3053>
Marcin Lewandowski  <https://orcid.org/0009-0002-4894-2358>
Anna Cupiał  <https://orcid.org/0009-0008-8145-2389>

References

1. Awasthi H, Vohra A. Abrupt withdrawal from chronic high-dose zolpidem use: A case report of resulting delirium. *Cureus* 2023; 15(11): e49025. doi:10.7759/cureus.49025
2. Basińska-Szafrńska A. Use of a long-acting substitute in detoxification from benzodiazepines: Safety (accumulation) problems and proposed mitigation procedure. *Eur J Clin Pharmacol* 2022; 78(11): 1833–1841. doi:10.1007/s00228-022-03388-x
3. Berdyeva T, Otte S, Aluisio L, Ziv Y, Burns LD, Dugovic C, *et al.* Zolpidem reduces hippocampal neuronal activity in freely behaving mice: A large scale calcium imaging study with miniaturized fluorescence microscope. *PLoS One* 2014; 9(11): e112068. doi:10.1371/journal.pone.0112068
4. Bouchette D, Akhondi H, Patel P, Quick J. Zolpidem. In: *StatPearls* 2025 [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442008> (last accessed on 15.05.2026).
5. Campagnari S, Zamboni L, Fusina F, Casari R, Lugoboni F. Case report: High doses of zolpidem and QT interval lengthening: Is there a relationship? A case series. *Front Psychiatry* 2022; 13: 1033061. doi:10.3389/fpsy.2022.1033061
6. Chattopadhyay AC, Shukla L, Kandasamy A, Benegal V. High-dose zolpidem dependence – Psychostimulant effects? A case report and literature review. *Ind Psychiatry J* 2016; 25(2): 222–224. doi:10.4103/ipj.ipj_80_14
7. Dang A, Garg A, Rataboli PV. Role of zolpidem in the management of insomnia. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17(5): 387–397. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00158.x
8. Del Rio Verduzco A, Salari A, Haghighparast P. Efficacy and safety of pharmacotherapy in chronic insomnia: A review of clinical guidelines and case reports. *Mental Health Clin* 2023; 13(5): 244–254. doi:10.9740/mhc.2023.10.244
9. Edinoff AN, Wu N, Ghaffar YT, Prejean R, Gremillion R, Cogburn M, *et al.* Zolpidem: Efficacy and side effects for insomnia. *Health Psychol Res* 2021; 9(1): 24927. doi:10.52965/001c.24927
10. Hadinezhad P, Hosseini SH. Zolpidem withdrawal seizure in an Iranian young woman: A case presentation. *Caspian J Intern Med* 2021; 12(Suppl 2): S376–S378. doi:10.22088/cjim.12.0.376
11. Haji Seyed Javadi SA, Hajiali F, Nassiri Asl M. Zolpidem dependency and withdrawal seizure: A case report study. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(11): e19926.

12. Jehle J, Ficker E, Wan X, Deschenes I, Kisselbach J, Wiedmann F, *et al.* Mechanisms of zolpidem-induced long QT syndrome: Acute inhibition of recombinant hERG K⁺ channels and action potential prolongation in human cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells. *Br J Pharmacol* 2013; 168(5): 1215–1229. doi:10.1111/bph.12002
13. Jembrek MJ, Vlanić J, Šuran J. Zolpidem withdrawal induced uncoupling of GABA_A receptors in vitro associated with altered GABA_A receptor subunit mRNA expression. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2015; 75(2): 160–171. doi:10.55782/ane-2015-2025
14. Kersanté F, Purple RJ, Jones MW. The GABA_A receptor modulator zolpidem augments hippocampal-prefrontal coupling during non-REM sleep. *Neuropsychopharmacology* 2023; 48(4): 594–604. doi:10.1038/s41386-022-01355-9
15. Keuroghlian AS, Barry AS, Weiss RD. Circadian dysregulation, zolpidem dependence, and withdrawal seizure in a resident physician performing shift work. *Am J Addict* 2012; 21(6): 576–577. doi:10.1111/j.1521-0391.2012.00273.x
16. Leszek J. Miejsce zolpidemu w leczeniu bezsenności. *J EBM* 2019; 12(2): 173–176. doi:10.24292/01.MF.0219.14
17. Licata SC, Mashhoon Y, MacLean RR, Lukas SE. Modest abuse-related subjective effects of zolpidem in drug-naïve volunteers. *Behav Pharmacol* 2011; 22(2): 160–166. doi:10.1097/FBP.0b013e328343d78a
18. Mattoo SK, Gaur N, Das PP. Zolpidem withdrawal delirium. *Indian J Pharmacol* 2011; 43(6): 729–730. doi:10.4103/0253-7613.89838
19. Mednick SC, McDevitt EA, Walsh JK, Wamsley E, Paulus M, Kanady JC, *et al.* The critical role of sleep spindles in hippocampal-dependent memory: A pharmacology study. *J Neurosci* 2013; 33(10): 4494–4504. doi:10.1523/JNEUROSCI.3127-12.2013
20. Mian R. Visual hallucinations from zolpidem use for the treatment of hospital insomnia in a septuagenarian. *Cureus* 2019; 11(1): e3848. doi:10.7759/cureus.3848
21. Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J, Tsuji S, Inami Y, Nishida A. Adverse reactions to zolpidem: Case reports and a review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12(6): PCC.09r00849. doi:10.4088/PCC.09r00849bro
22. Mittal N, Mittal R, Gupta MC. Zolpidem for insomnia: A double-edged sword. A systematic literature review on zolpidem-induced complex sleep behaviors. *Indian J Psychol Med* 2021; 43(5): 373–381. doi:10.1177/0253717621992372
23. Moshfeghinia R, Jazi K, Kabaranzadghadim S, Malekpour M, Oji B. Severe chronic abuse of zolpidem for over 10 years: A case report and review of similar cases. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1252397. doi:10.3389/fpsy.2023.1252397
24. Orsolini L, Chiappini S, Grandinetti P, Bruschi A, Testa R, Provenzano A, *et al.* 'Z-trip'? A comprehensive overview and a case-series of zolpidem misuse. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2021; 19(2): 367–387. doi:10.9758/cpn.2021.19.2.367
25. Paradis CM, Siegel LA, Kleinman SB. Two cases of zolpidem-associated homicide. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012; 14(4): PCC.12br01363. doi:10.4088/PCC.12br01363
26. Poceta JS. Zolpidem ingestion, automatisms, and sleep driving: A clinical and legal case series. *J Clin Sleep Med* 2011; 7(6): 632–638. doi:10.5664/jcsm.1468
27. Ram D, Eiman N, Gowdappa B. Multimodal hallucination (audio-visual, kinaesthetic and scenic) associated with the use of zolpidem. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015; 13(2): 215–217. doi:10.9758/cpn.2015.13.2.215
28. Roehrs TA, Roth T. Gender differences in the efficacy and safety of chronic nightly zolpidem. *J Clin Sleep Med* 2016; 12(3): 319–325. doi:10.5664/jcsm.5574
29. Schuelter-Trevisol F, Cipriano Felipe F, Camargo B, Trevisol BS, Raimundo LJ, Trevisol DJ. Incidence of adverse effects and misuse of zolpidem. *J Pharma Technol* 2025; 41(3): 103–107. doi:10.1177/87551225251324856
30. Uygun DS, Ye Z, Zecharia AY, Harding EC, Yu X, Yustos R, *et al.* Bottom-up versus top-down induction of sleep by zolpidem acting on histaminergic and neocortex neurons. *J Neurosci* 2016; 36(44): 11171–1184. doi:10.1523/JNEUROSCI.3714-15.2016
31. Wichniak A, Bieńkowski P, Dąbrowski R, Mastalerz-Migas A, Rymaszewska J. Treatment of insomnia in older adults. Recommendations of the Polish Sleep Research Society, Polish Society of Family Medicine and the Polish Psychiatric Association. *Psychiatr Pol* 2023; 57(3): 495–516. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/161597
32. Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J. Efficacy and safety of zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: A meta-analysis of a randomized controlled trial. *Sleep Med* 2021; 87: 250–256. doi:10.1016/j.sleep.2021.09.005
33. Xie F, Liu B, Yang L, Huang J, Li B, Li Y. Zolpidem-related euphoria, addiction and detoxification: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103(44): e40280. doi:10.1097/MD.00000000000040280
34. Zeraatkar D, Nagraj SK, Ling M, Jassal T, Kirsh S, Lima JP, *et al.* Comparative effectiveness of interventions to facilitate deprescription of benzodiazepines and other sedative hypnotics: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2025; 389: e081336. doi:10.1136/bmj-2024-081336
35. Zhang J, Yetton B, Whitehurst LN, Naji M, Mednick SC. The effect of zolpidem on memory consolidation over a night of sleep. *Sleep* 2020; 43(11): zsaa084. doi:10.1093/sleep/zsaa084

Shedding new light on anorexia nervosa: The therapeutic promise of the orexin system

Nadzieje związane z układem oreksynowym w terapii jadłowstrętu psychicznego

Karolina Kasprzak^{A–F}, Julia Sadlak^{A–F}, Wojciech Ziemichód^{A,E,F}, Hanna Karakuła-Juchnowicz^{A,E,F}

I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;
D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology, ISSN 1234-8279 (print), eISSN 2449-9315 (online)

Farmakoter Psychiatr Neurol. 2026;42(1):23–36

Address for correspondence

Wojciech Ziemichód

E-mail: wojciech.ziemichod@umlub.edu.pl

Funding sources

None declared

Conflict of interest

None declared

Acknowledgements

None declared

Received on December 22, 2025

Reviewed on January 21, 2026

Accepted on February 23, 2026

Published online on August 11, 2026

Cite as

Kasprzak K, Sadlak J, Ziemichód W, Karakuła-Juchnowicz H.

Shedding new light on anorexia nervosa:

The therapeutic promise of the orexin system.

Farmakoter Psychiatr Neurol. 2026;42(1):23–36.

doi:10.17219/fpn/218458

DOI

10.17219/fpn/218458

Copyright

Copyright by Author(s)

This is an article distributed under the terms of the

Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0)

(<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Abstract

Anorexia nervosa (AN) is a severe psychiatric disorder associated with high morbidity and mortality. Despite decades of research, pharmacological treatments remain largely ineffective. Increasing evidence suggests that the orexin (hypocretin) system, which regulates arousal, motivation, feeding behavior, and stress responses, may play an important role in the pathophysiology of AN.

The present review aims to summarize current evidence regarding the involvement of the orexin system in AN, including its neurobiological mechanisms, interactions with dopaminergic and serotonergic pathways, and the therapeutic potential of orexin receptor modulators.

A literature review was conducted using the PubMed®, Scopus and Web of Science databases. Studies using animal models (activity-based anorexia (ABA)) and clinical investigations were included to assess orexin expression, signaling and modulation in AN. Preclinical findings indicate that orexin contributes to hyperactivity, disrupted reward processing and altered feeding behavior in anorexia models. Both orexin receptor type 1 (OX1R) and type 2 (OX2R) appear to play distinct but complementary roles. Pharmacological modulation, particularly via antagonists such as suvorexant and tebideutorexant (JNJ-61393215), shows promise for reducing hyperarousal and maladaptive motivation. However, clinical evidence remains limited and inconclusive. Human studies have reported inconsistent concentrations of orexin A (OXA) in AN, possibly due to methodological heterogeneity.

The orexin system represents a promising but underexplored target in AN. Further clinical trials are urgently needed to clarify its therapeutic potential and safety profile in malnourished populations. Incorporating orexin modulators into multimodal treatment strategies may provide novel approaches to addressing the biological complexity of AN.

Keywords: anorexia nervosa, orexin system, orexin receptors, reward processing, neuropharmacology

Streszczenie

Przegląd ma na celu podsumowanie wiedzy o roli układu oreksynowego w jadłowstręcie psychicznym (grec. *anorexia nervosa* – AN), w tym w mechanizmach neurobiologicznych, interakcjach z układami dopaminergicznym i serotonergicznym oraz potencjale terapeutycznym modulatorów receptorów oreksynowych. Jadłowstręt psychiczny jest ciężkim zaburzeniem psychicznym o wysokiej śmiertelności. Pomimo licznych badań leczenie farmakologiczne pozostaje w dużej mierze nieskuteczne. Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że układ oreksynowy (hipokretynowy), regulujący pobudzenie, motywację, zachowania żywieniowe i reakcje na stres, może odgrywać rolę w patofizjologii AN.

Przeprowadzono przegląd literatury w bazach PubMed® i Scopus obejmujący badania przedkliniczne (np. *activity-based anorexia*) oraz badania kliniczne analizujące ekspresję, sygnalizację i modulację oreksyny w AN. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że oreksyna przyczynia się do nadpobudliwości, zaburzeń układu nagrody i zmian w zachowaniach żywieniowych w modelach jadłowstrętu psychicznego. Receptory oreksynowe 1 (OX1R) i 2 (OX2R) mają odrębne, ale wzajemnie uzupełniające się funkcje. Farmakologiczna modulacja układu oreksynowego, szczególnie za pomocą antagonistów, takich jak suworeksant i JNJ-61393215 (tebideutorexant), wykazuje potencjał w redukcji nadmiernego pobudzenia i nieadaptacyjnych stanów motywacyjnych. Jednak dane kliniczne pozostają ograniczone i niejednoznaczne. Wyniki badań poziomu oreksyny A przeprowadzone u osób cierpiących na AN są niespójne, co prawdopodobnie jest spowodowane heterogennością metodologiczną oraz różnicami w stadium choroby i stanie odżywienia pacjentów.

Układ oreksynowy stanowi obiecujący, lecz wciąż słabo zbadany cel terapeutyczny w jadłowstręcie psychicznym. Niezbędne są dobrze zaprojektowane badania kliniczne, które pozwolą określić skuteczność i bezpieczeństwo interwencji ukierunkowanych na oreksynę, szczególnie w populacjach osób niedożywionych. Włączenie modulatorów oreksynowych do wielomodalnych strategii terapeutycznych może zaoferować nowe podejście do leczenia AN, które będzie uwzględniać jej złożoną neurobiologię.

Słowa kluczowe: *anorexia nervosa*, jadłowstręt psychiczny, układ nagrody, układ oreksynowy, receptory oreksyny, leczenie jadłowstrętu psychicznego

Introduction

Anorexia nervosa (AN), which is characterized by restrictive food intake, is considered one of the most severe and complex psychiatric disorders. Individuals with AN commonly experience an intense fear of weight gain and a distorted perception of their body image (Resmark *et al.*, 2019). The highest incidence of AN is observed among adolescents aged 15–19 years. Recent studies from European countries have reported an increasing incidence of AN among girls aged 10–14 years and even younger children (Holland *et al.*, 2016; Reas and Rø, 2018; Udo and Grilo, 2022; van Eeden *et al.*, 2023). Research published in 2022 estimated that eating disorders affect approx. 0.91% of the population over a lifetime, whereas AN occurred in 0.16% of the population (Qian *et al.*, 2022). More recently, a study published in 2024 reported a marked increase in the incidence of AN among children and adolescents following the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic (Datta *et al.*, 2024).

The development of AN is associated with numerous mental and physical health issues, including depression, anxiety, hormonal problems, and obsessive-compulsive disorder (Resmark *et al.*, 2019). Despite advances in the treatment of AN, no pharmacological therapy has yet demonstrated clinical efficacy (Datta *et al.*, 2024). Furthermore, the neurobiological mechanisms underlying the characteristic features of AN, such as reduced appetite, anxiety, and sleep disturbances associated with excessive arousal and physical activity, remain incompletely understood (Charrat *et al.*, 2023; Datta *et al.*, 2024). These observations suggest the involvement of neurobiological

systems regulating feeding behavior, stress, arousal, and reward processing. The orexin system regulates mechanisms of reward, motivation, arousal, eating behavior, and the stress response (Sakurai *et al.*, 2021).

Although behavioral and physiological abnormalities in AN have been well documented, the mechanisms underlying these alterations remain incompletely understood due to limitations and inconsistencies in the available evidence.

The role of orexin receptor agonists and antagonists has not been fully established in the context of AN. Current evidence regarding the role of the orexin system is inconsistent and inconclusive, highlighting the need for further clinical research.

The orexin system serves as a critical interface between metabolic information and reward processing, motivational responses, and arousal regulation within the central nervous system (Katzman and Katzman, 2022).

The disruption of orexin signaling pathways, which are linked to dopaminergic and serotonergic systems, may result in appetite problems and reward system abnormalities, as well as hyperactivity and increased anxiety in AN (Mavanji *et al.*, 2022; Sakurai *et al.*, 2021; Schéle *et al.*, 2023).

Despite growing interest in these mechanisms, research supporting pharmacological interventions targeting the orexin system remains limited (Miskovic-Wheatley *et al.*, 2023). The evidence supporting the involvement of the orexin system in AN is scarce as only preclinical models have been used and no consistent results have been found in clinical studies (Schéle *et al.*, 2023). Consequently, a comprehensive review of the current literature is necessary to clarify the potential role of orexin system regulation as a therapeutic approach in AN (Datta *et al.*, 2024).

The present review summarizes current evidence regarding the involvement of the orexin system in the pathogenesis of AN by integrating findings from both animal and human studies. In addition, it proposes novel therapeutic strategies for psychiatric conditions, including AN.

Material and methods

This narrative review was conducted following the SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles) scale to ensure methodological rigor, transparency, and coherence. Although not a systematic review, a structured and reproducible approach was employed, including predefined search terms, the inclusion of multiple databases, clear selection criteria, and critical evaluation of study quality.

A literature search was conducted in the PubMed®, Scopus and Web of Science databases, covering the period from 2000 to 2025. Additional databases such as ClinicalTrials.gov were searched for registered trials on orexin modulators. The following keywords and their combinations were used: “orexin”; “hypocretin”; “anorexia nervosa”; “eating disorders”; “OX1R”; “OX2R”; “orexin receptor antagonists”; “orexin receptor agonists”; “activity-based anorexia”; “suvorexant”; “JNJ-61393215”; “orexin signaling”; “dopaminergic system”; and “serotonergic system”.

The inclusion criteria were as follows: (1) preclinical or clinical studies involving orexin receptor modulators in the context of AN, feeding behavior, motivation, stress, or hyperarousal; (2) research presenting neurobiological, molecular, behavioral, or clinical endpoints related to orexin signaling; (3) clinical trials or animal model studies including activity-based anorexia (ABA) models.

The exclusion criteria encompassed the following: (1) studies with low methodological quality or unclear outcomes; (2) non-original publications, e.g., opinion pieces, commentaries, editorials, or duplicate reports; (3) studies focused exclusively on sleep disorders, addiction, or metabolic conditions not relevant to eating disorders, anorexia or the orexin system; (4) studies for which the full text was unavailable or conference abstracts without peer-reviewed data.

A total of 121 peer-reviewed English-language articles (original research and reviews) were initially identified. Duplicates were removed, and full texts were reviewed for eligibility by 2 independent reviewers. The quality of the studies was assessed by 2 investigators on a scale from 0 to 2, where: 2 – fully addressing at least one of the 3 aims of the article; 1 – partially addressing the aims; 0 – not addressing the aims. Discrepancies were resolved through discussion and consensus.

The obtained data were extracted into standardized fields:

- study type (preclinical/clinical);
- model (human, animal, etc.);
- intervention (compound target/receptor target);

- endpoints assessed (e.g., orexin expression, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels, anxiety behaviors, hyperactivity, feeding regulation, reward processing);
- key findings and author conclusions.

All included studies were grouped thematically into 4 major domains: (1) feeding regulation and energy homeostasis; (2) hyperactivity and arousal; (3) anxiety, stress and affective processes; and (4) reward processing and motivational mechanisms.

Additionally, the discussion addressed methodological limitations, translational gaps, and clinical implications based on the extracted evidence.

Neurobiological foundations of the orexin system

The orexin system was first described in 1998 by 2 independent research groups (de Lecea *et al.*, 1998; Sakurai *et al.*, 1998). Sakurai *et al.* (1998), using chromatography, identified an appetite-enhancing neuropeptide. In parallel, another research team used molecular techniques to discover the same hypothalamic peptide, which they named hypocretin (de Lecea *et al.*, 1998). Orexin (also known as hypocretin) was originally thought to play a key role in the regulation of sleep and wakefulness, reward processing, motivation, and appetite (Xia *et al.*, 2023). Recent studies have demonstrated that orexin influences additional functions, including physiological processes such as circadian rhythms. Furthermore, environmental factors, such as food restriction, have been shown to influence the activity of the orexin system (Zink *et al.*, 2014).

The system consists of 2 peptides secreted by hypothalamic neurons: orexin A (OXA), which is highly conserved among mammals, suggesting a crucial role in physiological regulation; and orexin B (OXB), which exhibits greater interspecies variability and may have more diverse functions (Grady *et al.*, 2022; Wong *et al.*, 2011). Both peptides are formed through the enzymatic cleavage of a common precursor protein, prepro-orexin (Chieffi *et al.*, 2017).

Orexin A is composed of 33 amino acids and contains 2 disulfide bridges, while OXB consists of 28 amino acids (Ten-Blanco *et al.*, 2023). Studies have shown that orexin-producing neurons are located primarily in the lateral hypothalamus (LH) and adjacent brain regions, including the periventricular area, dorsal hypothalamus, and posterior hypothalamus. From these regions, orexin neurons regulate feeding behavior, energy expenditure, reward processing, sleep, and stress responses (Chatterjee *et al.*, 2023; Xiao *et al.*, 2025). More recent studies have emphasized the role of orexin in the regulation of circadian rhythms and its potential utility as a therapeutic target in sleep and metabolic disorders (Mohammadkhani *et al.*, 2024).

Two G protein-coupled orexin receptors have been identified: orexin receptor type 1 (OX1R), which is found only in mammals and exhibits a higher affinity for OXA; and

orexin receptor type 2 (OX2R), which is present in all vertebrates and displays similar affinity for both OXA and OXB (Soya and Sakurai, 2020). OX1R is predominantly expressed within the midbrain dopaminergic system, including the ventral tegmental area (VTA) and substantia nigra (SN), whereas OX2R plays a major role in the obligatory regulation of sleep and wakefulness and is highly expressed in the tuberomammillary nucleus, posterior subthalamic nuclei, and selected thalamic nuclei (Soya and Sakurai, 2020).

Once stimulated, these receptors initiate multiple intracellular signaling pathways, including Gq-phospholipase C signaling, Ca^{2+} signaling, and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling (Couvineau *et al.*, 2022). These pathways influence neurotransmitter excitability and gene expression, thereby contributing to the broad physiological effects of orexin (Chatterjee *et al.*, 2023).

Interplay between the orexin, dopaminergic and serotonergic systems

Orexin activates and modulates both dopaminergic and serotonergic pathways, enabling the organism to respond effectively to rewarding stimuli (Katzman and Katzman, 2022).

The dopaminergic and orexin systems are interconnected, particularly in the regulation of motivation, reward processing and arousal (Calipari and España, 2012). Moreover, both systems contribute to the regulation of food intake and energy expenditure. Orexins have been shown to influence the axonal network of the VTA and SN, which together contain the majority of dopaminergic neurons in both humans and rodents (Fadel and Deutch, 2002; Hrabovszky *et al.*, 2013). Stimulation of the orexin system within the VTA and nucleus accumbens leads to dopamine release, thereby reinforcing behaviors associated with the introduced stimuli or rewards (Kukkonen *et al.*, 2024). Furthermore, activation of OX1R receptors on dopaminergic neurons modulates neuronal activity, influencing learning processes and the development of addictive behaviors (Aston-Jones *et al.*, 2009). The orexin system also suppresses GABAergic neurotransmission, resulting in enhanced dopaminergic activity (Baimel *et al.*, 2015; Tung *et al.*, 2016). The interaction between these systems is bidirectional, as dopamine can influence the activity of the orexin system through D1 and D2 receptors (Bubser *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2025). These systems maintain a two-way relationship because dopamine activates orexin system neurons through its binding to D1 and D2 receptors (Bubser *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2025). Coordinated signaling between the orexin and dopaminergic systems is essential for the regulation of reward-based behaviors, motivational responses, and arousal levels, while dysregulation of these pathways has been implicated in eating disorders, sleep disorders, and addictive behaviors (Tsujino and Sakurai, 2009). Excessive activation of the orexin system may

lead to heightened motivation but has also been associated with addiction, eating disorders, and mood disturbances. Conversely, reduced orexin activity may contribute to diminished motivation and depressive symptoms (Mohammadkhani *et al.*, 2024).

The serotonergic and orexin systems interact closely in the regulation of sleep–wake cycles, physical movement, and feeding behavior (Narayanan *et al.*, 2010). In addition to their role in appetite regulation, both systems influence glucose processing, body thermoregulation and autonomic nervous system function (Xiao *et al.*, 2021). Their coordinated activity contributes to the maintenance of normal sleep architecture and helps prevent excessive daytime sleepiness and disrupted sleep patterns (Hasegawa *et al.*, 2014; Tabuchi *et al.*, 2013). The orexin and serotonergic systems also participate in the regulation of mood and stress responses and may therefore prevent the development of depressive disorders (Staton *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2022). The serotonergic system in the dorsal raphe nucleus receives stimulation from orexin neurons, which may result in increased dopaminergic activity (Brown *et al.*, 2001; Hasegawa *et al.*, 2014). The orexin system receives inhibitory signals from serotonergic neurons through activation of 5-HT1A receptors, forming a negative feedback mechanism that contributes to sleep stabilization (Sakurai *et al.*, 2005; Tabuchi *et al.*, 2013).

Orexins and anorexia: Evidence from animal studies

Research investigating the role of the orexin system and its receptors, OX1R and OX2R, in AN is ongoing, with some studies suggesting their therapeutic potential while highlighting the complexity of orexin-mediated mechanisms (Xia *et al.*, 2023).

The OX1R is primarily associated with motivation- and reward-related aspects of feeding behavior, whereas OX2R is more closely involved in the regulation of activity levels, energy expenditure and, according to animal studies, meat production (Kukkonen *et al.*, 2024; Mohammadkhani *et al.*, 2024).

Animal studies have demonstrated that selective OX2R agonists, such as YNT-18, attenuated chemotherapy-induced anorexia in mice (Xia *et al.*, 2023). However, the use of OX1R receptor agonists has shown limited efficacy, suggesting that simultaneous activation of both orexin receptors may be more effective in the treatment of AN (Xia *et al.*, 2023).

Activity-based anorexia is a well-established animal model that replicates core features of AN (Foldi, 2023; Gutierrez, 2013; Spadini *et al.*, 2021). In this model, rodents are provided with free access to a running wheel while food availability is restricted, resulting in a paradoxical combination of excessive physical activity and reduced food intake that ultimately leads to rapid and severe weight loss

(Gutierrez, 2013; Schalla and Stengel, 2019; Skowron *et al.*, 2021; Spadini *et al.*, 2021). Originally developed in the late 1960s, the ABA model remains the most valid and extensively used preclinical paradigm for investigating the neurobiological, hormonal, and behavioral mechanisms underlying AN (Beeler and Burghardt, 2021; Gutierrez, 2013; Schalla and Stengel, 2019).

The ABA model reliably induces alterations in homeostatic systems, including changes in neuropeptide expression, neural circuitry, hormonal profiles, and immune function, thereby reproducing many of the physiological and behavioral abnormalities observed in patients with AN (Chowdhury *et al.*, 2015; Gutierrez, 2013; Schalla and Stengel, 2019; Spadini *et al.*, 2021).

Importantly, the severity and progression of ABA are influenced by factors such as age, sex, genetic background, and specific protocol details (e.g., duration and timing of food access, wheel adaptation). These variables must be carefully controlled to ensure reproducibility and translational relevance of the model (Gutierrez, 2013; Miletta and Horvath, 2023; Schalla and Stengel, 2019; Spadini *et al.*, 2021).

Despite certain limitations, including its acute rather than chronic nature and its inability to fully capture the complexity of human AN, the ABA model remains a valuable tool for investigating vulnerability, resilience, and potential therapeutic interventions for eating disorders (Beeler *et al.*, 2020; Foldi, 2023; Gutierrez, 2013; Schalla and Stengel, 2019; Spadini *et al.*, 2021).

Given its established role in the regulation of arousal, feeding behavior, and energy expenditure, the orexin system has emerged as a promising candidate for involvement in ABA (Jászberényi *et al.*, 2024; Pinos *et al.*, 2022; Schéle *et al.*, 2023; Xia *et al.*, 2023). Recent studies have investigated changes in the expression of orexin in ABA and examined how pharmacological or genetic manipulation of the orexin system influences the ABA phenotype (Pinos *et al.*, 2022; Schéle *et al.*, 2023; Xia *et al.*, 2023). Furthermore, evidence from ABA models suggests that pharmacological antagonism of orexin receptors can reduce hyperactivity, supporting the hypothesis that the orexin system may represent a promising therapeutic target for the treatment of hyperactivity and energy dysregulation associated with AN (Jászberényi *et al.*, 2024; Pinos *et al.*, 2022; Schéle *et al.*, 2023; Xia *et al.*, 2023).

Recent studies using the ABA mouse model have demonstrated that a large population of hypothalamic orexin neurons becomes highly activated during the severe anorectic state. This activation was visualized using the Fos-TRAP2 technique, which captures active neurons, and was subsequently confirmed by immunohistochemistry. The increased activity of orexin neurons was associated with enhanced food anticipatory activity and hyperactivity. According to the researchers, pharmacological antagonism of orexin receptors (e.g., with suvorexant) reduces hyperactivity, supporting a functional role of orexin in driving excessive activity during ABA (Schéle *et al.*, 2023).

In rats, the capacity to upregulate orexin expression in response to ABA depends on stress-coping style and prenatal stress exposure. Vulnerable animals, characterized by passive coping behavior and prenatal stress exposure, did not exhibit an increase in orexin expression in the LH during ABA. This impaired response was associated with greater weight loss and reduced food intake. In contrast, resilient animals exhibited increased orexin expression, suggesting that orexin upregulation is an adaptive response to starvation and stress (Boersma *et al.*, 2016).

Moreover, in male rats, the number of OXA-immunoreactive cells in the LH decreases significantly at the end of the ABA protocol, particularly when food restriction is combined with increased physical activity. This reduction is more pronounced than that observed following either food restriction or increased activity, suggesting that the combination of severe energy deficit and hyperactivity suppresses orexin expression in the LH (Pinos *et al.*, 2022; Pinos *et al.*, 2023). This decline may represent an adaptive response to prolonged energy deficiency, similar to changes observed during long-term fasting (Pinos *et al.*, 2023).

Some studies report no significant changes in prepro-orexin mRNA expression in the LH during the development of ABA, even as other neuropeptides (e.g., agouti-related peptide (AgRP) and neuropeptide Y (NPY)) are robustly regulated. These findings suggest that orexin expression may not always be directly responsive to negative energy balance or may be regulated by additional factors (de Rijke *et al.*, 2005; Hillebrand *et al.*, 2007).

Human studies investigating anorexia nervosa and orexin signaling

The role of the orexin system in patients with AN remains insufficiently understood, and further studies are required to clarify the specific roles of orexin receptors in the complex pathogenesis of this disorder.

Preliminary studies investigating the role of OXA in AN and its association with cognitive function, sleep, and appetite regulation have yielded inconclusive results (Mogavero *et al.*, 2023; Xia *et al.*, 2023). In a study by Steward *et al.* (2019), involving 51 adult women with AN and 51 age- and education-matched controls, plasma OXA concentrations were significantly lower in patients with AN than in the control group. Participants completed neuropsychological tests for the assessment of cognitive functions, including the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and the Iowa Gambling Task (IGT). Patients with AN demonstrated poorer performance on both tests than the control group. The authors suggested that reduced OXA concentrations may be associated with cognitive impairment in AN, indicating a possible relationship between orexin

signaling and cognitive dysfunction in this disorder (Steward *et al.*, 2019).

The study by Sauchelli *et al.* (2016) investigated the relationship between OXA concentration, sleep quality, and treatment outcomes in 48 patients with AN and 98 healthy women who served as controls. Although the mean concentration of OXA did not differ between the 2 groups, in patients with AN, higher concentrations of OXA were correlated with reduced sleep quality, which, in turn, was associated with a poorer therapeutic response to treatment (Sauchelli *et al.*, 2016).

Janas-Kozik *et al.* (2011) examined plasma levels of leptin, a hormone involved in satiety regulation, and OXA, a neuropeptide associated with appetite regulation, in patients with the restrictive subtype of AN. The research focused on analyzing the hormonal disturbances accompanying this disorder. Because both leptin and OXA play important roles in the regulation of appetite and feeding behavior, alterations in their circulating concentrations may contribute to the development or progression of AN. The researchers reported decreased levels of periodin A and leptin in patients with restrictive type of AN compared to the control group. With increasing body weight in AN patients, the concentration of OXA decreased whereas leptin concentration increased, leading the authors to conclude that the regulation of the orexin system in restrictive AN is independent of body weight (Janas-Kozik *et al.*, 2011).

Recent publications from 2020 to 2025 highlight the limited clinical evidence regarding the role of the orexin system in patients with AN (Mohammadkhani *et al.*, 2024; Toor *et al.*, 2021). Further analysis of human orexin studies is needed, particularly to clarify the role of the orexin system in the pathogenesis of AN (Nigro *et al.*, 2025; Toor *et al.*, 2021).

Mechanisms of OX2R agonism and OX1R antagonism in the regulation of body weight and motivation

Increased OX2R expression has been shown to protect against high-fat diet-induced obesity by enhancing the metabolic rate and improving leptin sensitivity, rather than by directly suppressing appetite (Funato *et al.*, 2009).

Long-term administration of a selective OX2R agonist to mice fed a high-fat diet inhibited weight gain and protected against the development of obesity. While short-term orexin activity may stimulate appetite, chronic stimulation of OX2R receptors, particularly in the context of a high-fat diet, has been shown to increase the metabolic rate and prevent obesity (Funato *et al.*, 2009). OX2R may therefore represent a promising target for regulating energy balance and body weight. However, there is no clear evidence that OX2R activation leads to weight gain,

particularly in humans. On the contrary, numerous studies indicate that OX2R may be involved in mechanisms that protect against the development of obesity (Chieffi *et al.*, 2017; Funato *et al.*, 2009; Perez-Leighton *et al.*, 2013).

Orexin receptors influence glutamatergic neurotransmission and may affect motivational mechanisms related to food intake and reward processing (Borgland *et al.*, 2008). OX2R is more closely associated with the regulation of wakefulness and arousal, whereas OX1R has a greater impact on reward-related motivation. However, both receptors appear to play complementary roles in these processes (Gozzi *et al.*, 2011; Hopf, 2020; Mohammadkhani *et al.*, 2024).

The orexin system is intricately connected with multiple aspects of metabolism, including hunger, energy status, and stress. Through its actions on hypothalamic-mesolimbic structures, the orexin system influences behaviors such as increased activity, heightened vigilance, and social interactions (Mohammadkhani *et al.*, 2024).

Reduced activity of this system may lead to decreased motivation to eat, diminished interest in pleasurable activities, and indifference, which are symptoms commonly observed in AN and depression (Mohammadkhani *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2018). However, in AN, increased orexin activity may lead to heightened arousal, hyperactivity, and anxiety. Rather than promoting food intake, this elevated activity may unexpectedly reinforce restrictive eating behaviors (Mohammadkhani *et al.*, 2024). Conversely, the overactivation of the orexin system can lead to excessive motivation to seek rewards, which plays a significant role in addictions and compulsive overeating (Mehr *et al.*, 2021).

As discussed above, modulation of the orexin system appears to be a promising therapeutic approach; nevertheless, its clinical application requires careful consideration due to the multifunctional nature of this system and the potential adverse effects associated with its manipulation.

Steiner *et al.* (2024) described the first selective OX1R antagonist, SB-334867, which demonstrated markedly greater affinity for ORX1R than for OX2R. This discovery represented an important advance in defining the specific role of OX1R antagonism.

OX1R antagonists are the subject of active investigation as promising pharmacological agents for the treatment of various mental conditions. They are being extensively studied as a potential strategy for reducing hyperactivity, anxiety, stress, and impulsive behavior (Fagan *et al.*, 2023; Williams *et al.*, 2024).

Previous studies indicate that pharmacological blockade of OX1R receptors reduces arousal and anxiety in both animal models and humans (Salvadore *et al.*, 2020).

In studies evaluating the selective OX1R antagonist tebedutorexant (JNJ-61393215), researchers observed a reduction in lactam- and CO₂-induced panic attacks in rodents, confirming the important role of OX1R

in regulating anxiety and memory responses. Notably, the antagonist did not affect motor activity or sleep (Salvadore *et al.*, 2020).

In a clinical study involving patients with anxiety disorders, researchers demonstrated that this compound reduced both the subjective and somatic symptoms of panic. OX1R blockade decreased excessive neuronal activity without inducing sedation, distinguishing it from traditional sedative medications. Additionally, OX1R stimulated the serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic systems, leading to increased wakefulness, heightened arousal, faster responses, and difficulty returning to a calm physiological state (Salvadore *et al.*, 2020).

High OX1R activity intensifies the stress response by increasing the secretion of corticotropin-releasing hormone (CRH), stimulating the amygdala, and elevating autonomic arousal. This heightened activity results in excessive sensitivity to stimuli, leading to a stronger stress response and somatic manifestations such as tachycardia and hyperactivity (Salvadore *et al.*, 2020).

In contrast, blockade of OX1R exerts anxiolytic effects by reducing excessive stimulation and normalizing behavior (Merlo Pich and Melotto, 2014; Salvadore *et al.*, 2020).

In stress-free and anxiety-free conditions, OX1R blockade did not produce any changes in motor activity. Similarly, studies evaluating tebidentorexant in healthy individuals demonstrated no significant alterations in motor function (Brooks *et al.*, 2023).

The publication by Williams *et al.* (2024) describes the development of nivasorexant (ACT-539313), the first selective OX1R antagonist to advance into later-stage clinical trials. The researchers provide a detailed account of the compound discovery process, including the identification of an OX1R-selective compound and the assessment of its pharmacokinetic properties and safety profile. Selective blockade of OX1R inhibited responses associated with stress, emotional arousal, and reward-seeking behavior (Williams *et al.*, 2024).

Nivasorexant is considered a promising therapeutic option due to its favorable pharmacological profile and lack of sedative effects, supporting its potential use in the treatment of disorders characterized by excessive stress responses and compulsive behaviors (Williams *et al.*, 2024).

OX1R antagonists may represent a promising therapeutic option, particularly under conditions of heightened stress and motivation rather than during periods of rest (Bonaventure *et al.*, 2015).

Importance of further research

The integration of orexin modulators into multimodal treatment strategies for AN represents a promising but still emerging field. Preclinical and early clinical evidence supports the role of orexin in the regulation of appetite, reward processing, and sleep, all of which are disrupted

in patients with AN (Beckenstrom *et al.*, 2023; Kukkonen and Leonard, 2014; Mehr *et al.*, 2021; Reichelt *et al.*, 2015). However, direct clinical trials in AN are lacking, and most evidence is extrapolated from related disorders or animal models (Beckenstrom *et al.*, 2023; McElroy *et al.*, 2019; Mehr *et al.*, 2021; Reichelt *et al.*, 2015). The combination of pharmacotherapy targeting the orexin, dopamine, or glutamate systems with psychotherapy (enhanced cognitive behavioral therapy (CBT-E)) is theoretically well justified, given the complex neurobiology of AN. Nevertheless, robust clinical data are needed (Frank and Shott, 2016; Lewis *et al.*, 2024; Mitchell *et al.*, 2023).

The quality of the available evidence varies considerably. While mechanistic studies and animal models provide substantial support for the involvement of the orexin system, clinical trials remain limited, and no orexin-targeted pharmacological agents have been approved for the treatment of AN (Beckenstrom *et al.*, 2023; Muratore and Attia, 2022). Progress in this field is further hindered by the heterogeneity of AN, small sample sizes, and the challenges associated with translating neurobiological insights into effective therapeutic interventions (Frank and Shott, 2016; Lewis *et al.*, 2024).

Orexin receptor antagonists and agonists: Risks and safety profile

Both orexin receptor antagonists and agonists have been investigated as therapeutic agents for the treatment of sleep disorders, including insomnia and narcolepsy (Hartman *et al.*, 2025; Na *et al.*, 2024; Xue *et al.*, 2021).

A well-characterized representative of selective orexin receptor antagonists (SORAs) is seltorexant, a selective orexin 2 receptor antagonist (2-SORA) (Ziemichód *et al.*, 2023), under investigation for insomnia disorder and major depressive disorder (MDD) (Mesens *et al.*, 2025; Savitz and Saoud, 2020; Recourt *et al.*, 2019). It has demonstrated efficacy in the treatment of insomnia and MDD, with a favorable safety and tolerability profile in clinical trials; however, it has not yet been approved for clinical use. The most frequently reported adverse effects included somnolence, fatigue, headache, dizziness, abdominal discomfort, and nightmares (Recourt *et al.*, 2019).

Among orexin receptor antagonists, dual orexin receptor antagonists (DORAs), including lemborexant, suvorexant, and daridorexant, have been extensively studied and approved for the treatment for insomnia (Kukkonen *et al.*, 2024; Xue *et al.*, 2021; Ziemichód *et al.*, 2022). These DORAs have been reported to consistently improve sleep onset and sleep maintenance in adults with insomnia, with benefits sustained for up to 12 months (Kunz *et al.*, 2023; Michelson *et al.*, 2014; Yardley *et al.*, 2021). Nonetheless, they have also been associated with a greater incidence of adverse effects compared to placebo (Na *et al.*, 2024). Despite their effectiveness, DORAs may cause excessive

daytime sleepiness, sleep paralysis (Na *et al.*, 2024), as well as somnolence, abnormal dreams, fatigue, and xerostomia (Xue *et al.*, 2021). No significant differences in safety have been reported between suvorexant, lemborexant, and daridorexant (Xue *et al.*, 2021). However, among these DORAs, suvorexant has been reported to be associated with the highest relative risk of excessive daytime sleepiness compared with placebo (Na *et al.*, 2024).

Furthermore, several compounds with orexin receptor agonistic activity have also been studied for their potential to promote wakefulness, particularly in patients with narcolepsy. These include ovoporexton (TAK-861) (Dauvilliers *et al.*, 2025) and firazorexton (TAK-994) (Dauvilliers *et al.*, 2023). Novel OX2R agonists, such as ORX750, investigated in phase 1 study for the treatment of narcolepsy and idiopathic hypersomnia, have shown a favorable safety profile, with only transient and mild adverse events reported in healthy volunteers (Hartman *et al.*, 2025). In contrast, the OX2R agonist TAK-994 was evaluated in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial in patients with narcolepsy type 1. Although the drug demonstrated robust improvements in sleep latency, daytime sleepiness, and cataplexy compared with placebo, its safety profile raised significant concerns. TAK-994 was associated with a high rate of adverse events, most notably serious liver toxicity, which led to the premature termination of the clinical trial (Dauvilliers *et al.*, 2023).

Overall, while sedation and sleep disturbances are the most commonly reported risks, serious metabolic effects and drug interactions are rare or have not yet been reported, especially for OX2R agonists. Additional longitudinal and real-world studies are needed to provide a more comprehensive characterization of their safety profile (Hartman *et al.*, 2025; Na *et al.*, 2024; Ufer *et al.*, 2021; Xue *et al.*, 2021).

Orexin modulators: Registered studies and evidence transfer to anorexia nervosa

Current research on orexin receptor modulators (agonists and antagonists) is most advanced in sleep disorders, particularly narcolepsy, with emerging studies on depression and addiction. However, to date, there are no active or registered interventional studies directly targeting orexin pathways in AN or other eating disorders. Table 1 summarizes key registered studies investigating orexin modulators in narcolepsy, depression, and related conditions, together with their current status and key findings.

Preclinical studies have linked orexin signaling to food-seeking behavior and binge-like eating, and altered orexin levels have been observed during caloric deprivation and in animal models of eating disorders (Beckenstrom *et al.*, 2023; Carpi *et al.*, 2024; Kukkonen *et al.*, 2024). Orexin

modulators are being actively investigated for narcolepsy, insomnia, depression, and addiction, but no clinical trials have evaluated these agents in patients with AN (Carpi *et al.*, 2024). Moreover, pathophysiological differences between narcolepsy, depression, addiction, and AN limit the direct evidence transfer. Consequently, the safety and efficacy of orexin modulators in malnourished patients with AN remain unknown (Beckenstrom *et al.*, 2023; Carpi *et al.*, 2024). Although preclinical and mechanistic studies suggest considerable translational potential, dedicated clinical trials are needed. At present, evidence transfer to AN is speculative and highlights a significant research gap.

Knowledge gaps and recommendations for the future

The following section outlines the current state of knowledge regarding the role of the orexin system in AN, identifies key research gaps, and proposes priorities for future investigation.

What we know

Clinical studies examining OXA levels in patients with AN have yielded relevant but inconsistent findings. Steward *et al.* (2019) reported reduced OXA levels in individuals with AN, a finding supported by Janas-Kozik *et al.* (2011). Furthermore, Steward *et al.* stated that reduced orexin levels were associated with cognitive impairment. In contrast, Bronsky *et al.* (2011) documented both increases and decreases in OXA concentrations during an eight-week refeeding period. Moreover, Sauchelli *et al.* (2016) found no significant differences in OXA concentrations between patients with AN and healthy controls, although higher orexin levels within the AN group were associated with poorer sleep quality. Collectively, these discrepancies highlight the limited nature of the current evidence and the considerable heterogeneity of study populations and methodologies.

In summary, the presence of orexin in the brain, together with findings from behavioral and animal studies, suggests that the orexin system may represent a potential therapeutic target in AN. However, the evidence remains mixed, and further studies are needed to elucidate the underlying mechanisms and assess the translational potential of orexin-modulated interventions.

What we do not know

To advance the field, future studies should be rigorously designed to assess both OXA and OXB across different stages of the disorder while distinguishing between the restrictive and binge-purge subtypes of anorexia. Given the complex physiological roles of orexins, it is essential to control for key confounding variables, including age,

Table 1. Summary of key registered and completed clinical studies evaluating orexin receptor modulators

Topic	Study	Indication	Drug (NCT/Ref)	Summary	Status
Narcolepsy and sleep disorders	Dauvilliers <i>et al.</i> , 2025	narcolepsy type 1	oveporexton (TAK-861, NCT05687903)	Phase 2 RCT in patients with narcolepsy type 1; oral OX2R agonist significantly improved wakefulness and reduced daytime sleepiness and cataplexy over 8 weeks. The most common side effects were insomnia and urinary symptoms, and no hepatotoxicity was observed.	completed
	Dauvilliers <i>et al.</i> , 2023	narcolepsy type 1	firazorexton (TAK-994, NCT04096560, NCT04820842)	Phase 2 RCT in patients with narcolepsy type 1; oral OX2R agonist improved sleep latency and reduced cataplexy but was associated with liver toxicity, leading to early termination of the trial.	terminated
	Hartman <i>et al.</i> , 2025	narcolepsy, hypersomnia	cleminorexton (ORX750)	Phase 1 in healthy volunteers; oral OX2R agonist demonstrated dose-dependent wake-promoting effects and was well tolerated, with only mild, transient side effects.	ongoing
	Grunstein <i>et al.</i> , 2025	narcolepsy, hypersomnia	alixorexton (ALKS 2680)	Phase 1b study in patients with narcolepsy and idiopathic hypersomnia; OX2R agonist improved wakefulness in a dose-dependent manner and demonstrated a favorable safety profile, with only mild side effects and no serious safety concerns.	completed
	Na <i>et al.</i> , 2024; Mieda and Sakurai, 2013	insomnia	DORAs (suvorexant, lemborexant, daridorexant)	Multiple RCTs and meta-analyses in patients with insomnia; DORAs improved sleep onset and sleep maintenance but increased the risk of mild narcolepsy-like adverse events, including sleep paralysis and daytime sleepiness.	approved/completed
Depression	Meshkat <i>et al.</i> , 2025	MDD	seltorexant	Several RCTs in patients with MDD; OX2R antagonist (20 mg) reduced depressive symptoms in some studies, especially when used as adjunctive therapy, although findings remain inconsistent.	completed
	Fagan <i>et al.</i> , 2022; Meshkat <i>et al.</i> , 2025	MDD	filorexant	RCT in patients with MDD; filorexant did not demonstrate significant improvement in depressive symptoms compared with placebo.	completed
	Schmidt <i>et al.</i> , 2025	MDD with anxious distress	tebideutorexant (JNJ-61393215, NCT04080752)	Phase 2a in patients with MDD with anxious distress; OX1R antagonist did not significantly improve depression or anxiety scores compared to placebo but demonstrated an acceptable safety profile.	completed

DORAs – dual orexin receptor antagonists; MDD – major depressive disorder; NCT – National Clinical Trial number; RCT – randomized controlled trial; OX2R – orexin receptor type 2.

sleep quality, comorbid psychiatric conditions, and substance use. In addition, the interplay between the orexin system and other systems that may affect the patient's condition should be carefully considered.

Although the ABA model has been instrumental in elucidating orexin-related mechanisms, it exhibits critical translational limitations. Activity-based anorexia reflects an acute, short-term state of malnutrition, whereas human AN is a chronic, relapsing disorder driven by psychological and sociocultural factors. Moreover, interspecies differences limit the applicability of pharmacological findings from rodent models to clinical settings. Consequently, findings derived from the ABA model should be interpreted with appropriate caution when extrapolated to human disease. There is therefore a need for refined or alternative preclinical models that more accurately reproduce the chronic course and psychosocial complexity of AN, for example through protocols incorporating prolonged food restriction, stress exposure, or repeated relapse cycles.

Another important research gap is the absence of clinical trials directly evaluating orexin modulators in individuals with AN. Although preclinical and mechanistic studies provide a rationale for their potential use, differences in pathophysiology and the particular vulnerability

of malnourished patients necessitate dedicated investigations of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety profiles of these compounds in this population. Therefore, the extrapolation of evidence from other disorders to AN remains speculative and highlights a significant research gap.

Additionally, inconsistencies in the current literature may reflect methodological differences across studies, including the assessment of mRNA vs. protein expression, differences in the timing of tissue collection, and variation in the hypothalamic subregions analyzed. For instance, some studies focus solely on the LH, whereas others include broader hypothalamic areas, contributing to variability in the reported changes in orexin expression (Boersma *et al.*, 2016; de Rijke *et al.*, 2005; Hillebrand *et al.*, 2007; Mavanji *et al.*, 2024; Schéle *et al.*, 2023).

What should be investigated

Multimodal treatment approaches integrating pharmacotherapy (e.g., orexin modulators, dopamine agents, or NMDA antagonists) with psychotherapy, such as CBT-E, represent a promising but still underexplored direction in the treatment of AN (Beckenstrom *et al.*, 2023; Frank

and Shott, 2016; Lewis *et al.*, 2024; Mitchell *et al.*, 2023). Ketamine and zinc have been proposed as agents targeting the dysregulation of excitatory and inhibitory neurotransmission, potentially enhancing the effects of psychotherapy (Lewis *et al.*, 2024; Mitchell *et al.*, 2023), while dopamine modulation may facilitate fear extinction and reduce eating-related distress (Baik, 2020; Frank and Shott, 2016).

Sleep dysregulation is common in eating disorders and may exacerbate compulsive eating through hyperactivity of the orexin system (Beckenstrom *et al.*, 2023; Mehr *et al.*, 2021). Therefore, pharmacological interventions that normalize orexin signaling could improve both sleep quality and eating behaviors. Dual orexin receptor antagonists, which are already being investigated for sleep disorders and substance use, may also have therapeutic potential in eating disorders such as binge eating disorder (BED) (Mehr *et al.*, 2021). Animal studies suggest that chronic binge eating may induce plasticity and hyperactivity within the orexin system, contributing to both compulsive eating and sleep disturbances. Furthermore, stress and chronic undernutrition can disrupt dopamine-mediated reward processing, further contributing to the pathophysiology of AN (Baik, 2020; Frank and Shott, 2016; Kukkonen and Leonard, 2014).

The integration of orexin modulators into multimodal treatment strategies for AN remains a promising but emerging field. Although mechanistic studies and animal models provide valuable insights, clinical trials remain limited, and no orexin-targeted drugs have been approved for the treatment of AN (Beckenstrom *et al.*, 2023; Muratore and Attia, 2022). Progress in this area is further limited by the clinical heterogeneity of AN, small sample sizes, and the difficulty of translating neurobiological findings into effective therapeutic interventions.

In conclusion, although preclinical evidence provides a compelling rationale for targeting orexin pathways in AN, well-designed clinical trials are urgently needed to evaluate the safety, efficacy, and potential integration of orexin-targeted therapies into individualized treatment frameworks.

Conclusions

Although the number of published studies investigating the role of the orexin system in the behavioral and physiological abnormalities associated with AN is increasing, the available evidence remains inconsistent, and the underlying mechanisms have not yet been fully elucidated. The orexin system represents a promising but underexplored therapeutic target in AN. Since the role of orexin receptor agonists and antagonists has not been fully evaluated in patients with AN or other eating disorders, further clinical trials are urgently needed to clarify their therapeutic potential and safety profile in malnourished populations.

Although evidence from experimental animal studies indicates that the orexin system plays an important role

in hyperactivity and energy dysregulation in model ABA, its contribution appears to be context-dependent rather than exclusive. The variability observed across experimental models highlights the influence of genetic and environmental factors, while the complexity of orexin system regulation warrants further investigation. Additional studies are required to clarify the precise roles of orexin and its therapeutic potential in AN. Moreover, translational research bridging findings from animal models to human AN remains limited. Despite significant advances, important knowledge gaps persist, including the need to investigate sex-specific differences, the long-term effects of orexin manipulation, and the translation of animal findings into clinical practice.

Based on the available sources, there are no active or registered clinical trials directly targeting orexin pathways in AN or other restrictive eating disorders, making this a promising yet unvalidated therapeutic approach. Evidence from clinical trials in other neuropsychiatric disorders suggest that orexin modulation may influence appetite regulation and reward processing; however, its clinical translation to AN remains untested and speculative.

Orexin modulators represent a novel and biologically plausible therapeutic strategy for AN, particularly when incorporated into multimodal treatment approaches that combine pharmacotherapy targeting reward, sleep, and neurohormonal pathways with psychotherapy to address the complex neurobiology of the disorder. Such integrated approaches may provide novel opportunities to improve treatment outcomes, particularly in patients with severe, chronic, or comorbid forms of AN. However, clinical evidence remains preliminary, and further research is essential to establish the efficacy and safety of orexin-targeted therapies in this patient population.

Modulation of sleep and reward systems is central to both the pathophysiology and potential treatment of AN. Interventions targeting these systems, including orexin modulators and dopaminergic agents, are under active investigation and may offer new therapeutic options for patients who do not respond adequately to standard treatment. Ultimately, personalized, multimodal treatment strategies tailored to an individual's neurobiology and clinical presentation are likely to play an important role in the management of AN. Future studies should therefore focus on establishing the efficacy and safety of these integrated strategies.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Data availability

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication

Not applicable.

Use of AI and AI-assisted technologies

Not applicable.

ORCID iDs

Karolina Kasprzak  <https://orcid.org/0009-0007-7386-700X>
 Julia Sadlak  <https://orcid.org/0009-0002-2773-6061>
 Wojciech Ziemichód  <https://orcid.org/0000-0002-4980-3926>
 Hanna Karakula-Juchnowicz  <https://orcid.org/0000-0002-5971-795X>

References

1. Aston-Jones G, Smith RJ, Moorman DE, Richardson KA. Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction. *Neuropharmacology* 2009; 56 Suppl 1(Suppl 1): 112–121. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.06.060
2. Baik JH. Stress and the dopaminergic reward system. *Exp Mol Med* 2020; 52(12): 1879–1890. doi:10.1038/s12276-020-00532-4
3. Baimel C, Bartlett SE, Chiou LC, Lawrence AJ, Muschamp JW, Patkar O, et al. Orexin/hypocretin role in reward: Implications for opioid and other addictions. *Br J Pharmacol* 2015; 172(2): 334–348. doi:10.1111/bph.12639
4. Bandarabadi M, Li S, Aeschlimann L, Colombo G, Tzanoulina S, Tafti M, et al. Inactivation of hypocretin receptor-2 signaling in dopaminergic neurons induces hyperarousal and enhanced cognition but impaired inhibitory control. *Mol Psychiatry* 2024; 29(2): 327–341. doi:10.1038/s41380-023-02329-z
5. Beckenstrom AC, Coloma PM, Dawson GR, Finlayson AK, Malik A, Post A, et al. Use of experimental medicine approaches for the development of novel psychiatric treatments based on orexin receptor modulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2023; 147: 105107. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105107
6. Beeler JA, Burghardt NS. Activity-based anorexia for modeling vulnerability and resilience in mice. *Bio Protoc* 2021; 11(9): e4009. doi:10.21769/bioprotoc.4009
7. Beeler JA, Moura D, Zanca RM, Kalmbach A, Gellman C, Klein BY, et al. Vulnerable and resilient phenotypes in a mouse model of anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2020; 90(12): 829–842. doi:10.1016/j.biopsych.2020.06.030
8. Boersma GJ, Liang NC, Lee RS, Albertz JD, Kastelein A, Moody LA, et al. Failure to upregulate AgRP and Orexin in response to activity based anorexia in weight loss vulnerable rats characterized by passive stress coping and prenatal stress experience. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 67: 171–181. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.02.002
9. Bonaventure P, Yun S, Johnson PL, Shekhar A, Fitz SD, Shireman BT, et al. A selective orexin-1 receptor antagonist attenuates stress-induced hyperarousal without hypnotic effects. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 352(3): 590–601. doi:10.1124/jpet.114.220392
10. Borgland SL, Storm E, Bonci A. Orexin B/hypocretin 2 increases glutamatergic transmission to ventral tegmental area neurons. *Eur J Neurosci* 2008; 28(8): 1545–1556. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06397.x
11. Bronsky J, Nedvidkova J, Krasnicanova H, Vesela M, Schmidtova J, Koutek J, et al. Changes of orexin A plasma levels in girls with anorexia nervosa during eight weeks of realimentation. *Int J Eat Disord* 2011; 44(6): 547–552. doi:10.1002/eat.20857
12. Brooks S, Zuiker R, Bleys C, Ziagos D, Moyer JA, van Nueten L, et al. Pharmacological characterization of the selective orexin-1 receptor antagonist JNJ-61393215 in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2023; 37(6): 577–589. doi:10.1177/02698811231167989
13. Brown RE, Sergeeva O, Eriksson KS, Haas HL. Orexin A excites serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of the rat. *Neuropharmacology* 2001; 40(3): 457–459. doi:10.1016/S0028-3908(00)00178-7
14. Bubser M, Fadel JR, Jackson LL, Meador-Woodruff JH, Jing D, Deutch AY. Dopaminergic regulation of orexin neurons. *Eur J Neurosci* 2005; 21(11): 2993–3001. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04121.x
15. Calipari ES, España RA. Hypocretin/orexin regulation of dopamine signaling: Implications for reward and reinforcement mechanisms. *Front Behav Neurosci* 2012; 6: 54. doi:10.3389/fnbeh.2012.00054
16. Carpi M, Palagini L, Fernandes M, Calvillo C, Geoffroy PA, Miniati M, et al. Clinical usefulness of dual orexin receptor antagonism beyond insomnia: Neurological and psychiatric comorbidities. *Neuropharmacology* 2024; 245: 109815. doi:10.1016/j.neuropharm.2023.109815
17. Charat JP, Massoubre C, Germain N, Gay A, Galusca B. Systematic review of prospective studies assessing risk factors to predict anorexia nervosa onset. *J Eat Disord* 2023; 11(1): 163. doi:10.1186/s40337-023-00882-0
18. Chatterjee O, Gopalakrishnan L, Pullimamidi D, Raj C, Yelamanchi S, Gangadharappa BS, et al. A molecular network map of orexin–orexin receptor signaling system. *J Cell Commun Signal* 2023; 17(1): 217–227. doi:10.1007/s12079-022-00700-3
19. Chieffi S, Carotenuto M, Monda V, Valenzano A, Villano I, Precenzano F, et al. Orexin system: The key for a healthy life. *Front Physiol* 2017; 8: 357. doi:10.3389/fphys.2017.00357
20. Chowdhury TG, Chen YW, Aoki C. Using the activity-based anorexia rodent model to study the neurobiological basis of anorexia nervosa. *J Vis Exp* 2015; (105): e52927. doi:10.3791/52927
21. Couvineau A, Nicole P, Gratio V, Voisin T. The orexin receptors: Structural and anti-tumoral properties. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 931970. doi:10.3389/fendo.2022.931970
22. Dalle Grave R, El Ghoch M, Sartirana M, Calugi S. Cognitive behavioral therapy for anorexia nervosa: An update. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18(1): 2. doi:10.1007/s11920-015-0643-4
23. Datta N, Hossepien K, Xie I, Gurcan HY, Behr S, Pouliadi M, et al. Anorexia nervosa across the lifespan: A review of recent literature. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2024; 22(3): 269–277. doi:10.1176/appi.focus.20230037
24. Dauvilliers Y, Mignot E, Del Río Villegas R, Du Y, Hanson E, Inoue Y, et al. Oral orexin receptor 2 agonist in narcolepsy type 1. *N Engl J Med* 2023; 389(4): 309–321. doi:10.1056/nejmoa2301940
25. Dauvilliers Y, Plazzi G, Mignot E, Lammers GJ, Del Río Villegas R, Khatami R, et al. Oveporexton, an oral orexin receptor 2-selective agonist, in narcolepsy type 1. *N Engl J Med* 2025; 392(19): 1905–1916. doi:10.1056/nejmoa2405847
26. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(1): 322–327. doi:10.1073/pnas.95.1.322
27. de Rijke CE, Hillebrand JGG, Verhagen LAW, Roeling TAP, Adan RAH. Hypothalamic neuropeptide expression following chronic food restriction in sedentary and wheel-running rats. *J Mol Endocrinol* 2005; 35(2): 381–390. doi:10.1677/jme.1.01808
28. Fadel J, Deutch AY. Anatomical substrates of orexin–dopamine interactions: Lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area. *Neuroscience* 2002; 111(2): 379–387. doi:10.1016/S0306-4522(02)00017-9
29. Fagan HA, Huneke NTM, Domschke K, Baldwin DS. The role of the orexin system in the neurobiology of anxiety disorders: Potential for a novel treatment target. *Neurosci Appl* 2023; 3: 103922. doi:10.1016/j.nsa.2023.103922
30. Fagan H, Jones E, Baldwin DS. Orexin receptor antagonists in the treatment of depression: A leading article summarising pre-clinical and clinical studies. *CNS Drugs* 2022; 37(1): 1–12. doi:10.1007/s40263-022-00974-6
31. Foldi CJ. Taking better advantage of the activity-based anorexia model. *Trends Mol Med* 2023; 30(4): 330–338. doi:10.1016/j.molmed.2023.11.011
32. Frank GKW, Shott ME. The role of psychotropic medications in the management of anorexia nervosa: Rationale, evidence and future prospects. *CNS Drugs* 2016; 30(5): 419–442. doi:10.1007/s40263-016-0335-6
33. Funato H, Tsai AL, Willie JT, Kisanuki Y, Williams SC, Sakurai T, et al. Enhanced orexin receptor-2 signaling prevents diet-induced obesity and improves leptin sensitivity. *Cell Metabolism* 2009; 9(1): 64–76. doi:10.1016/j.cmet.2008.10.010
34. Gozzi A, Turrini G, Piccoli L, Massagrande M, Amantini D, Antolini M, et al. Functional magnetic resonance imaging reveals different neural substrates for the effects of orexin-1 and orexin-2 receptor antagonists. *PLoS One* 2011; 6(1): e16406. doi:10.1371/journal.pone.0016406

35. Grady FS, Boes AD, Geerling JC. A century searching for the neurons necessary for wakefulness. *Front Neurosci* 2022; 16: 930514. doi:10.3389/fnins.2022.930514
36. Grunstein R, Yee B, Chapman J, Tai J, Sivam S, Hopkinson C, *et al.* 0838 The orexin 2 receptor agonist ALKS 2680 in patients with narcolepsy or idiopathic hypersomnia: A phase 1b study. *Sleep* 2025; 48(1): A363–A364. doi:10.1093/sleep/zsaf090.0838
37. Gutierrez E. A rat in the labyrinth of anorexia nervosa: Contributions of the activity-based anorexia rodent model to the understanding of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2013; 46(4): 289–301. doi:10.1002/eat.22095
38. Hartman D, Sterkel A, Kong J, Ratti E, Accardi M, Saha S, *et al.* 0863 phase 1 clinical data with orexin receptor 2 (OX2R) agonist, ORX750, in acutely sleep-deprived healthy volunteers. *Sleep* 2025; 48(1): A374–A375. doi:10.1093/sleep/zsaf090.0863
39. Hasegawa E, Yanagisawa M, Sakurai T, Mieda M. Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 604–616. doi:10.1172/JCI71017
40. Hillebrand JGG, de Rijke CE, Verhagen LAW, de Krom M, Van Elburg AA, Hoek HW, *et al.* Neurobiological parameters and anorexia nervosa: Findings from animal studies. *Appetite* 2007; 49(1): 298. doi:10.1016/j.appet.2007.03.090
41. Holland J, Hall N, Yeates DGR, Goldacre M. Trends in hospital admission rates for anorexia nervosa in Oxford (1968–2011) and England (1990–2011): Database studies. *J R Soc Med* 2016; 109(2): 59–66. doi:10.1177/0141076815617651
42. Hopf FW. Recent perspectives on orexin/hypocretin promotion of addiction-related behaviors. *Neuropharmacology* 2020; 168: 108013. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.108013
43. Howe MW, Dombeck DA. Rapid signalling in distinct dopaminergic axons during locomotion and reward. *Nature* 2016; 535(7613): 505–510. doi:10.1038/nature18942
44. Hrabovszky E, Molnár CS, Borsay B, Gergely P, Herczeg L, Liposits Z. Orexinergic input to dopaminergic neurons of the human ventral tegmental area. *PLoS One* 2013; 8(12): e83029. doi:10.1371/journal.pone.0083029
45. Inutsuka A, Yamanaka A. The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 18. doi:10.3389/fendo.2013.00018
46. Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I, Stachowicz M, Mazurek U. Jadłowstręt psychiczny w aspekcie mikromacierzy oligonukleotydowych – badania własne. *Psychiatr Pol* 2007; 41(3): 377–386. <https://www.psychiatriapolska.pl/pdf-154120-78674?filename=78674.pdf> (last accessed on 21.12.2025).
47. Janas-Kozik M, Stachowicz M, Krupka-Matuszczyk I, Szymaszal J, Krysta K, Janas A, *et al.* Plasma levels of leptin and orexin A in the restrictive type of anorexia nervosa. *Regul Pept* 2011; 168(1–3): 5–9. doi:10.1016/j.regpep.2011.02.005
48. Jászberényi M, Thurzó B, Bagosi Z, Vécsei L, Tanaka M. The orexin/hypocretin system, the peptidergic regulator of vigilance, orchestrates adaptation to stress. *Biomedicines* 2024; 12(2): 448. doi:10.3390/biomedicines12020448
49. Katzman MA, Katzman MP. Neurobiology of the orexin system and its potential role in the regulation of hedonic tone. *Brain Sci* 2022; 12(2): 150. doi:10.3390/brainsci12020150
50. Koreshe E, Paxton S, Miskovic-Wheatley J, Bryant E, Le A, Maloney D, *et al.* Prevention and early intervention in eating disorders: Findings from a rapid review. *J Eat Disord* 2023; 11(1): 38. doi:10.1186/s40337-023-00758-3
51. Kukkonen JP, Jacobson LH, Hoyer D, Rinne MK, Borgland SL. International Union of Basic and Clinical Pharmacology CXIV: Orexin receptor function, nomenclature and pharmacology. *Pharmacol Rev* 2024; 76(5): 625–688. doi:10.1124/pharmrev.123.000953
52. Kukkonen JP, Leonard CS. Orexin/hypocretin receptor signalling cascades. *Br J Pharmacol* 2014; 171(2): 314–331. doi:10.1111/bph.12324
53. Kunz D, Dauvilliers Y, Benes H, García-Borreguero D, Plazzi G, Kinter SD, *et al.* Long-term safety and tolerability of daridorexant in patients with insomnia disorder. *CNS Drugs* 2023; 37(1): 93–106. doi:10.1007/s40263-022-00980-8
54. Lewis YD, Bergner L, Steinberg H, Bentley J, Himmerich H. Pharmacological studies in eating disorders: A historical review. *Nutrients* 2024; 16(5): 594. doi:10.3390/nu16050594
55. Li H, Wang S, Wang D, Li J, Song G, Guo Y, *et al.* Dopamine drives feedforward inhibition to orexin feeding system, mediating weight loss induced by morphine addiction. *Adv Sci (Weinh)* 2025; 12(10): e2411858. doi:10.1002/advs.202411858
56. Liu RJ, van den Pol AN, Aghajanian GK. Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions. *J Neurosci* 2002; 22(21): 9453–9464. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-21-09453.2002
57. Mavanji V, Pomonis B, Kotz CM. Orexin, serotonin, and energy balance. *WIREs Mech Dis* 2022; 14(1): e1536. doi:10.1002/wsbm.1536
58. Mavanji V, Pomonis BL, Shekels L, Kotz CM. Interactions between lateral hypothalamic orexin and dorsal raphe circuitry in energy balance. *Brain Sci* 2024; 14(5): 464. doi:10.3390/brainsci14050464
59. McElroy SL, Guerdjikova AI, Mori N, Romo-Nava F. Progress in developing pharmacologic agents to treat bulimia nervosa. *CNS Drugs* 2019; 33(1): 31–46. doi:10.1007/s40263-018-0594-5
60. Mehr JB, Bilotti MM, James MH. Orexin (hypocretin) and addiction. *Trends Neurosci* 2021; 44(11): 852–855. doi:10.1016/j.tins.2021.09.002
61. Mehr JB, Mitchison D, Bowrey HE, James MH. Sleep dysregulation in binge eating disorder and “food addiction”: The orexin (hypocretin) system as a potential neurobiological link. *Neuropsychopharmacology* 2021; 46(12): 2051–2061. doi:10.1038/s41386-021-01052-z
62. Merlo Pich E, Melotto S. Orexin 1 receptor antagonists in compulsive behavior and anxiety: Possible therapeutic use. *Front Neurosci* 2014; 8: 26. doi:10.3389/fnins.2014.00026
63. Mesens S, Krystal AD, Melkote R, Xu H, Pandina G, Saoud JB, *et al.* Efficacy and safety of seltorexant in insomnia disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2025; 82(10): 967–976. doi:10.1001/jamapsychiatry.2025.1999
64. Meshkat S, Kwan ATH, Le GH, Wong S, Teopiz KM, Wang L, *et al.* Efficacy of orexin antagonists for the management of major depressive disorder: A systematic review of randomized clinical trials. *J Affect Disord* 2025; 327: 409–419. doi:10.1016/j.jad.2024.12.008
65. Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snively DB, Hutzelmann J, *et al.* Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: A phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(5): 461–471. doi:10.1016/s1474-4422(14)70053-5
66. Mieda M, Sakurai T. Orexin (hypocretin) receptor agonists and antagonists for treatment of sleep disorders. Rationale for development and current status. *CNS Drugs* 2013; 27(2): 83–90. doi:10.1007/s40263-012-0036-8
67. Mieda M, Tsujino N, Sakurai T. Differential roles of orexin receptors in the regulation of sleep/wakefulness. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 57. doi:10.3389/fendo.2013.00057
68. Miletta MC, Horvath TL. Construction of activity-based anorexia mouse models. *Bio Protoc* 2023; 13(15): e4730. doi:10.21769/bioprotoc.4730
69. Miskovic-Wheatley J, Bryant E, Ong SH, Vatter S, Le A, Touyz S, *et al.* Eating disorder outcomes: Findings from a rapid review of over a decade of research. *J Eat Disord* 2023; 11(1): 85. doi:10.1186/s40337-023-00801-3
70. Mitchell JS, Hermens DF, Bennett MR, Can AT, Lagopoulos J. Ketamine and zinc: Treatment of anorexia nervosa via dual NMDA receptor modulation. *CNS Drugs* 2023; 37(2): 159–180. doi:10.1007/s40263-022-00984-4
71. Mogavero MP, Godos J, Grosso G, Caraci F, Ferri R. Rethinking the role of orexin in the regulation of REM sleep and appetite. *Nutrients* 2023; 15(17): 3679. doi:10.3390/nu15173679
72. Mohammadkhani A, Mitchell C, James MH, Borgland SL, Dayas CV. Contribution of hypothalamic orexin (hypocretin) circuits to pathologies of motivation. *Br J Pharmacol* 2024; 181(22): 4430–4449. doi:10.1111/bph.17325
73. Muratore AF, Attia E. Psychopharmacologic management of eating disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2022; 24(7): 345–351. doi:10.1007/s11920-022-01340-5
74. Na HJ, Jeon N, Staats CE, Han N, Baek IH. Clinical safety and narcolepsy-like symptoms of dual orexin receptor antagonists in patients with insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2024; 47(2): zsad293. doi:10.1093/sleep/zsad293
75. Narayanan NS, Guarnieri DJ, DiLeone RJ. Metabolic hormones, dopamine circuits, and feeding. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31(1): 104–112. doi:10.1016/j.yfrne.2009.10.004

76. Nigro E, Argentino F, Musumeci G, Daniele A. Orexin and lifestyle habits: A meaningful connection among nutrition, physical activity, and sleep pattern in health and diseases. *Int J Mol Sci* 2025; 26(18): 8980. doi:10.3390/ijms26188980
77. Perez-Leighton CE, Butterick-Peterson TA, Billington CJ, Kotz CM. Role of orexin receptors in obesity: From cellular to behavioral evidence. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37(2): 167–174. doi:10.1038/ijo.2012.30
78. Pinos H, Sánchez-Serrano R, Carrillo B, Fernández-García JM, García-Úbeda R, de Paz A, *et al.* Activity-based anorexia alters hypothalamic POMC and orexin populations in male rats. *Behav Brain Res* 2023; 436: 114055. doi:10.1016/j.bbr.2022.114055
79. Qian J, Wu Y, Liu F, Zhu Y, Jin H, Zhang H, *et al.* An update on the prevalence of eating disorders in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord* 2022; 27(2): 415–428. doi:10.1007/s40519-021-01162-z
80. Reas DL, Rø Ø. Time trends in healthcare-detected incidence of anorexia nervosa and bulimia nervosa in the Norwegian National Patient Register (2010–2016). *Int J Eat Disord* 2018; 51(10): 1144–1152. doi:10.1002/eat.22949
81. Recourt K, de Boer P, Zuiker R, Luthringer R, Kent J, van der Ark P, *et al.* The selective orexin-2 antagonist seltorexant (JNJ-42847922/MIN-202) shows antidepressant and sleep-promoting effects in patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2019; 9(1): 216. doi:10.1038/s41398-019-0553-z
82. Reichelt AC, Westbrook RF, Morris MJ. Integration of reward signaling and appetite regulating peptide systems in the control of food-cue responses. *Br J Pharmacol* 2015; 172(22): 5225–5238. doi:10.1111/bph.13321
83. Resmark G, Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, Zeeck A. Treatment of anorexia nervosa – New evidence-based guidelines. *J Clin Med* 2019; 8(2): 153. doi:10.3390/jcm8020153
84. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, *et al.* Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92(4): 573–585. doi:10.1016/s0092-8674(00)80949-6
85. Sakurai T, Nagata R, Yamanaka A, Kawamura H, Tsujino N, Muraki Y, *et al.* Input of orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice. *Neuron* 2005; 46(2): 297–308. doi:10.1016/j.neuron.2005.03.010
86. Sakurai T, Saito YC, Yanagisawa M. Interaction between orexin neurons and monoaminergic systems. *Front Neurol Neurosci* 2021; 45: 11–21. doi:10.1159/000514955
87. Salvatore G, Bonaventure P, Shekhar A, Johnson PL, Lord B, Shireman BT, *et al.* Translational evaluation of novel selective orexin-1 receptor antagonist JNJ-61393215 in an experimental model for panic in rodents and humans. *Transl Psychiatry*. 2020; 10(1): 308. doi:10.1038/s41398-020-00937-9
88. Sauchelli S, Jiménez-Murcia S, Sánchez I, Riesco N, Custal N, Fernández-García JC, *et al.* Orexin and sleep quality in anorexia nervosa: Clinical relevance and influence on treatment outcome. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 65: 102–108. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.12.014
89. Savitz A, Saoud JB. 0504 efficacy and safety of seltorexant in insomnia disorder. *Sleep* 2020; 43(1): A193. doi:10.1093/sleep/zsaa056.501
90. Schalla MA, Stengel A. Activity based anorexia as an animal model for anorexia nervosa – a systematic review. *Front Nutr* 2019; 6: 69. doi:10.3389/fnut.2019.00069
91. Schéle E, Stoltenborg I, Xie A, Peris-Sampedro F, Adan RAH, Dickson SL. Engagement of the brain orexin system in activity-based anorexia behaviour in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2023; 70: 63–71. doi:10.1016/j.euroneuro.2023.02.014
92. Schmidt ME, Moyer JA, Kezic I, Zhou X, Samtani MN, Bleys C, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of JNJ-61393215 (tebideutorexant), a selective orexin-1 receptor antagonist, as adjunctive treatment for major depressive disorder with anxious distress: A double-blind, placebo-controlled, randomized phase 2a study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2025; 95: 14–23. doi:10.1016/j.euroneuro.2025.03.007
93. Skowron K, Kurnik-Łucka M, Jurczyk M, Aleksandrovych V, Stach P, Dadański E, *et al.* Is the activity-based anorexia model a reliable method of presenting peripheral clinical features of anorexia nervosa? *Nutrients* 2021; 13(8): 2876. doi:10.3390/nu13082876
94. Soya S, Sakurai T. Evolution of orexin neuropeptide system: Structure and function. *Front Neurosci* 2020; 14: 691. doi:10.3389/fnins.2020.00691
95. Spadini S, Ferro M, Lamanna J, Malgaroli A. Activity-based anorexia animal model: A review of the main neurobiological findings. *J Eat Disord* 2021; 9(1): 123. doi:10.1186/s40337-021-00481-x
96. Staton CD, Yeager JDW, Khalid D, Haroun F, Fernandez BS, Fernandez JS, *et al.* Orexin 2 receptor stimulation enhances resilience, while orexin 2 inhibition promotes susceptibility, to social stress, anxiety and depression. *Neuropharmacology* 2018; 143: 79–94. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.09.016
97. Steiner MA, Botticelli L, Bergamini G, Micioni Di Bonaventura E, Gatfield J, Williams JT, *et al.* Evaluating the efficacy of the selective orexin 1 receptor antagonist nivasorexant in an animal model of binge-eating disorder. *Int J Eat Disord* 2024; 57(7): 1418–1432. doi:10.1002/eat.24181
98. Steward T, Mestre-Bach G, Granero R, Sánchez I, Riesco N, Vintró-Alcaraz C, *et al.* Reduced plasma orexin-A concentrations are associated with cognitive deficits in anorexia nervosa. *Sci Rep* 2019; 9(1): 7910. doi:10.1038/s41598-019-44450-6
99. Tabuchi S, Tsunematsu T, Kilduff TS, Sugio S, Xu M, Tanaka KF, *et al.* Influence of inhibitory serotonergic inputs to orexin/hypocretin neurons on the diurnal rhythm of sleep and wakefulness. *Sleep* 2013; 36(9): 1391–1404. doi:10.5665/sleep.2972
100. Ten-Blanco M, Flores Á, Cristino L, Pereda-Pérez I, Berrendero F. Targeting the orexin/hypocretin system for the treatment of neuropsychiatric and neurodegenerative diseases: From animal to clinical studies. *Front Neuroendocrinol* 2023; 69: 101066. doi:10.1016/j.yfrne.2023.101066
101. Thomas CS, Mohammadkhani A, Rana M, Qiao M, Baimel C, Borgland SL. Optogenetic stimulation of lateral hypothalamic orexin/dynorphin inputs in the ventral tegmental area potentiates mesolimbic dopamine neurotransmission and promotes reward-seeking behaviours. *Neuropsychopharmacology* 2022; 47(3): 728–740. doi:10.1038/s41386-021-01196-y
102. Toor B, Ray LB, Pozzobon A, Fogel SM. Sleep, orexin and cognition. *Front Neurol Neurosci* 2021; 45: 38–51. doi:10.1159/000514960
103. Tsujino N, Sakurai T. Orexin/hypocretin: A neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacol Rev* 2009; 61(2): 162–176. doi:10.1124/pr.109.001321
104. Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Front Behav Neurosci* 2013; 7: 28. doi:10.3389/fnbeh.2013.00028
105. Tung LW, Lu GL, Lee YH, Yu L, Lee HJ, Leishman E, *et al.* Orexins contribute to restraint stress-induced cocaine relapse by endocannabinoid-mediated disinhibition of dopaminergic neurons. *Nat Commun* 2016; 7: 12199. doi:10.1038/ncomms12199
106. Udo T, Grilo CM. Epidemiology of eating disorders among US adults. *Curr Opin Psychiatry* 2022; 35(6): 372–378. doi:10.1097/YCO.0000000000000814
107. Ufer M, Kelsh D, Schoedel KA, Dingemans J. Abuse potential assessment of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant in recreational sedative drug users as compared to suvorexant and zolpidem. *Sleep* 2021; 45(3): zsab224. doi:10.1093/sleep/zsab224
108. van Eeden AE, van Hoeken D, Hendriksen JMT, Hoek HW. Increase in incidence of anorexia nervosa among 10- to 14-year-old girls: A nationwide study in the Netherlands over four decades. *Int J Eat Disord* 2023; 56(12): 2295–2303. doi:10.1002/eat.24064
109. Wang C, Wang Q, Ji B, Pan Y, Xu C, Cheng B, *et al.* The orexin/receptor system: Molecular mechanism and therapeutic potential for neurological diseases. *Front Mol Neurosci* 2018; 11: 220. doi:10.3389/fnmol.2018.00220
110. Williams JT, Bolli MH, Brotschi C, Sifferlen T, Steiner MA, Treiber A, *et al.* Discovery of nivasorexant (ACT-539313): The first selective orexin-1 receptor antagonist (SO1RA) investigated in clinical trials. *J Med Chem* 2024; 67(4): 2337–2348. doi:10.1021/acs.jmedchem.3c01894
111. Wong KKY, Ng SYL, Lee LTO, Ng HKH, Chow BKC. Orexins and their receptors from fish to mammals: A comparative approach. *Gen Comp Endocrinol* 2011; 171(2): 124–130. doi:10.1016/j.ygcen.2011.01.001

112. Xia L, Liu HY, Wang BY, Lin HN, Wang MC, Ren JX. A review of physiological functions of orexin: From instinctive responses to subjective cognition. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(26): e34206. doi:10.1097/MD.00000000000034206
113. Xiao X, Yeghiazaryan G, Eggersmann F, Cremer AL, Backes H, Kloppenburg P, *et al.* Deficiency of orexin receptor type 1 in dopaminergic neurons increases novelty-induced locomotion and exploration. *eLife* 2025; 12: RP91716. doi:10.7554/eLife.91716
114. Xiao X, Yeghiazaryan G, Hess S, Klemm P, Sieben A, Kleinridders A, *et al.* Orexin receptors 1 and 2 in serotonergic neurons differentially regulate peripheral glucose metabolism in obesity. *Nat Commun* 2021; 12(1): 5249. doi:10.1038/s41467-021-25380-2
115. Xue T, Wu X, Chen S, Yang Y, Yan Z, Song Z, *et al.* The efficacy and safety of dual orexin receptor antagonists in primary insomnia: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021; 61: 101573. doi:10.1016/j.smrv.2021.101573
116. Yardley J, Kärppä M, Inoue Y, Pinner K, Perdomo C, Ishikawa K, *et al.* Long-term effectiveness and safety of lemborexant in adults with insomnia disorder: Results from a phase 3 randomized clinical trial. *Sleep Med* 2021; 80: 333–342. doi:10.1016/j.sleep.2021.01.048
117. Zhang R, Li D, Mao H, Wei X, Xu MD, Zhang S, *et al.* Disruption of 5-hydroxytryptamine 1A receptor and orexin receptor 1 heterodimer formation affects novel G protein-dependent signaling pathways and has antidepressant effects in vivo. *Transl Psychiatry* 2022; 12(1): 122. doi:10.1038/s41398-022-01886-1
118. Ziemichód W, Grabowska K, Kurowska A, Biała G. A comprehensive review of daridorexant, a dual-orexin receptor antagonist as new approach for the treatment of insomnia. *Molecules* 2022; 27(18): 6041. doi:10.3390/molecules27186041
119. Ziemichód W, Kurowska A, Grabowska K, Kurowska M, Biała G. Characteristics of seltorexant-innovative agent targeting orexin system for the treatment of depression and anxiety. *Molecules* 2023; 28(8): 3575. doi:10.3390/molecules28083575
120. Zink AN, Perez-Leighton CE, Kotz CM. The orexin neuropeptide system: Physical activity and hypothalamic function throughout the aging process. *Front Syst Neurosci* 2014; 8: 211. doi:10.3389/fnsys.2014.00211

Efficacy and safety of *Withania somnifera* in reducing stress and anxiety in adults: A narrative review

Skuteczność i bezpieczeństwo *Withania somnifera* w redukcji stresu i lęku u dorosłych: przegląd narracyjny

Tomasz Woźniak^{1,A,D–F}, Zuzanna Maria Filipiak^{1,B,D–F}, Alicja Sokołowska^{2,C–F}, Marcin Maśłowski^{3,A,D–F}, Łukasz Wabiszczewicz^{1,C–F}, Maria Golińska^{1,B,D–F}, Natalia Wasilewska^{4,C,E,F}, Anna Nowak^{1,B,D–F}, Natalia Kita^{2,B–F}, Piotr Marcin Dudziak^{1,B,C,E,F}

¹ University Clinical Hospital in Opole, Poland

² University Clinical Hospital No. 2, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

³ Ludwik Perzyna Regional Hospital, Kalisz, Poland

⁴ Municipal Hospital, Ostrów Wielkopolski, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;

D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology, ISSN 1234-8279 (print), eISSN 2449-9315 (online)

Farmakoter Psychiatr Neurol. 2026;42(1):37–51

Address for correspondence

Tomasz Woźniak

E-mail: tomasz.wozniak@uni.opole.pl

Funding sources

None declared

Conflict of interest

None declared

Acknowledgements

None declared

Received on January 23, 2026

Reviewed on February 25, 2026

Accepted on March 12, 2026

Published online on August 13, 2026

Cite as

Woźniak T, Filipiak ZM, Sokołowska A, et al.

Efficacy and safety of *Withania somnifera* in reducing stress and anxiety in adults: A narrative review.

Farmakoter Psychiatr Neurol. 2026;42(1):37–51.

doi:10.17219/fpn/219223

DOI

10.17219/fpn/219223

Copyright

Copyright by Author(s)

This is an article distributed under the terms of the

Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0)

(<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Abstract

This narrative review aimed to synthesize the available evidence on the efficacy and safety of ashwagandha (*Withania somnifera*) in alleviating symptoms of stress and anxiety in adults. Particular attention was given to outcomes assessed using standardized psychometric instruments and, where available, to biomarkers related to the activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis. The review also examined the main methodological limitations of the included trials.

A PubMed® search was conducted in October and November 2025 to identify randomized controlled trials (RCTs) published during the preceding 10 years and evaluating the effects of ashwagandha on stress and anxiety outcomes in adults. After screening and study selection, 11 trials were included. The studies differed in design, participant characteristics, dosing regimens, and the ashwagandha preparations used, which limited direct comparability across trials. Nevertheless, most studies reported reductions in perceived stress and/or anxiety symptoms compared with placebo, and several reported favorable changes in selected biological markers.

Ashwagandha may reduce perceived stress and anxiety symptoms. Some trials also reported favorable changes in markers related to the function of the HPA axis, most notably reduced cortisol concentrations, providing a possible biological basis for the reported clinical effects. However, the findings were heterogeneous, and in some RCTs, the differences between the intervention and control groups were not statistically significant. Given the variability among the preparations used, including differences in dose and withanolide content, as well as the limited duration of follow-up, larger, independent RCTs using better-standardized extracts and more rigorous long-term safety assessments, including monitoring for potential hepatotoxicity, are warranted.

Keywords: anxiety, stress, ashwagandha, *Withania somnifera*

Streszczenie

Celem pracy była synteza danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ashwagandhy (*Withania somnifera*) w łagodzeniu stresu oraz objawów lękowych u osób dorosłych, z uwzględnieniem wyników standaryzowanych skal psychometrycznych oraz, w dostępnych badaniach, markerów aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA), a także ocena głównych ograniczeń metodologicznych analizowanych badań.

Przegląd literatury przeprowadzono w październiku i listopadzie 2025 r. z wykorzystaniem bazy PubMed®. Uwzględniono w nim randomizowane badania kontrolowane z ostatnich 10 lat dotyczące wpływu ashwagandhy na stres i objawy lękowe u dorosłych. Po selekcji piśmiennictwa włączono łącznie 11 badań. Analizowane prace różniły się pod względem projektu i stosowanych preparatów, co utrudnia bezpośrednie porównania. W większości odnotowano jednak korzystne zmiany w zakresie nasilenia stresu i/lub lęku, a w części badań także w wybranych markerach biologicznych w porównaniu z placebo.

Ashwagandha może zmniejszać stres postrzegany i objawy lękowe, a w części badań obserwowano również korzystne zmiany markerów osi HPA, przede wszystkim spadek stężenia kortyzolu, co wzmacnia wiarygodność biologiczną efektu. Jednocześnie wyniki są częściowo zróżnicowane, a w niektórych RCT różnice względem placebo nie osiągały istotności, zwłaszcza przy mniejszych próbach i krótszym czasie interwencji. Ze względu na heterogeniczność preparatów (różne dawki i zawartość witanolidów) oraz krótki czas obserwacji potrzebne są większe, niezależne RCT z lepszą standaryzacją ekstraktów i dłuższą oceną bezpieczeństwa, w tym pod kątem hepatotoksyczności.

Słowa kluczowe: lęk, stres, ashwagandha, *Withania somnifera*

Background

Mental disorders are among the leading causes of health-related burden worldwide. Their prevalence increased substantially between 1990 and 2019, highlighting the growing public health importance of stress-related conditions and psychological distress (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022; Javadi *et al.*, 2023). A further increase in the prevalence of depressive and anxiety disorders was observed after 2019, markedly increasing the global burden attributable to these conditions (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021).

The hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis is a key neuroendocrine system involved in regulating the body's response to stress. Activation of the HPA axis culminates in the release of cortisol, which exerts widespread effects on the cardiovascular and central nervous systems. Dysregulation of the HPA axis, in turn, is associated with an increased risk of adverse health outcomes (Dedovic *et al.*, 2009; Rogerson *et al.*, 2024).

Studies indicate that psychosocial factors, particularly chronic stress, depression, and anxiety, play an important role in the pathogenesis of coronary artery disease (Rozanski *et al.*, 1999; Rozanski *et al.*, 2005). Moreover, evidence suggests that chronic stress impairs immune surveillance and may facilitate the development and progression of certain cancers (Reiche *et al.*, 2004). Chronic stress may also disrupt gastrointestinal function, leading to altered motility, increased intestinal permeability, changes in secretion, and enhanced inflammatory responses (Konturek *et al.*, 2011). Prolonged exposure to stress hormones may additionally induce structural and functional changes in brain regions involved in cognition and mental health (Lupien *et al.*, 2009).

Available evidence indicates that the pharmacological treatment of anxiety disorders primarily involves

antidepressants and benzodiazepines (Guaiana *et al.*, 2023). However, benzodiazepine use carries a risk of dependence, and both treatment-related adverse effects and withdrawal symptoms may impair cognitive function and compromise patient safety (Edinoff *et al.*, 2021). Antidepressant-related adverse effects may also interfere with treatment by increasing the burden of treatment-related symptoms, reducing tolerability, and consequently decreasing adherence to treatment (Braund *et al.*, 2021).

In addition to pharmacotherapy, non-pharmacological interventions may help reduce anxiety symptoms. These include acceptance and commitment therapy (ACT), mindfulness-based cognitive therapy (MBCT), and mindfulness-based stress reduction (MBSR), which have demonstrated clinically meaningful short-term efficacy in reducing anxiety symptoms (Haller *et al.*, 2021). Herbal preparations are also used to alleviate symptoms of stress and anxiety and may serve as complementary or alternative treatment options for selected patients (Kenda *et al.*, 2022).

In recent years, interest in ashwagandha (*Withania somnifera*) has increased substantially. Its growing popularity as an adaptogen stems from reports suggesting potential anxiolytic, stress-modulating, and sleep-enhancing effects. Recent studies indicate that ashwagandha may influence the stress response through effects on the nervous and endocrine systems (Bhat *et al.*, 2022; Speers *et al.*, 2021). Withanolides and other bioactive constituents of ashwagandha may affect the HPA axis, GABAergic and serotonergic neurotransmission, and inflammatory and antioxidant pathways, thereby providing a possible mechanistic basis for its adaptogenic effects (Speers *et al.*, 2024).

Accordingly, this review aimed to evaluate the efficacy of ashwagandha in alleviating symptoms of stress and anxiety in adults and to assess its safety.

Material and methods

Literature search

The literature search was conducted using the PubMed® database in October and November 2025 to identify randomized controlled trials (RCTs) evaluating the efficacy of ashwagandha (*W. somnifera*) in reducing symptoms of stress and anxiety in adults. The search strategy combined terms related to ashwagandha (“*Withania somnifera*” and “ashwagandha”) with terms related to stress and anxiety (“stress”, “psychological stress”, “anxiety”, and “generalized anxiety disorder”), using the Boolean operators AND and OR.

Randomized controlled trials published during the preceding 10 years, available in English as full-text articles, and assessing stress or anxiety using standardized psychometric instruments were eligible for inclusion. Studies involving participants younger than 18 years, as well as publications that did not meet the eligibility criteria, were excluded.

Following the screening of titles, abstracts, and full-text articles, 9 studies retrieved in the initial search met the inclusion criteria. Two additional studies were identified by screening the reference lists of the included articles. The analysis encompassed a total of 11 studies, which were evaluated based on their intervention characteristics, assessment instruments, clinical outcomes, and safety outcomes.

Characteristics of the included studies

The studies used validated psychometric instruments to assess stress and anxiety. The Perceived Stress Scale (PSS) was the most commonly used measure of perceived stress (Ezzati *et al.*, 2014; Ribeiro Santiago *et al.*, 2020). The Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) was used as the primary tool to assess the severity of anxiety symptoms. The scale evaluates both psychic and somatic symptoms of anxiety (Maier *et al.*, 1988). Some studies also used the 7-item Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-7), which assesses symptoms characteristic of generalized anxiety disorder (GAD) (Mossman *et al.*, 2017), and the 21-item Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21), which enables the simultaneous assessment of symptoms of depression, anxiety, and stress (Lee *et al.*, 2019).

Most RCTs measured concentrations of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) as stress-related neuroendocrine biomarkers associated with the function of the HPA axis, which plays a central role in the stress response (Kamin and Kertes, 2017; Smith and Vale, 2006).

The studies varied in sample size (40–131 participants), duration of the intervention (42–84 days), daily ashwagandha dose (60–1,000 mg/day), and withanolide content (0.4–35%). The included studies involved diverse populations, ranging from healthy adults with elevated perceived stress to patients with diagnosed anxiety disorders.

Table 1. Characteristics of the studies included in the review

Study	Sample size, <i>n</i>	Study duration [days]	Daily dose of ashwagandha [mg]	Withanolide content [%]	Characteristics of the study population	Comments
Choudhary <i>et al.</i> , 2017	52	56	600	5.0	adults with PSS scores ≥ 20 and BMIs of 25–39.9 kg/m ²	–
Fuladi <i>et al.</i> , 2021	40	42	1,000	not reported	adults with GAD	patients were concurrently taking SSRIs
Langade <i>et al.</i> , 2019	60	70	600	5.0	adults with primary insomnia	–
Lopresti <i>et al.</i> , 2019	60	60	240	35.0	healthy adults with HAM-A scores of 6–17	–
Mahadevan <i>et al.</i> , 2025	90	84	125	1.5	healthy adults with PSS scores of 7–26	–
Majeed <i>et al.</i> , 2023	54	60	500	2.5	healthy adults with PSS scores of 14–25 and GAD-7 scores < 15	formulation containing 5 mg of 95% piperine
Majeed <i>et al.</i> , 2024	70	90	500	2.5	healthy adults with HAM-D scores of 8–18 and HAM-A scores of 6–24	formulation containing 5 mg of 95% piperine
Mishra and Kumar, 2024	60	60	60 or 120	35.0	healthy adults with HAM-A scores > 20 and without depression	–
Pandit <i>et al.</i> , 2024	131	56	125, 250, or 500	0.4–1.0	healthy adults with chronic stress and PSS scores ≥ 28	–
Salve <i>et al.</i> , 2019	60	56	250 or 600	not reported	healthy adults with PSS scores ≥ 20	–
Smith <i>et al.</i> , 2023	120	84	400	1.5	healthy adults with PSS scores ≥ 14 and PROMIS-29 scores ≥ 9	–

BMI – body mass index; GAD – generalized anxiety disorder; GAD-7 – 7-item Generalized Anxiety Disorder scale; HAM-A – Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale; PROMIS-29 – Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-item Profile; PSS – Perceived Stress Scale; SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors.

The characteristics of the study populations, duration of the interventions, daily ashwagandha doses, and withanolide contents are presented in Table 1.

Results

Effects of ashwagandha on the reduction of stress

Across the analyzed RCTs, supplementation with *W. somnifera* extracts was associated with reductions in perceived stress, assessed primarily using the PSS (Choudhary *et al.*, 2017; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2024; Mishra and Kumar, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). These studies reported statistically significant decreases in PSS scores in the ashwagandha groups compared with the placebo groups after several weeks of intervention. In some RCTs, statistically significant between-group differences were observed by weeks 6–8 of supplementation, suggesting that the effects of ashwagandha on perceived stress may become apparent relatively early during treatment.

The magnitude of the reduction in perceived stress varied across studies; however, the direction of change was generally consistent. Several RCTs reported greater decreases in PSS scores in the ashwagandha groups than in the control groups, suggesting a meaningful improvement in perceived stress (Choudhary *et al.*, 2017; Majeed *et al.*, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). In these studies, the reduction in perceived stress was maintained until the end of the intervention period, with no apparent evidence of rapid adaptation or attenuation of the effect.

However, not all studies demonstrated a statistically significant advantage of ashwagandha over placebo in reducing stress. Although some RCTs reported decreases in stress levels during the intervention, the between-group differences did not reach statistical significance (Lopresti *et al.*, 2019; Smith *et al.*, 2023). In these trials, the direction

of change was consistent with the overall pattern observed across the included studies. The lack of statistically significant between-group differences did not reflect worsening outcomes in the active-treatment groups but appeared to be related, at least partly, to concurrent improvement in the placebo groups. This finding may indicate a substantial placebo response or other non-specific study effects, which are commonly observed in trials involving stress and anxiety symptoms.

Several RCTs evaluated more than 1 dose of ashwagandha, allowing potential dose-related differences in the magnitude of stress reduction to be examined (Mishra and Kumar, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). Across these studies, PSS scores in more than 1 active-treatment arm were lower than those in the placebo group. In the study by Mishra and Kumar (2024), greater reductions in perceived stress were observed with higher doses.

Taken together, the RCTs described above indicate that supplementation with *W. somnifera* is associated with reductions in perceived stress, particularly when assessed using the PSS, although a small number of studies did not demonstrate a clear advantage of ashwagandha over placebo. The magnitude of these effects is summarized in Table 2.

Effects of ashwagandha on the reduction of anxiety

Several studies reported reductions in the severity of anxiety symptoms among participants receiving ashwagandha relative to those receiving placebo, with effects generally favoring ashwagandha across most analyses (Fuladi *et al.*, 2021; Langade *et al.*, 2019; Lopresti *et al.*, 2019; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2023; Majeed *et al.*, 2024; Mishra and Kumar, 2024).

A study involving patients with diagnosed GAD who were receiving selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) found a statistically significant reduction in the HAM-A

Table 2. Changes in Perceived Stress Scale (PSS) scores in the ashwagandha and placebo groups

Study	Scale	Change from baseline to the end of the study in the ashwagandha group [points]	Change from baseline to the end of the study in the placebo group [points]
Choudhary <i>et al.</i> , 2017	PSS	−6.65	−2.12
Mahadevan <i>et al.</i> , 2025	PSS	−7.40	0.80
Majeed <i>et al.</i> , 2023	PSS	−9.36	−0.04
Mishra and Kumar, 2024	PSS	−12.90 (60 mg) −14.70 (120 mg)	−1.10
Pandit <i>et al.</i> , 2024	PSS	−9.11 (125 mg) −13.65 (250 mg) −15.63 (500 mg)	−6.46
Salve <i>et al.</i> , 2019	PSS	−7.65 (250 mg) −8.80 (600 mg)	−6.07
Smith <i>et al.</i> , 2023	PSS	−7.64	−7.03

Table 3. Changes in scores on anxiety scales in the ashwagandha and placebo groups

Study	Scale	Change from baseline to the end of the study in the ashwagandha group [points]	Change from baseline to the end of the study in the placebo group [points]
Fuladi <i>et al.</i> , 2021	HAM-A	–13.84	–8.09
Langade <i>et al.</i> , 2019	HAM-A	–5.10	–1.89
Lopresti <i>et al.</i> , 2019	HAM-A	–4.20	–2.36
Majeed <i>et al.</i> , 2023	GAD-7	–4.67	0.86
Majeed <i>et al.</i> , 2024	HAM-A	–8.91	–2.56
Mishra and Kumar, 2024	HAM-A	–14.30 (60 mg) –13.85 (120 mg)	0.20
Pandit <i>et al.</i> , 2024	HAM-A	–5.59 (125 mg) –7.50 (250 mg) –6.98 (500 mg)	–1.75
Salve <i>et al.</i> , 2019	HAM-A	–3.00 (250 mg) –3.95 (600 mg)	–1.90

scores in the ashwagandha group compared with the placebo group (Fuladi *et al.*, 2021). These findings suggest that ashwagandha may have potential as an adjunctive intervention in patients undergoing pharmacotherapy.

In most of the studies included in the analysis, ashwagandha supplementation was associated with a statistically significant reduction in anxiety symptoms compared with placebo, as assessed using standardized psychometric scales, although the magnitude of the effect varied across studies.

The studies used various ashwagandha dosing regimens, and reductions in anxiety symptoms were reported across a broad range of doses. In a study that directly compared 2 dose levels, a statistically significant improvement in the severity of anxiety symptoms was observed in the higher-dose group, whereas the lower-dose group did not differ significantly from placebo (Salve *et al.*, 2019).

Taken together, the analyzed studies suggest that supplementation with *W. somnifera* is associated with reductions in anxiety symptoms, as assessed using standardized psychometric scales, although the size and statistical significance of the effect varies between studies. The extent of these changes is summarized in Table 3.

Effects of ashwagandha on markers of neuroendocrine activity

The included RCTs on the effects of *W. somnifera* assessed changes in selected markers of neuroendocrine activity, primarily those associated with the function of the HPA axis. The most frequently evaluated marker was cortisol, measured in serum or saliva. Some studies also evaluated concentrations of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and DHEA-S.

In most studies, cortisol concentrations decreased significantly in the intervention groups compared with the placebo groups after several weeks of ashwagandha supplementation (Choudhary *et al.*, 2017; Lopresti *et al.*, 2019; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2023; Mishra

and Kumar, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). Reductions from baseline in the ashwagandha groups typically ranged from 15% to 30%. The direction of change was generally consistent across studies, although the magnitude of the effect varied according to the study population and the measurement protocol.

In a study evaluating 3 doses of ashwagandha (125, 250, and 500 mg), ACTH concentrations decreased significantly in all active-treatment groups compared with placebo after 8 weeks of intervention (Pandit *et al.*, 2024). However, comparisons among the individual dose groups showed no significant differences in the magnitude of ACTH reduction, indicating no clear dose–response relationship for this parameter.

Changes in DHEA-S were assessed in several RCTs, with heterogeneous findings. One study demonstrated a significant reduction in DHEA-S in the ashwagandha group, whereas no significant changes were observed in the placebo group (Lopresti *et al.*, 2019). By contrast, the remaining studies found no significant between-group differences in DHEA-S (Pandit *et al.*, 2024; Smith *et al.*, 2023).

Safety and tolerability of ashwagandha

Ashwagandha supplementation was generally well tolerated, and the incidence of reported adverse events was low and comparable between the ashwagandha and placebo groups. Adverse effects were typically mild and transient, and many studies reported no adverse events or intervention-related treatment discontinuations.

In several studies, safety was also evaluated on the basis of hematologic and biochemical parameters measured before and after the intervention (Lopresti *et al.*, 2019; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2023; Majeed *et al.*, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Smith *et al.*, 2023). No clinically meaningful changes were observed in hematologic parameters, liver and kidney function tests, lipid profiles, or markers of glucose metabolism. Any observed changes remained within the reference ranges and did not differ significantly from those observed in the placebo groups.

Discussion

Withania somnifera has attracted interest due to its potential effects on mental health, reflecting both its established role in traditional systems of medicine and its growing popularity in the dietary supplement market in Western countries (Mukherjee *et al.*, 2021; Todorova *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2025). In the literature, ashwagandha is most commonly classified as an adaptogen and defined as an agent that may enhance the body's ability to adapt to stress and maintain physiological balance under stressful conditions (Archana and Namasivayam, 1999; Panossian *et al.*, 2021).

Stress is a broad concept that includes physiological stressors, such as infection and injury, and psychological stressors, such as emotional strain and chronic uncertainty (Haykin and Rolls, 2021). Its consequences span a wide range of responses, from perceived overload and anxiety symptoms to sleep and mood disturbances and measurable physiological changes (Russell and Lightman, 2019). Although the response to psychological stress is initiated within the central nervous system, it may produce peripheral effects through altered activity of the HPA axis, the autonomic nervous system, and the immune system (Alotiby, 2024; Karrow, 2006). Accordingly, intervention studies often use both psychometric instruments and biochemical biomarkers, such as cortisol and ACTH, to assess the stress response (Chojnowska *et al.*, 2021; Ezzati *et al.*, 2014). Hyperactivity of the HPA axis and immune dysregulation have been proposed as mechanisms that may contribute to symptom persistence and increase vulnerability to symptom recurrence (Lei *et al.*, 2025). Moreover, the evaluation of ashwagandha as an intervention for stress and anxiety should extend beyond subjective well-being and consider its potential effects on components of the stress response that influence multiple organ systems (Russell and Lightman, 2019).

Although this review focuses on clinical studies, it is worth noting that interest in the potential effects of ashwagandha on mental health is further supported by evidence from animal models (Cattane *et al.*, 2022). Preclinical studies suggest that ashwagandha may influence several pathways involved in the stress response and regulation of anxiety, thereby providing a possible biological rationale for the effects reported in clinical studies (Paul *et al.*, 2021).

In the clinical studies included in this review, the effects of ashwagandha treatment were assessed primarily using standardized questionnaires and, in some RCTs, biomarkers of HPA axis activity. Regarding perceived stress, most trials demonstrated statistically significant improvements in the active-treatment groups compared with the placebo groups, although the magnitude of the effect varied across studies. Some trials showed improvement in both groups.

In studies evaluating stress and anxiety, concurrent improvements in placebo groups are common and should

be considered when interpreting findings based on self-reported outcomes (Bagnis *et al.*, 2025). At the same time, several RCTs showed a consistent direction of change in selected biomarkers, complementing the results obtained using psychometric scales. However, differences in sampling procedures and timing, together with the diurnal variability of these parameters, hinder direct comparisons of effect sizes across studies (Gaffey *et al.*, 2016). With regard to anxiety, the findings generally favored ashwagandha, although the magnitude and statistical significance of the observed changes varied across study arms. Comparisons were further complicated by the use of different instruments to assess anxiety symptoms.

Of note, an RCT involving patients diagnosed with GAD who were receiving SSRIs reported that ashwagandha may have potential as an adjunctive intervention under conditions resembling routine clinical practice (Fuladi *et al.*, 2021). However, in this setting, it is not possible to determine conclusively whether the observed benefit was attributable to ashwagandha supplementation, concomitant pharmacotherapy, or an interaction between the 2 interventions.

Some studies focused primarily on the effects of ashwagandha on sleep, and the observed reduction in anxiety may have been partly secondary to better sleep quality (Scott *et al.*, 2021). Future studies should employ designs that allow investigators to determine whether improvements in anxiety symptoms reflect a direct effect of ashwagandha or are mediated largely by changes in sleep quality.

From a pharmacological perspective, a major limitation of the available evidence is the heterogeneity of the preparations. The studies included different parts of the plant, types of the extract, manufacturing processes, and products with widely varying withanolide concentrations (Speers *et al.*, 2021). Moreover, the nominal daily dose may not accurately reflect the biologically active dose unless the phytochemical profile and bioavailability of each preparation are taken into account (Paul *et al.*, 2021). Some studies used formulations designed to enhance bioavailability, including products containing piperine. The use of such formulations may limit the validity of dose-response comparisons across preparations. Consequently, the findings should be considered primarily applicable to the specific products investigated, and caution is warranted when extrapolating them to other commercially available preparations (Speers *et al.*, 2024; Starr, 2015).

It is also important to emphasize that studies comparing different dose levels did not consistently demonstrate a clear dose-response relationship. In some RCTs, differences between individual doses were small or did not reach statistical significance, even though all doses produced changes in a favorable direction compared with placebo. This pattern may suggest a non-linear biological response or a ceiling effect, whereby increasing the dose does not result in a proportional increase in the clinical effect. Such phenomena have also been described in studies of botanical supplements (Jodynis-Liebert and Kujawska, 2020).

This observation has important practical implications, as it suggests that higher doses may not necessarily provide greater therapeutic benefits.

Another important gap in the evidence concerns the duration of follow-up. The analyzed RCTs were generally short-term, and long-term follow-up after discontinuation of supplementation was limited. In the context of chronic stress and anxiety disorders, which often follow a prolonged course, the lack of data on the durability of treatment effects, the risk of symptom recurrence after treatment discontinuation, and the safety of long-term use are of particular concern (Ten Have *et al.*, 2022). In addition, some studies had relatively small sample sizes, which limited statistical power and may have reduced the precision and robustness of the findings, making them more susceptible to random variation (Cook *et al.*, 2018).

The short-term safety profile reported in the included RCTs was generally favorable. Several trials also included objective assessments of hematologic and biochemical parameters, which showed no clinically meaningful abnormalities. Nevertheless, adverse events, most commonly gastrointestinal symptoms and non-specific complaints, were reported and occasionally led to treatment discontinuation or withdrawal from the study. This may have implications for adherence in clinical practice. It should be emphasized, however, that the available safety data are derived primarily from short-term studies. Although such observation periods allow early adverse effects to be identified, they do not permit a reliable assessment of rare or delayed complications. Therefore, the absence of serious adverse events in the analyzed RCTs does not rule out their occurrence during long-term use or in populations underrepresented in clinical trials. Isolated cases of suspected ashwagandha-associated liver injury have also been described in case reports and case series (Halegoua-DeMarzio and Navarro, 2025; Philips *et al.*, 2023).

Although these events are rare and were not observed in the short-term RCTs included in this review, they underscore

the need for caution when interpreting the available safety data and support the need for further studies with longer follow-up periods. Potential drug interactions should also be considered in clinical practice. Concomitant use of ashwagandha with anxiolytics, antidepressants, or hypnotics may increase the risk of pharmacodynamic interactions (Spanakis *et al.*, 2025). Pharmacokinetic interactions related to the potential effects of ashwagandha constituents on cytochrome P450 enzyme activity have also been proposed, although the available evidence remains limited (Siwek *et al.*, 2023). Therefore, clinical caution is warranted when ashwagandha is used concomitantly with centrally acting medications.

It should also be noted that some studies disclosed conflicts of interest or funding from manufacturers or other commercial entities associated with the studied product, which may have increased the risk of bias.

Conclusions

The analysis of the 11 RCTs suggests that ashwagandha supplementation may reduce symptoms of stress and anxiety. However, the clinical relevance of the observed changes is more difficult to assess than their statistical significance. Although the included studies reported reductions in scores on stress and anxiety scales, the practical implications of these improvements for patients' daily functioning remain unclear. Given the substantial heterogeneity among the studies in terms of the preparations used, dosing regimens, and the degree of standardization, as well as the short intervention periods and limited long-term follow-up, ashwagandha cannot currently be regarded as a universally applicable treatment option. It was generally well tolerated in the short term; however, a comprehensive assessment of its safety, including the risk of rare adverse events such as suspected liver injury, requires further research with longer follow-up periods.

Cel

Zaburzenia psychiczne należą do głównych przyczyn obciążenia zdrowotnego na świecie, a ich występowanie w latach 1990–2019 wyraźnie się nasiliło, co podkreśla stale rosnące znaczenie problemów związanych ze stresem i obciążeniem emocjonalnym (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators 2022; Javaid *et al.*, 2023). Po 2019 r. odnotowano dalszy wzrost częstości zaburzeń depresyjnych i lękowych, znacząco zwiększający globalne obciążenie tymi schorzeniami (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021).

Oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (ang. *hypothalamic–pituitary–adrenal* – HPA) stanowi kluczowy układ hormonalny odpowiedzialny za regulację reakcji stresowej

organizmu. Aktywacja osi HPA skutkuje wydzielaniem kortyzolu oddziałującego m.in. na układ sercowo-naczyniowy i ośrodkowy układ nerwowy, natomiast jej dysregulacja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niekorzystnych następstw zdrowotnych (Dedovic *et al.*, 2009; Rogerson *et al.*, 2024).

Badania wskazują, że czynniki psychospołeczne, zwłaszcza przewlekły stres, depresja i lęk, odgrywają istotną rolę w patogenezie choroby wieńcowej (Rozanski *et al.*, 1999; Rozanski *et al.*, 2005). Co więcej, istnieją przesłanki, że przewlekły stres osłabia mechanizmy nadzoru immunologicznego i może ułatwiać rozwój oraz progresję niektórych nowotworów (Reiche *et al.*, 2004), a także wywiera wpływ na funkcjonowanie przewodu pokarmowego, prowadząc m.in. do zaburzeń jego motoryki, zwiększonej

przepuszczalności jelit, zmian wydzielniczych oraz nasilenia procesów zapalnych (Konturek *et al.*, 2011). Przewlekła ekspozycja na hormony stresu wpływa również na struktury mózgu odpowiedzialne za funkcje poznawcze i zdrowie psychiczne (Lupien *et al.*, 2009).

Dostępne dane wskazują, że zaburzenia lękowe mogą być leczone farmakologicznie, a stosowane w tym celu interwencje obejmują przede wszystkim podawanie leków przeciwdepresyjnych oraz benzodiazepin (Guaiana *et al.*, 2023). Niestety stosowanie benzodiazepin obarczone jest ryzykiem rozwoju uzależnienia, a objawy odstawienne oraz działania niepożądane wpływają na funkcje poznawcze i bezpieczeństwo pacjenta (Edinoff *et al.*, 2021). W przypadku leków przeciwdepresyjnych działania niepożądane mogą stanowić czynnik zakłócający przebieg terapii, ponieważ zwiększają subiektywne dolegliwości pacjentów, wpływają negatywnie na tolerancję leczenia i tym samym obniżają poziom adherencji (Braund *et al.*, 2021).

Oprócz leczenia farmakologicznego rolę w redukcji objawów lękowych odgrywają także nefarmakologiczne interwencje, takie jak terapia akceptacji i zaangażowania (ang. *acceptance and commitment therapy* – ACT), terapia poznawcza oparta na uważności (ang. *mindfulness-based cognitive therapy* – MBCT) czy redukcja stresu oparta na uważności (ang. *mindfulness-based stress reduction* – MBSR), które w badaniach wykazują klinicznie istotną krótkoterminową skuteczność (Haller *et al.*, 2021). W łagodzeniu objawów stresu i lęku stosuje się także preparaty ziołowe – stanowią one alternatywę dla terapii farmakologicznej (Kenda *et al.*, 2022).

W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie ashwagandhą (*Withania somnifera*), której popularność jako adaptogenu wynika z doniesień sugerujących jej potencjalne działanie przeciwlękowe, modulujące odpowiedź stresową oraz poprawiające jakość snu. Współczesne badania potwierdzają jej zdolność do wpływania na reakcję stresową poprzez oddziaływanie na funkcje układu nerwowego i hormonalnego (Bhat *et al.*, 2022; Speers *et al.*, 2021). Zawarte w niej pochodne witanolidów oraz inne substancje aktywne modulują oś HPA, neuroprzekaznictwo GABA- (ang. *gamma-aminobutyric acid*) i serotoninerгіczne oraz procesy zapalne i antyoksydacyjne, co stanowi podstawę jej działania adaptogennego (Speers *et al.*, 2024).

W związku z powyższym celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności ashwagandhy (*Withania somnifera*) w łagodzeniu objawów stresu i lęku u osób dorosłych oraz ocena bezpieczeństwa jej stosowania.

Materiał i metody

Przegląd piśmiennictwa

Przegląd literatury przeprowadzono w październiku i listopadzie 2025 r. z wykorzystaniem bazy PubMed® w celu identyfikacji randomizowanych badań kontrolowanych

(ang. *randomized controlled trial* – RCT) oceniających skuteczność ashwagandhy (*Withania somnifera*) w redukcji stresu oraz objawów lękowych u osób dorosłych. Strategia wyszukiwania obejmowała kombinacje słów kluczowych i ich synonimów związanych z ashwagandhą („*Withania somnifera*”, „ashwagandha”) oraz stresem i lękiem („stress”, „psychological stress”, „anxiety”, „generalized anxiety disorder”) łączonych przy użyciu operatorów logicznych.

Do analizy włączano randomizowane badania kontrolowane opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat, dostępne w języku angielskim w wersji pełnotekstowej, w których oceniano stres lub lęk z użyciem standaryzowanych narzędzi psychometrycznych. Wykluczano badania z udziałem osób niepełnoletnich oraz prace niespełniające powyższych kryteriów.

Po analizie tytułów, streszczeń i pełnych tekstów w wyszukiwaniu pierwotnym zidentyfikowano 9 badań spełniających kryteria włączenia. Dodatkowo, na podstawie analizy piśmiennictwa cytowanego w tych publikacjach, włączono 2 kolejne badania. Łącznie do analizy zakwalifikowano 11 prac, które oceniono pod kątem charakterystyki interwencji, zastosowanych narzędzi oceny, wyników klinicznych oraz bezpieczeństwa stosowania.

Charakterystyka włączonych badań

W badaniach wykorzystywano zwalidowane narzędzia psychometryczne służące do oceny stresu i lęku. Najczęściej używano Skali Odczuwanego Stresu (Perceived Stress Scale – PSS) jako narzędzia oceny subiektywnego nasilenia stresu (Ezzati *et al.*, 2014; Ribeiro Santiago *et al.*, 2020). Nasilenie objawów lękowych oceniano przede wszystkim przy użyciu Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), narzędzia obejmującego komponent psychiczny i somatyczny lęku (Maier *et al.*, 1988). W części badań stosowano również skalę 7-item Generalized Anxiety Disorder (GAD-7), służącą do oceny symptomów charakterystycznych dla uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. *generalized anxiety disorder* – GAD) (Mossman *et al.*, 2017), oraz 21-item Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21), umożliwiającą równoczesną ocenę objawów stresu, lęku i depresji (Lee *et al.*, 2019).

W większości RCT oceniano stężenie kortyzolu oraz siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) jako wskaźników aktywności osi HPA, kluczowej dla reakcji stresowej (Kamin i Kertes, 2017; Smith *et al.*, 2006).

Badania różniły się liczebnością próby (40–131 osób), czasem interwencji (42–84 dni), dawkami (60–1000 mg/d) oraz zawartością witanolidów (ok. 0,4–35%). Analizowane badania obejmowały zróżnicowane populacje uczestników: zarówno zdrowych dorosłych z podwyższonym poziomem odczuwanego stresu, jak i pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami lękowymi. Charakterystykę populacji, czasu trwania obserwacji, dobowej dawki preparatu oraz procentowej zawartości witanolidów przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu, które dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *Withania somnifera* w redukcji stresu i lęku u dorosłych

Badanie	Populacja badana, n	Czas trwania badania [dni]	Dawka dobową [mg]	Zawartość witanolidów [%]	Charakterystyka populacji	Uwagi
Choudhary <i>et al.</i> , 2017	52	56	600	5	dorośli, wyniki PSS ≥ 20 ; BMI 25–39,9	–
Fuladi <i>et al.</i> , 2021	40	42	1000	brak danych	dorośli z GAD	pacjenci jednocześnie stosowali SSRI
Langade <i>et al.</i> , 2019	60	70	600	5	dorośli z pierwotną bezsennością	–
Lopresti <i>et al.</i> , 2019	60	60	240	35,0	zdrowi dorośli, wyniki HAM-A w przedziale 6–17	–
Mahadevan <i>et al.</i> , 2025	90	84	125	1,5	zdrowi dorośli, wyniki PSS w przedziale 7–26	–
Majeed <i>et al.</i> , 2023	54	60	500	2,5	zdrowi dorośli, wyniki PSS w przedziale 14–25; wyniki GAD-7 < 15	preparat zawierający 5 mg 95% piperyny
Majeed <i>et al.</i> , 2024	70	90	500	2,5	zdrowi dorośli, wyniki HAM-D w przedziale 8–18; wyniki HAM-A w przedziale 6–24	preparat zawierający 5 mg 95% piperyny
Mishra i Kumar 2024	60	60	60, 120	35,0	zdrowi dorośli, wyniki HAM-A > 20 , bez depresji	–
Pandit <i>et al.</i> , 2024	131	56	125, 250, 500	0,4–1,0	zdrowi dorośli z przewlekłym stresem, wyniki PSS ≥ 28	–
Salve <i>et al.</i> , 2019	60	56	250, 600	brak danych	zdrowi dorośli, wyniki PSS ≥ 20	–
Smith <i>et al.</i> , 2023	120	84	400	1,5	zdrowi dorośli, wyniki PSS ≥ 14 ; wyniki PROMIS-29 ≥ 9	–

BMI (ang. *body mass index*) – wskaźnik masy ciała; GAD (ang. *generalized anxiety disorder*) – uogólnione zaburzenie lękowe; GAD-7 – 7-item Generalized Anxiety Disorder scale; HAM-A – Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale; PROMIS-29 – Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-item Profile; PSS (Perceived Stress Scale) – Skala Odczuwanego Stresu; SSRI (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*) – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.

Wyniki

Wpływ ashwagandhy na redukcję stresu

W analizowanych RCT suplementacja ekstraktami z *Withania somnifera* była w większości przypadków związana z istotną redukcją subiektywnie odczuwanego stresu, ocenianego przede wszystkim za pomocą PSS (Choudhary *et al.*, 2017; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2024; Mishra i Kumar, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). W tych badaniach odnotowano istotne statystycznie obniżenie wyników PSS w grupach otrzymujących ashwagandhę w porównaniu z placebo po kilku tygodniach interwencji. W części RCT różnice między grupami osiągnęły istotność statystyczną już po 6–8 tygodniach suplementacji, co sugeruje, że efekt redukcji stresu może ujawniać się stosunkowo wcześnie.

Wielkość redukcji stresu różniła się pomiędzy badaniami, jednak kierunek zmian był zasadniczo spójny. W kilku RCT stwierdzono klinicznie istotne obniżenie punktacji PSS przewyższające zmiany w grupach kontrolnych,

interpretowane jako realna redukcja odczuwanego stresu (Choudhary *et al.*, 2017; Majeed *et al.*, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). W badaniach tych efekt redukcji stresu utrzymywał się do końca okresu obserwacji, bez oznak szybkiej adaptacji lub wygasania działania.

Jednocześnie należy podkreślić, że nie wszystkie badania potwierdziły istotną przewagę ashwagandhy nad placebo w zakresie redukcji stresu. W pojedynczych RCT obserwowano wprawdzie spadek poziomu stresu w trakcie interwencji (Lopresti *et al.*, 2019; Smith *et al.*, 2023). W tych próbach kierunek obserwowanych zmian pozostawał zgodny z wynikami pozostałych badań, natomiast brak istotności statystycznej między grupami nie wynikał z pogorszenia wyników w grupach aktywnych, lecz raczej z równoległej poprawy obserwowanej w grupach placebo. Może to wskazywać, że w części analiz brak istotności statystycznej był związany z nasilonym efektem placebo, który jest często obserwowany w badaniach nad stresem i zaburzeniami lękowymi.

W kilku RCT zastosowano więcej niż jedną dawkę preparatu, co umożliwiło ocenę potencjalnych różnic w nasileniu efektu redukcji stresu (Mishra i Kumar, 2024; Pandit

Tabela 2. Zestawienie wyników Skali Odczuwanego Stresu w dwóch grupach: u osób przyjmujących ashwagandhę [mg] i u osób otrzymujących placebo

Badanie	Skala	Zmiana w grupie ashwagandhy pod koniec badania [pkt]	Zmiana w grupie placebo pod koniec badania [pkt]
Choudhary <i>et al.</i> , 2017	PSS	–6,65	–2,12
Mahadevan <i>et al.</i> , 2025	PSS	–7,40	0,80
Majeed <i>et al.</i> , 2023	PSS	–9,36	–0,04
Mishra i Kumar, 2024	PSS	–12,90 (60 mg) –14,70 (120 mg)	–1,10
Pandit <i>et al.</i> , 2024	PSS	–9,11 (125 mg) –13,65 (250 mg) –15,63 (500 mg)	–6,46
Salve <i>et al.</i> , 2019	PSS	–7,65 (250 mg) –8,80 (600 mg)	–6,07
Smith <i>et al.</i> , 2023	PSS	–7,64	–7,03

et al., 2024; Salve *et al.*, 2019). W badaniach tych wykazano obniżenie wyników w PSS w porównaniu z placebo w więcej niż jednym ramieniu aktywnym, przy czym obserwowano silniejszą redukcję stresu przy wyższych dawkach (Mishra i Kumar, 2024).

Analiza powyższych RCT wskazuje, że suplementacja *Withania somnifera* jest związana z redukcją subiektywnie odczuwanego stresu ocenianego standaryzowanymi skalami psychometrycznymi, zwłaszcza za pomocą PSS, mimo że pojedyncze badania nie wykazały jednoznacznej przewagi nad placebo. Zestawienie zaobserwowanych wyników przedstawiono w tabeli 2.

Wpływ ashwagandhy na redukcję lęku

W istotnej części badań odnotowano zmniejszenie nasilenia objawów lękowych w grupach otrzymujących ashwagandhę w porównaniu z placebo, przy zachowaniu zgodnego kierunku zmian w większości analiz (Fuladi *et al.*, 2021; Langade *et al.*, 2019; Lopresti *et al.*, 2019; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2023; Majeed *et al.*, 2024; Mishra i Kumar, 2024).

W jednym z badań obejmującym pacjentów z rozpoznaniem GAD leczonych selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) wykazano istotne obniżenie punktacji w kwestionariuszu HAM-A w grupie otrzymującej ashwagandhę w porównaniu z placebo, co wskazuje na potencjalną skuteczność również w populacji otrzymującej leczenie farmakologiczne (Fuladi *et al.*, 2021).

W większości analizowanych badań suplementacja ashwagandhą była związana z istotną redukcją objawów lęku w porównaniu z placebo, ocenianą za pomocą standaryzowanych skal psychometrycznych, przy jednoczesnej zmienności wielkości obserwowanego efektu pomiędzy poszczególnymi badaniami.

W badaniach stosowano różne schematy dawkowania ashwagandhy, a redukcję objawów lęku obserwowano przy szerokim zakresie dawek. W jednym z badań, w którym bezpośrednio porównywano 2 poziomy dawkowania,

istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia objawów lękowych wykazano jedynie w ramieniu otrzymującym wyższą dawkę, podczas gdy niższa dawka nie powodowała istotnych różnic w porównaniu z placebo (Salve *et al.*, 2019).

Analizowane badania sugerują, że suplementacja *Withania somnifera* jest związana z redukcją objawów lęku ocenianych za pomocą standaryzowanych skal psychometrycznych, przy czym wielkość i istotność efektu różnią się między badaniami. Zestawienie wielkości obserwowanych zmian przedstawiono w tabeli 3.

Wpływ ashwagandhy na markery aktywności układu neuroendokrynnego

W RCT oceniających działanie *Withania somnifera* analizowano zmiany stężenia wybranych markerów aktywności układu neuroendokrynnego, przede wszystkim parametrów związanych z funkcjonowaniem osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Najczęściej ocenianym markerem był kortyzol oznaczany w surowicy lub ślinie. W części badań analizowano stężenie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) oraz DHEA-S.

W większości badań stężenie kortyzolu uległo istotnemu obniżeniu w grupie otrzymującej ashwagandhę w porównaniu z placebo po kilku tygodniach suplementacji (Choudhary *et al.*, 2017; Lopresti *et al.*, 2019; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2023; Mishra i Kumar, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Salve *et al.*, 2019). Redukcja stężenia kortyzolu w grupach otrzymujących ashwagandhę wynosiła zazwyczaj około 15–30%. Obserwowany kierunek zmian był zasadniczo spójny pomiędzy badaniami, choć wielkość efektu różniła się w zależności od próby i zastosowanego protokołu pomiarowego.

W badaniu obejmującym 3 ramiona dawkowania ashwagandhy (125 mg, 250 mg i 500 mg) po 8 tygodniach interwencji we wszystkich grupach aktywnych obserwowano istotne obniżenie stężenia ACTH w porównaniu z placebo. Analiza porównawcza pomiędzy poszczególnymi dawkami nie wykazała istotnych różnic w zakresie zmian stężenia ACTH, co wskazuje na brak

Tabela 3. Zestawienie wyników skal oceniających lęk (HAM-A i GAD-7) w dwóch grupach: u osób przyjmujących ashwagandhę [mg] i u osób otrzymujących placebo

Badanie	Skala	Zmiana w grupie ashwagandhy pod koniec badania [pkt]	Zmiana w grupie placebo pod koniec badania [pkt]
Fuladi <i>et al.</i> , 2021	HAM-A	–13,84	–8,09
Langade <i>et al.</i> , 2019	HAM-A	–5,10	–1,89
Lopresti <i>et al.</i> , 2019	HAM-A	–4,20	–2,36
Majeed <i>et al.</i> , 2023	GAD-7	–4,67	0,86
Majeed <i>et al.</i> , 2024	HAM-A	–8,91	–2,56
Mishra i Kumar, 2024	HAM-A	–14,30 (60 mg) –13,85 (120 mg)	0,20
Pandit <i>et al.</i> , 2024	HAM-A	–5,59 (125 mg) –7,50 (250 mg) –6,98 (500 mg)	–1,75
Salve <i>et al.</i> , 2019	HAM-A	–3,00 (250 mg) –3,95 (600 mg)	–1,90

wyraźnej zależności dawka–efekt dla tego parametru (Pandit *et al.*, 2024).

Zmiany stężenia DHEA-S oceniano w kilku RCT, przy czym uzyskane wyniki były niejednorodne. W jednym badaniu wykazano istotną redukcję DHEA-S w grupie otrzymującej ashwagandhę przy braku istotnych zmian w grupie placebo (Lopresti *et al.*, 2019). W pozostałych badaniach natomiast nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie zmian tego parametru (Pandit *et al.*, 2024; Smith *et al.*, 2023).

Bezpieczeństwo i tolerancja stosowania ashwagandhy

Suplementacja ashwagandhą była dobrze tolerowana, a częstość występujących działań niepożądanych niska i porównywalna z placebo. Zgłaszane dolegliwości miały zazwyczaj charakter łagodny i przemijający, a w wielu badaniach nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych ani przerwań leczenia związanych z interwencją.

W kilku badaniach bezpieczeństwo oceniano także w sposób obiektywny, analizując parametry hematologiczne i biochemiczne przed interwencją i po niej (Lopresti *et al.*, 2019; Mahadevan *et al.*, 2025; Majeed *et al.*, 2023; Majeed *et al.*, 2024; Pandit *et al.*, 2024; Smith *et al.*, 2023). Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w morfologii krwi ani w parametrach czynności wątroby, nerek, profilu lipidowego czy gospodarki węglowodanowej, a obserwowane różnice mieściły się w zakresach referencyjnych i nie różniły się istotnie od parametrów osób przyjmujących placebo.

Dyskusja

Withania somnifera od dawna budzi zainteresowanie w kontekście zdrowia psychicznego, co wynika zarówno z jej ugruntowanej pozycji w medycynie tradycyjnej, jak i z rosnącej popularności na rynku suplementów diety

w krajach zachodnich (Mukherjee *et al.*, 2021; Todorova *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2025). W piśmiennictwie ashwagandha jest najczęściej klasyfikowana jako adaptogen, czyli środek wspierający utrzymanie równowagi organizmu w warunkach obciążenia stresem (Archana i Namasivayam, 1999; Panossian *et al.*, 2021).

Stres jest pojęciem szerokim i obejmuje zarówno bodźce fizjologiczne (np. infekcje, uraz), jak i psychologiczne (np. napięcie emocjonalne, przewlekła niepewność) (Haykin i Rolls, 2021). Konsekwencje stresu obejmują szerokie spektrum zmian: od subiektywnie odczuwanego przeciążenia i objawów lękowych, przez zaburzenia snu i nastroju, po mierzalne zmiany fizjologiczne (Russell i Lightman, 2019). Odpowiedź na stres psychologiczny, choć inicjowana ośrodkowo, może manifestować się obwodowo poprzez zmiany aktywności osi HPA, układu autonomicznego oraz układu immunologicznego (Alotiby, 2024; Karrow, 2006). Z tego względu w badaniach interwencyjnych wykorzystuje się zarówno narzędzia psychometryczne, jak i wskaźniki obiektywne, takie jak badanie stężenia kortyzolu, ACTH (Chojnowska *et al.*, 2021; Ezzati *et al.*, 2014). Jako mechanizm podkreśla się rolę nadaktywności osi HPA, a także immunologicznej dysregulacji, które mogą pośredniczyć w utrwalaniu objawów i zwiększać podatność na nawroty (Lei *et al.*, 2025). Ponadto ocena przyjmowania ashwagandhy jako interwencji redukującej stres i lęk nie dotyczy wyłącznie samopoczucia, ale potencjalnie obejmuje modyfikację elementów odpowiedzi stresowej, które mają konsekwencje dla funkcjonowania wielonarządowego (Russell i Lightman, 2019).

Chociaż niniejszy przegląd obejmuje badania kliniczne, warto zaznaczyć, że zainteresowanie ashwagandhą w obszarze zdrowia psychicznego jest wzmacniane przez dane uzyskane na modelach zwierzęcych (Cattane *et al.*, 2022). Badania przedkliniczne sugerują, że ashwagandha może oddziaływać na kilka szlaków związanych z odpowiedzią stresową i regulacją lęku, co stanowi biologiczne tło dla obserwowanych efektów klinicznych (Paul *et al.*, 2021).

W badaniach klinicznych ujętych w przeglądzie efekty ashwagandhy oceniano przede wszystkim za pomocą standaryzowanych kwestionariuszy, a w części RCT także poprzez pomiary biomarkerów osi HPA. W odniesieniu do stresu w większości prób obserwowano istotną poprawę w grupach osób przyjmujących preparat w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo, choć wielkość efektu była zmienna i w części badań towarzyszyła jej poprawa w obu ramionach.

Z jednej strony w badaniach nad stresem i lękiem zjawisko równoległej poprawy po placebo jest częste, co należy uwzględnić przy interpretacji wyników opartych na samoopisie (Bagnis *et al.*, 2025). Z drugiej natomiast w części RCT obserwowano spójny kierunek zmian w wybranych biomarkerach, co stanowi uzupełnienie wyników uzyskanych w skalach psychometrycznych. Jednocześnie różnice w sposobie i czasie pobrań oraz dobową zmienność tych parametrów utrudniają bezpośrednie porównywanie wielkości efektu między badaniami (Gaffey *et al.*, 2016). W redukcji lęku wyniki, mimo że najczęściej wskazywały ten sam kierunek zmian, różniły się wielkością efektu i istotnością statystyczną między ramionami badania, a ich zestawianie dodatkowo utrudniało wykorzystywanie różnych narzędzi pomiaru objawów.

Szczególne znaczenie kliniczne ma obserwacja efektu w RCT obejmującym pacjentów z rozpoznaniem GAD przyjmujących SSRI, ponieważ wskazuje na potencjalną użyteczność stosowania ashwagandhy jako interwencji wspomagającej w warunkach zbliżonych do praktyki klinicznej (Fuladi *et al.*, 2021). Jednak w takiej sytuacji nie można jednoznacznie określić, czy efekt był związany z suplementacją ashwagandhą, z równoległą farmakoterapią czy z działaniem skojarzonym obu interwencji.

W części badań koncentrowano się przede wszystkim na wpływie ashwagandhy na sen, a redukcja lęku mogła być częściowo wtórna do poprawy jakości snu (Scott *et al.*, 2021). W przyszłych badaniach należy zastosować podejście, które pozwoli ocenić, czy poprawa w zakresie odczuwania lęku jest efektem bezpośrednim, czy w dużej mierze wtórnym do poprawy jakości snu.

Z punktu widzenia farmakologii i jakości dowodów zasadniczym ograniczeniem jest zmienność preparatów. Badania uwzględniały różne typy ekstraktów, różne części rośliny, odmienne technologie przygotowania preparatów oraz bardzo szeroki zakres zawartości witanolidów (Speers *et al.*, 2021). Dodatkowo nominalna dawka dobową nie musi być dobrym przybliżeniem dawki biologicznie czynnej, jeśli nie uwzględni się profilu fitochemicznego oraz biodostępności (Paul *et al.*, 2021). W części badań stosowano rozwiązania potencjalnie zwiększające biodostępność (np. dodanie piperyny), co może ograniczać możliwość wnioskowania o zależności dawka–efekt pomiędzy różnymi preparatami. W konsekwencji wyniki należy odnosić przede wszystkim do badanych produktów, a ich uogólnianie na inne preparaty dostępne komercyjnie wymaga ostrożności (Speers *et al.*, 2024; Starr, 2015).

Warto również podkreślić, że w badaniach, w których porównywano kilka poziomów dawkowania, nie zawsze

obserwowano jednoznaczny trend dawka–odpowiedź. W części RCT różnice pomiędzy poszczególnymi dawkami były niewielkie lub nie osiągały istotności statystycznej, mimo że wszystkie dawki wykazywały korzystny kierunek zmian w porównaniu z placebo. Może to sugerować nieliniowy charakter odpowiedzi biologicznej lub występowanie efektu pułapowego, w którym zwiększanie dawki nie prowadzi do proporcjonalnego wzrostu efektu klinicznego, co jest zjawiskiem opisywanym w badaniach nad suplementami roślinnymi (Jodynis-Liebert i Kujawska, 2020). Zjawisko to ma istotne implikacje praktyczne, ponieważ wskazuje, że wyższe dawki nie zawsze muszą przekładać się na większą skuteczność interwencji.

Kolejną luką dowodową jest czas obserwacji. RCT miały na ogół charakter krótkoterminowy, a długofalowy *follow-up* po odstawieniu był ograniczony. W kontekście stresu przewlekłego i zaburzeń lękowych, które często mają długotrwały przebieg, brak danych o trwałości efektu, ryzyku nawrotu po przerwaniu suplementacji i bezpieczeństwie przy długiej ekspozycji jest szczególnie istotny (Ten Have *et al.*, 2022). Ponadto część badań obejmowała niewielkie grupy uczestników, co ogranicza moc statystyczną i sprawia, że uzyskane wyniki mogą być mniej stabilne oraz bardziej podatne na wpływ czynników losowych (Cook *et al.*, 2018).

Bezpieczeństwo ocenione w uwzględnionych badaniach RCT przedstawia się korzystnie w krótkiej perspektywie czasowej. W kilku próbach dokonano również obiektywnej oceny parametrów hematologicznych i biochemicznych, która nie wykazała klinicznie istotnych odchyień. Jednocześnie rejestrowano działania niepożądane – najczęściej ze strony przewodu pokarmowego lub w postaci niespecyficznych dolegliwości, sporadycznie prowadzące do wycofania z badania, co ma znaczenie dla adherencji w praktyce. Należy jednak podkreślić, że dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z krótkoterminowych badań. Taki horyzont obserwacji pozwala na ocenę wczesnych działań niepożądanych, jednak nie umożliwia wiarygodnej oceny rzadkich ani opóźnionych powikłań. W związku z tym brak ciężkich zdarzeń niepożądanych w analizowanych RCT nie wyklucza możliwości ich występowania przy długotrwałym stosowaniu lub w populacjach niewystarczająco reprezentowanych w badaniach klinicznych. W literaturze opisano pojedyncze przypadki uszkodzenia wątroby potencjalnie związanego ze stosowaniem ashwagandhy (Halegoua-DeMarzio i Navarro, 2025; Philips *et al.*, 2023). Choć zdarzenia te są rzadkie i nie były obserwowane w analizowanych krótkoterminowych RCT, wskazują na konieczność zachowania ostrożności przy interpretacji danych dotyczących bezpieczeństwa oraz na potrzebę dalszych badań obejmujących dłuższy okres obserwacji.

W kontekście praktyki klinicznej należy uwzględnić możliwość interakcji lekowych. Stosowanie ashwagandhy równoległe z lekami przeciwłkowymi, przeciwdepresyjnymi lub nasennymi może prowadzić do potencjalnych interakcji farmakodynamicznych (Spanakis *et al.*, 2025). Rozważane są także interakcje farmakokinetyczne wynikające z możliwego wpływu składników ashwagandhy na

aktywność enzymów cytochromu P450, choć dostępne dane w tym zakresie są ograniczone (Siwek *et al.*, 2023). Z tego względu przy jednoczesnym stosowaniu z lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy zalecana jest ostrożność kliniczna.

Należy podkreślić, że w części badań autorzy deklarowali konflikty interesów lub finansowanie ze strony podmiotów powiązanych z badanym preparatem, co może zwiększać ryzyko stronniczości.

Wnioski

Analiza powyższych 11 RCT wskazuje, że suplementacja ashwagandhą może przynosić korzyść w postaci zmniejszenia stresu, a także redukcji lęku. Trzeba zauważyć, że ocena znaczenia klinicznego obserwowanych zmian jest trudniejsza niż ocena ich istotności statystycznej. W analizowanych badaniach obserwowano obniżenie punktacji w skalach oceniających stres i lęk, natomiast ich praktyczne znaczenie dla codziennego funkcjonowania pacjentów nie jest jednoznaczne. Ze względu na istotne różnice między badaniami (preparaty, dawki, standaryzacja) oraz krótki czas obserwacji nie ma podstaw, by ashwagandhę traktować jako środek uniwersalny dla wszystkich. W krótkim okresie była na ogół dobrze tolerowana, natomiast pełna ocena działań niepożądanych, w tym potencjalnego działania hepatotoksycznego, wymaga dalszych badań i dłuższych obserwacji.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Data availability

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication

Not applicable.

Use of AI and AI-assisted technologies

Not applicable.

ORCID iDs

Tomasz Woźniak  <https://orcid.org/0009-0008-0794-9354>
 Zuzanna Maria Filipiak  <https://orcid.org/0009-0004-0152-4057>
 Alicja Sokołowska  <https://orcid.org/0009-0003-8610-3704>
 Marcin Masłowski  <https://orcid.org/0009-0000-7319-3294>
 Łukasz Wabiszczewicz  <https://orcid.org/0009-0005-7889-1004>
 Maria Golińska  <https://orcid.org/0009-0008-2772-6131>
 Natalia Wasilewska  <https://orcid.org/0009-0007-5231-7893>
 Anna Nowak  <https://orcid.org/0009-0005-8833-1107>
 Natalia Kita  <https://orcid.org/0009-0001-2277-6198>
 Piotr Marcin Dudziak  <https://orcid.org/0009-0000-6173-740X>

References

1. Alotiby A. Immunology of stress: A review article. *J Clin Med* 2024; 13(21): 6394. doi:10.3390/jcm13216394
2. Archana R, Namasiyayam A. Antistressor effect of *Withania somnifera*. *J Ethnopharmacol* 1999; 64(1): 91–93. doi:10.1016/S0378-8741(98)00107-X
3. Bagnis A, Meeuwis SH, Haas JW, O'Keeffe M, Bajcar EA, Babel P, *et al.* A scoping review of placebo and nocebo responses and effects: Insights for clinical trials and practice. *Health Psychol Rev* 2025; 19(2): 409–447. doi:10.1080/17437199.2025.2471792
4. Bhat JA, Akther T, Najar RA, Rasool F, Hamid A. *Withania somnifera* (L.) Dunal (ashwagandha); current understanding and future prospect as a potential drug candidate. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1029123. doi:10.3389/fphar.2022.1029123
5. Braund TA, Tillman G, Palmer DM, Gordon E, Rush AJ, Harris AWF. Antidepressant side effects and their impact on treatment outcome in people with major depressive disorder: An iSPOT-D report. *Transl Psychiatry* 2021; 11(1): 417. doi:10.1038/s41398-021-01533-1
6. Cattane N, Vernon AC, Borsini A, Scassellati C, Endres D, Capuron L, *et al.* Preclinical animal models of mental illnesses to translate findings from the bench to the bedside: Molecular brain mechanisms and peripheral biomarkers associated to early life stress or immune challenges. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022; 58: 55–79. doi:10.1016/j.euroneuro.2022.02.002
7. Chojnowska S, Ptasińska-Sarosiek I, Kępka A, Knaś M, Waszkiewicz N. Salivary biomarkers of stress, anxiety and depression. *J Clin Med* 2021; 10(3): 517. doi:10.3390/jcm10030517
8. Choudhary D, Bhattacharyya S, Joshi K. Body weight management in adults under chronic stress through treatment with ashwagandha root extract: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2017; 22(1): 96–106. doi:10.1177/2156587216641830
9. Cook JA, Julious SA, Sones W, Hampson LV, Hewitt C, Berlin JA, *et al.* DELTA² guidance on choosing the target difference and undertaking and reporting the sample size calculation for a randomised controlled trial. *Trials* 2018; 19(1): 606. doi:10.1186/s13063-018-2884-0
10. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021; 398(10312): 1700–1712. doi:10.1016/S0140-6736(21)02143-7
11. Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC. The brain and the stress axis: The neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage* 2009; 47(3): 864–871. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.074
12. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, *et al.* Benzodiazepines: Uses, dangers, and clinical considerations. *Neurol Int* 2021; 13(4): 594–607. doi:10.3390/neurolint13040059
13. Ezzati A, Jiang J, Katz MJ, Sliwinski MJ, Zimmerman ME, Lipton RB. Validation of the Perceived Stress Scale in a community sample of older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29(6): 645–652. doi:10.1002/gps.4049
14. Fuladi S, Emami SA, Mohammadpour AH, Karimani A, Manteghi AA, Sahebkar A. Assessment of the efficacy of *Withania somnifera* root extract in patients with generalized anxiety disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol* 2021; 16(2): 191–196. doi:10.2174/1574884715666200413120413
15. Gaffey AE, Bergeman CS, Clark LA, Wirth MM. Aging and the HPA axis: Stress and resilience in older adults. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 68: 928–945. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.05.036
16. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022; 9(2): 137–150. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3
17. Guaiana G, Meader N, Barbui C, Davies SJ, Furukawa TA, Imai H, *et al.* Pharmacological treatments in panic disorder in adults: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 11(11): CD012729. doi:10.1002/14651858.CD012729.pub3
18. Halegoua-DeMarzio D, Navarro V. Challenges in herbal-induced liver injury identification and prevention. *Liver Int* 2025; 45(3): e16071. doi:10.1111/liv.16071

19. Haller H, Breilmann P, Schröter M, Dobos G, Cramer H. A systematic review and meta-analysis of acceptance- and mindfulness-based interventions for DSM-5 anxiety disorders. *Sci Rep* 2021; 11(1): 20385. doi:10.1038/s41598-021-99882-w
20. Haykin H, Rolls A. The neuroimmune response during stress: A physiological perspective. *Immunity* 2021; 54(9): 1933–1947. doi:10.1016/j.immuni.2021.08.023
21. Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, Stip E, Samad MA, Al Ahbabi A. Epidemiology of anxiety disorders: Global burden and sociodemographic associations. *Middle East Curr Psychiatry* 2023; 30: 44. doi:10.1186/s43045-023-00315-3
22. Jodynis-Liebert J, Kujawska M. Biphasic dose-response induced by phytochemicals: Experimental evidence. *J Clin Med* 2020; 9(3): 718. doi:10.3390/jcm9030718
23. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Horm Behav* 2017; 89: 69–85. doi:10.1016/j.yhbeh.2016.11.018
24. Karrow NA. Activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and autonomic nervous system during inflammation and altered programming of the neuroendocrine-immune axis during fetal and neonatal development: Lessons learned from the model inflammation, lipopolysaccharide. *Brain Behav Immun* 2006; 20(2): 144–158. doi:10.1016/j.bbi.2005.05.003
25. Kenda M, Kočevár Glavač N, Nagy M, Sollner Dolenc M. Medicinal plants used for anxiety, depression, or stress treatment: An update. *Molecules* 2022; 27(18): 6021. doi:10.3390/molecules27186021
26. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: Pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62(6): 591–599. PMID:22314561.
27. Langade D, Kanchi S, Salve J, Debnath K, Ambegaokar D. Efficacy and safety of ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract in insomnia and anxiety: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Cureus* 2019; 11(9): e5797. doi:10.7759/cureus.5797
28. Lee J, Lee EH, Moon SH. Systematic review of the measurement properties of the Depression Anxiety Stress Scales-21 by applying updated COSMIN methodology. *Qual Life Res* 2019; 28(9): 2325–2339. doi:10.1007/s11136-019-02177-x
29. Lei AA, Phang VWX, Lee YZ, Kow ASF, Tham CL, Ho YC, *et al.* Chronic stress-associated depressive disorders: The impact of HPA axis dysregulation and neuroinflammation on the hippocampus – a mini review. *Int J Mol Sci* 2025; 26(7): 2940. doi:10.3390/ijms26072940
30. Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, Kodgule R. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(37): e17186. doi:10.1097/MD.00000000000017186
31. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(6): 434–445. doi:10.1038/nrn2639
32. Mahadevan M, Gopukumar K, Gupta R, Morde A, Patni P, Srinivas SS, *et al.* A new ashwagandha formulation (Zenroot™) alleviates stress and anxiety symptoms while improving mood and sleep quality: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Adv Ther* 2025; 42(10): 5238–5254. doi:10.1007/s12325-025-03327-z
33. Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I. The Hamilton Anxiety Scale: Reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord* 1988; 14(1): 61–68. doi:10.1016/0165-0327(88)90072-9
34. Majeed M, Nagabhushanam K, Mundkur L. A standardized ashwagandha root extract alleviates stress, anxiety, and improves quality of life in healthy adults by modulating stress hormones: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(41): e35521. doi:10.1097/MD.00000000000035521
35. Majeed M, Nagabhushanam K, Murali A, Vishwanathan DT, Mamidala RV, Mundkur L. A standardized *Withania somnifera* (Linn.) root extract with piperine alleviates the symptoms of anxiety and depression by increasing serotonin levels: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Integr Complement Med* 2024; 30(5): 459–468. doi:10.1089/jicm.2023.0279
36. Mishra DN, Kumar M. Shoden promotes relief from stress and anxiety: A randomized, double-blind, placebo-controlled study on healthy subjects with high stress levels. *Heliyon* 2024; 10(17): e36885. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e36885
37. Mossman SA, Luft MJ, Schroeder HK, Varney ST, Fleck DE, Barzman DH, *et al.* The Generalized Anxiety Disorder 7-item scale in adolescents with generalized anxiety disorder: Signal detection and validation. *Ann Clin Psychiatry* 2017; 29(4): 227–234A. PMID:29069107.
38. Mukherjee PK, Banerjee S, Biswas S, Das B, Kar A, Katiyar CK. *Withania somnifera* (L.) Dunal – modern perspectives of an ancient Rasayana from Ayurveda. *J Ethnopharmacol* 2021; 264: 113157. doi:10.1016/j.jep.2020.113157
39. Pandit S, Srivastav AK, Sur TK, Chaudhuri S, Wang Y, Biswas TK. Effects of *Withania somnifera* extract in chronically stressed adults: A randomized controlled trial. *Nutrients* 2024; 16(9): 1293. doi:10.3390/nu16091293
40. Panossian AG, Efferth T, Shikov AN, Pozharitskaya ON, Kuchta K, Mukherjee PK, *et al.* Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. *Med Res Rev* 2021; 41(1): 630–703. doi:10.1002/med.21743
41. Paul S, Chakraborty S, Anand U, Dey S, Nandy S, Ghorai M, *et al.* *Withania somnifera* (L.) Dunal (ashwagandha): A comprehensive review on ethnopharmacology, pharmacotherapeutics, biomedicinal and toxicological aspects. *Biomed Pharmacother* 2021; 143: 112175. doi:10.1016/j.biopha.2021.112175
42. Philips CA, Valsan A, Theruvath AH, Ravindran R, Oommen TT, Rajesh S, *et al.* Ashwagandha-induced liver injury – a case series from India and literature review. *Hepatol Commun* 2023; 7(10): e0270. doi:10.1097/HJC.0000000000000270
43. Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5(10): 617–625. doi:10.1016/S1470-2045(04)01597-9
44. Ribeiro Santiago PH, Nielsen T, Smithers LG, Roberts R, Jamieson L. Measuring stress in Australia: Validation of the Perceived Stress Scale (PSS-14) in a national sample. *Health Qual Life Outcomes* 2020; 18(1): 100. doi:10.1186/s12955-020-01343-x
45. Rogerson O, Wilding S, Prudenzi A, O'Connor DB. Effectiveness of stress management interventions to change cortisol levels: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2024; 159: 106415. doi:10.1016/j.psyneuen.2023.106415
46. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: The emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(5): 637–651. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.005
47. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99(16): 2192–2217. doi:10.1161/01.CIR.99.16.2192
48. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15(9): 525–534. doi:10.1038/s41574-019-0228-0
49. Salve J, Pate S, Debnath K, Langade D. Adaptogenic and anxiolytic effects of ashwagandha root extract in healthy adults: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Cureus* 2019; 11(12): e6466. doi:10.7759/cureus.6466
50. Scott AJ, Webb TL, Martyn-St James M, Rowse G, Weich S. Improving sleep quality leads to better mental health: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med Rev* 2021; 60: 101556. doi:10.1016/j.smrv.2021.101556
51. Siwek M, Woron J, Wrzosek A, Gupało J, Chrobak AA. Harder, better, faster, stronger? Retrospective chart review of adverse events of interactions between adaptogens and antidepressant drugs. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1271776. doi:10.3389/fphar.2023.1271776
52. Smith SJ, Lopresti AL, Fairchild TJ. Exploring the efficacy and safety of a novel standardized ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract (Witholytin®) in adults experiencing high stress and fatigue in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 2023; 37(11): 1091–1104. doi:10.1177/02698811231200023
53. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8(4): 383–395. doi:10.31887/DCNS.2006.8.4/smith
54. Spanakis M, Bakaros E, Papadopoulou SN, Fournarakis A, Symvoulakis EK. Pharmacoepidemiological data on drug–herb interactions: Serotonin syndrome, arrhythmias and the emerging role of artificial intelligence. *Pharmacoepidemiology*. 2025; 4(4): 22. doi:10.3390/pharma4040022

55. Speers AB, Cabey KA, Soumyanath A, Wright KM. Effects of *Withania somnifera* (ashwagandha) on stress and the stress-related neuropsychiatric disorders anxiety, depression, and insomnia. *Curr Neuroparmacol* 2021; 19(9): 1468–1495. doi:10.2174/1570159X19666210712151556
56. Speers AB, Lozano-Ortiz A, Soumyanath A. Quantifying withanolides in plasma: Pharmacokinetic studies and analytical methods. *Nutrients* 2024; 16(22): 3836. doi:10.3390/nu16223836
57. Starr RR. Too little, too late: Ineffective regulation of dietary supplements in the United States. *Am J Public Health* 2015; 105(3): 478–485. doi:10.2105/AJPH.2014.302348
58. Ten Have M, Tuithof M, van Dorsselaer S, de Beurs D, de Graaf R, Batelaan NM, *et al.* How chronic are depressive and anxiety disorders? 9-year general population study using narrow and broad course outcomes. *J Affect Disord* 2022; 317: 149–155. doi:10.1016/j.jad.2022.08.083
59. Todorova V, Ivanov K, Delattre C, Nalbantova V, Karcheva-Bahchevanska D, Ivanova S. Plant adaptogens – history and future perspectives. *Nutrients* 2021; 13(8): 2861. doi:10.3390/nu13082861
60. Zhao L, Zhang Y, Liu J, Hébert JR, Giovannucci E, Zhang X, *et al.* Trends in dietary supplement use among U.S. adults between 2011 and 2023. *Eur J Nutr* 2025; 64(8): 304. doi:10.1007/s00394-025-03825-4

Association between prenatal medication exposure and the risk of autism spectrum disorder (ASD): A review

Ryzyko rozwoju zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) w związku z ekspozycją na leki w okresie prenatalnym: przegląd badań

Jakub Białek^{1,A,D}, Alicja Dankowska^{1,A,D}, Małgorzata Zielonka^{2,A,D}, Agnieszka Bajkacz^{1,C,E}, Agnieszka Roszyk^{3,E}, Agata Bęben^{4,E}, Zuzanna Głowacka^{4,E,F}, Kamil Orczyk^{5,B,F}

¹ University Hospital in Wrocław, Wrocław Medical University, Poland

² Medical University of Silesia, Katowice, Poland

³ Family Clinic Pawlus, Szczecin, Poland

⁴ Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland

⁵ Military Specialist Outpatient Clinic (SPZOZ), Stargard, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;

D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology, ISSN 1234-8279 (print), eISSN 2449-9315 (online)

Farmakoter Psychiatr Neurol. 2026;42(1):53–72

Address for correspondence

Jakub Białek

E-mail: kubosprzet@gmail.com

Funding sources

None declared

Conflict of interest

None declared

Acknowledgements

None declared

Received on January 16, 2026

Reviewed on February 12, 2026

Accepted on February 23, 2026

Published online on September 4, 2026

Cite as

Białek J, Dankowska A, Zielonka M, et al. Association between prenatal medication exposure and the risk of autism spectrum disorder (ASD): A review. *Farmakoter Psychiatr Neurol.* 2026;42(1):53–72. doi:10.17219/fpn/218457

DOI

10.17219/fpn/218457

Copyright

Copyright by Author(s)

This is an article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Abstract

The aim of the study was to synthesize the evidence regarding the risk of autism spectrum disorder (ASD) following prenatal exposure to psychotropic medications, vitamins and other drugs.

The PubMed® and Google Scholar databases were searched using the following keywords: “drugs pregnancy autism”; “prenatal medication ASD”; and “acetaminophen ASD”, with results sorted by relevance. Of the 200 identified records, 40 papers were selected for the final analysis. The inclusion criteria were as follows: publication between 2008 and 2025; English language; original research involving human participants; and direct relevance to the topic. Large cohort studies, meta-analyses, and systematic reviews providing complete statistical data (statistical significance, odds ratios (ORs), and risk ratios (RRs) with 95% confidence intervals (95% CIs)) were prioritized. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5) diagnostic criteria were adopted as the reference standard. Studies not meeting these criteria, case reports, and animal studies were excluded.

The relationship between pharmacotherapy during pregnancy and ASD is complex and heterogeneous. While certain medications, such as valproic acid (VPA), constitute a proven risk factor, evidence regarding acetaminophen, antidepressants, and antipsychotics is inconclusive and subject to bias. The correlation with polytherapy involving antidepressants and antiepileptics was frequently observed. However, the authors argue this may be attributed to the hereditary nature of psychiatric disorders and suggest that, in many instances, untreated maternal illness may pose a greater threat than pharmacotherapy itself. It was also noted that vitamins, particularly folic acid, play a significant protective role. In conclusion, for women of reproductive age, it is recommended to individualize therapy, avoid high-risk medications, including polytherapy, and utilize the lowest effective doses of other drugs, while simultaneously monitoring the neurodevelopment of the offspring.

Keywords: pregnancy, drugs, risk factors, autism spectrum disorder, prenatal period

Streszczenie

Synteza i ocena jakości dowodów naukowych dotyczących ryzyka ASD (ang. *autism spectrum disorder*) po ekspozycji prenatalnej na główne leki psychiatryczne, leki z innych grup oraz niektóre witaminy.

Bazy danych PubMed® oraz Google Scholar przeszukano według słów kluczowych: „*drugs pregnancy autism*”, „*prenatal medication ASD*” oraz „*acetaminophen ASD*” z zastosowaniem sortowania wyników według trafności. Do ostatecznej analizy zakwalifikowano 40 prac, wyselekcjonowanych z 200 znalezionych, opublikowanych w latach 2008–2025, wyłącznie w języku angielskim, oryginalnych, z udziałem ludzi oraz dotyczących tematu. W przeglądzie priorytetowo traktowano duże badania kohortowe, metaanalizy oraz systematyczne przeglądy literatury, z uwzględnieniem pełnych danych statystycznych (istotność statystyczna, ilorazy szans, współczynniki ryzyka wraz z 95-procentowym przedziałem ufności). Jako punkt odniesienia przyjęto kryteria diagnostyczne DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Wyłączono badania niespełniające podanych kryteriów, opisy przypadków oraz badania na modelach zwierzęcych.

Związek między farmakoterapią w ciąży a ASD jest złożony i niejednorodny. Podczas gdy niektóre leki, takie jak kwas walproinowy, stanowią udowodniony czynnik ryzyka, dowody dla paracetamolu, leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych są mniej konkluzywne i obarczone ryzykiem błędu. Uwagę przykuwa politerapia z użyciem leków przeciwdepresyjnych i przeciwpadaczkowych, gdzie niejednokrotnie pojawiała się korelacja z częstością występowania zaburzeń, która według autorów może być też związana z dziedziczną naturą zaburzeń psychicznych. Wyniki sugerują, że w wielu przypadkach nieleczona choroba matki może stanowić większe zagrożenie dla płodu niż sama farmakoterapia. Zauważono także, iż witaminy, głównie kwas foliowy, pełnią znaczącą rolę ochronną. Podsumowując, u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się głównie indywidualizację terapii, unikanie stosowania leków o wysokim ryzyku, w tym politerapii, oraz przyjmowanie najniższych skutecznych dawek innych leków przy jednoczesnym monitorowaniu neurorozwoju potomstwa.

Słowa kluczowe: ciąża, czynniki ryzyka, leki, zaburzenia ze spektrum autyzmu, okres prenatalny

Background

Autism spectrum disorder (ASD) is currently regarded as one of the most significant challenges in contemporary child psychiatry and developmental neurology. According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5), ASD is defined as a heterogeneous neurodevelopmental disorder characterized by persistent deficits in 2 core domains, namely social communication and social interaction, together with restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities (American Psychiatric Association, 2013). In 2021, an estimated 61.8 million people worldwide were on the autism spectrum, with an uncertainty interval ranging from 52.1 million to 72.7 million. This corresponds to approx. 1 in 127 individuals in the global population. The age-standardized prevalence rate was 788.3 cases per 100,000 individuals.

A study demonstrated marked sex differences in ASD prevalence, with a significantly higher rate among males (1,064.7 per 100,000 individuals) than among females (508.1 per 100,000 individuals), corresponding to a global male-to-female ratio of approx. 2.1:1 (Global Burden of Disease Study 2021 Autism Spectrum Collaborators, 2025). The etiology of ASD is thought to involve complex interactions between genetic susceptibility and environmental factors, including advanced parental age, exposure to toxic substances, inflammation, and nutritional deficiencies. Particular attention has been given to prenatal exposure to medications. The strongest evidence indicates an increased risk of ASD among children born to mothers who used valproic acid (VPA) during pregnancy. Valproic acid

may interfere with neuronal migration and the epigenetic regulation of neurodevelopment.

At the same time, the potential effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) remain a subject of ongoing debate. As these medications cross the placental barrier, they may affect the developing fetal brain. Given the widespread use of pharmacotherapy during pregnancy, evaluating medication safety has become a priority in research on the environmental determinants of ASD (Bölte *et al.*, 2019).

Despite numerous studies, findings concerning individual drug classes remain inconclusive. This review synthesizes the current evidence by examining antiepileptic drugs, antidepressants, analgesics, and other medication classes, with particular emphasis on the methodological aspects of the analyzed studies. It also seeks to address concerns regarding the safety of prenatal pharmacotherapy by evaluating the most recent and methodologically robust evidence available in the literature. This approach enables a more comprehensive assessment of this multifaceted issue and demonstrates that the continuing controversy more often reflects the methodological limitations of population-based studies and inadequate monitoring of medication use than robust evidence of drug-related neurotoxicity.

Methodology

The PubMed® and Google Scholar databases were searched using the following keywords: “*drugs pregnancy autism*”; “*prenatal medication ASD*”; and “*acetaminophen ASD*”, with results sorted by relevance. The inclusion

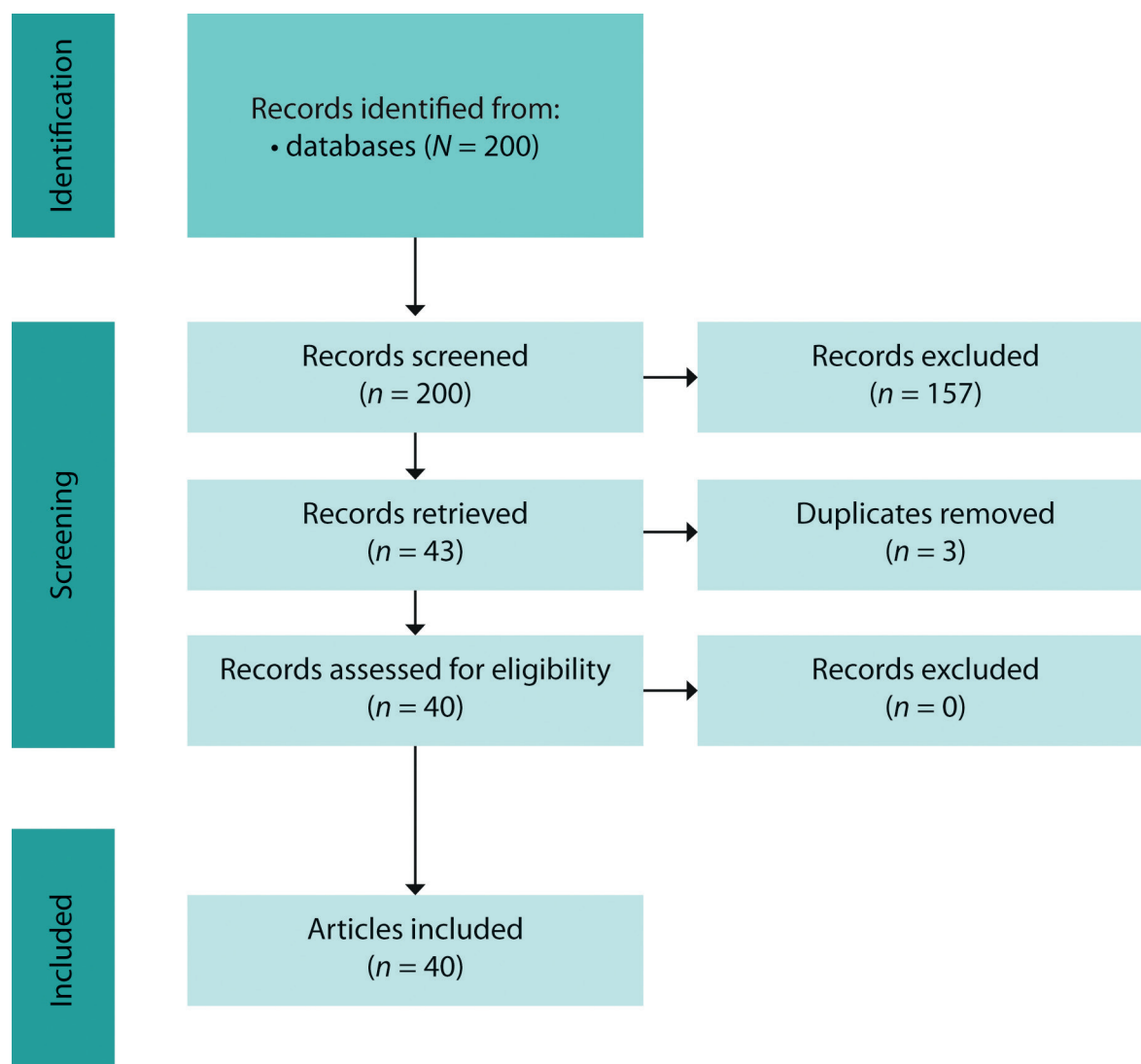


Fig. 1. Identification of studies through databases and registers

criteria were as follows: publication between 2008 and 2025; English language; original research involving human participants; and direct relevance to the topic. Large cohort studies, meta-analyses, and systematic reviews providing complete statistical data (statistical significance, odds ratios (ORs), and risk ratios (RRs) with 95% confidence intervals (95% CIs)) were prioritized. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5) diagnostic criteria were adopted as the reference standard. Studies not meeting these criteria, case reports, and animal studies were excluded. Of the 200 identified records, 40 papers were selected for the final analysis (Fig. 1). A summary of the key findings for each drug class is presented in Table 1.

Antiseizure medications

Pharmacological management of epilepsy during pregnancy requires careful balancing of the benefits of seizure

control against the potential teratogenic risks associated with antiseizure medications. Evidence from cohort and population-based studies indicates substantial variation in the safety profiles of individual medications with respect to the risk of ASD in exposed offspring.

Available evidence consistently identifies VPA as the antiseizure medication with the greatest neurotoxic potential. A nationwide population-based cohort study conducted in Denmark ($n = 655,615$ children) demonstrated that prenatal exposure to VPA was associated with a substantially increased risk of ASD (adjusted hazard ratio (aHR) = 2.9; 95% CI: 1.7–4.9), corresponding to an almost threefold increase in ASD risk compared with the unexposed population (Christensen *et al.*, 2013). These findings were corroborated by the Scandinavian register-based study of antiepileptic drugs in pregnancy (SCAN-AED) ($N = 4,494,926$), in which the aHR associated with VPA monotherapy was 2.4 (95% CI: 2.1–2.7) (Björk *et al.*, 2022), as well as by the study by Wiggs *et al.* (2020) ($aHR = 2.30$; 95% CI: 2.03–2.61). This risk

Table 1. Summary of studies analyzed in the review on the association between medication exposure and the risk of autism spectrum disorder (ASD)

Substance/type	Study	Study population, <i>n</i>	Main findings (<i>HR/OR</i> with 95% <i>CI</i>)	Conclusions/comments
Valproic acid	Christensen <i>et al.</i> (2013); Björk <i>et al.</i> (2022)	>650,000; >4,000,000	<i>aHR</i> = 2.9 (1.7–4.9) (Christensen); <i>aHR</i> = 2.4 (2.1–2.7) (Björk)	• a strong dose-dependent causal association • the highest risk among the medications analyzed
Topiramate	Björk <i>et al.</i> (2022); Wiggs <i>et al.</i> (2020)	>4,000,000	<i>aHR</i> = 2.8 (1.9–4.1) (population-based analysis); <i>aHR</i> = 0.99 (sibling-comparison analysis)	• an increased risk in population-based studies • the association disappears in the sibling-comparison analysis
Lamotrigine	Christensen <i>et al.</i> (2013); Wiggs <i>et al.</i> (2020)	various big cohorts	<i>aHR</i> ≈ 1.0 (0.9–1.2)	• no significant increase in ASD risk • considered a safer alternative
SSRIs/general	Sujan <i>et al.</i> (2017); Hagberg <i>et al.</i> (2018)	>1,500,000 (Sweden); ≈ 195,000 (UK)	<i>HR</i> = 2.02 (population-based analysis); <i>aHR</i> = 0.83 (0.62–1.13) (sibling-comparison analysis)	• the association disappears after accounting for genetic and environmental factors (sibling-comparison analysis)
Antipsychotics/atypical	Wang <i>et al.</i> (2021); Straub <i>et al.</i> (2022)	>400,000; >3,400,000	<i>wHR</i> = 1.06 (0.70–1.60) (Wang); <i>aHR</i> = 1.06 (0.85–1.34) (Straub)	• no significant causal association • the risk is attributable to maternal illness
Paracetamol	Ji <i>et al.</i> (2020); Ahlqvist <i>et al.</i> (2024)	996 (biomarkers); 2,500,000 (Sweden)	<i>OR</i> = 2.14–3.62 (biomarkers); <i>HR</i> = 0.98 (0.93–1.04) (sibling-comparison analysis)	• large population-based studies using sibling controls do not confirm a causal association
Benzodiazepines (including Z-drugs)	Chen <i>et al.</i> (2022); Chan <i>et al.</i> (2023)	>1,500,000; >500,000	<i>HR</i> ≈ 1.13 (first trimester); <i>aHR</i> = 0.92 (0.75–1.14) (sibling-comparison analysis)	• the observed risk is attributable to confounding factors and disappears in within-family analyses
No folic acid supplementation	Björk <i>et al.</i> (2018)	104,946	<i>aOR</i> = 5.9–7.9 (antiseizure medication group)	• lack of folate supplementation increases the risk of autistic traits following medication exposure
Antibiotics	Choi <i>et al.</i> (2024)	>3,600,000	<i>HR</i> = 1.14 (population-based analysis); <i>aHR</i> = 1.06 (sibling-comparison analysis)	• the risk is largely attenuated by familial factors (susceptibility to infection)

aHR – adjusted hazard ratio; *aOR* – adjusted odds ratio; *HR* – hazard ratio; *OR* – odds ratio; SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors; *wHR* – weighted hazard ratio.

appears to be clearly dose-dependent, with higher VPA doses (e.g., ≥750 mg/day, as reported by Björk *et al.*, 2022) associated with a further increase in risk estimates. The absolute risk of ASD among children prenatally exposed to VPA is substantially higher than that observed in the general population, reaching 4.42% in the Danish study (Christensen *et al.*, 2013) and 6.3% in smaller prospective studies (*n* = 238) (Bromley *et al.*, 2008). In a study assessing the clinical phenotype of exposed children (*n* = 257) using the Childhood Autism Rating Scale (CARS), the mean VPA dose was identified as a significant predictor of the severity of autistic traits. Moreover, in the group exposed to polytherapy regimens that included VPA, the proportion of children with scores consistent with ASD reached 46.7% (Wood *et al.*, 2015).

In contrast, a 2018 study reported substantially different findings (Janecka *et al.*, 2018). Although an increased risk associated with VPA exposure was initially observed, the association was no longer statistically significant after rigorous multivariable adjustment, including adjustment for the number of maternal diagnoses (*HR* = 3.15; wide 95% *CI*; *p* = 0.09). This finding may indicate that genetic and environmental factors related to the maternal underlying condition contribute to the observed association.

Similarly concerning safety signals have been reported for topiramate. In a large Scandinavian cohort study (*n* = 4,494,926), topiramate monotherapy was associated with a 2.8-fold increase in the risk of an ASD diagnosis (*aHR* = 2.8; 95% *CI*: 1.9–4.1). As with VPA, this association was dose-dependent, with a marked increase in the risk of ASD at doses ≥100 mg/day (Björk *et al.*, 2022). These findings were supported by a subsequent analysis by Wiggs *et al.* (2020), which reported an *aHR* of 2.26 (95% *CI*: 1.57–3.26).

In contrast to the medications discussed above, the other agents appear to have more favorable safety profiles. For lamotrigine, initial observations suggesting an increased risk (*HR* = 1.62) were attenuated after adjustment for potential confounders (*aHR* = 1.0; 95% *CI*: 0.9–1.2), with no evidence of adverse effects on neurodevelopment when used as monotherapy (Björk *et al.*, 2022; Christensen *et al.*, 2013; Wiggs *et al.*, 2020). Large-scale analyses have likewise found no consistent increase in ASD risk following prenatal exposure to levetiracetam, oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, or phenobarbital (Björk *et al.*, 2022).

Findings regarding carbamazepine are also reassuring. The observed association with ASD was attenuated after adjustment for potential confounders (*HR* = 1.26;

95% *CI*: 1.09–1.46), while a sibling-comparison analysis further reduced the estimate to a non-significant *HR* of 0.94 (Wiggs *et al.*, 2020). In smaller prospective studies ($n = 55$), no cases of autism were identified among children prenatally exposed to carbamazepine (Bromley *et al.*, 2008).

Conversely, among pregnancies without folic acid supplementation, prenatal exposure to various antiseizure medications was associated with adjusted odds ratios (*aORs*) ranging from 5.9 to 7.9, depending on the child's age, through 36 months of follow-up (Björk *et al.*, 2018). This issue is discussed in greater detail in the “Vitamins” section.

When the analysis was extended to polytherapy, an increased risk of neurodevelopmental disorders was identified for 2 VPA-free combinations: levetiracetam with carbamazepine (*aHR* = 5.7; 95% *CI*: 2.3–14.3) and lamotrigine with topiramate (*aHR* = 7.4; 95% *CI*: 2.7–20.3). However, these estimates were accompanied by wide *CI*s due to the small number of children in the exposed groups (Björk *et al.*, 2022). By contrast, no significantly increased risk was observed for the combination of levetiracetam and lamotrigine (*aHR* = 1.6; 95% *CI*: 0.8–3.0) (Björk *et al.*, 2022). Importantly, CARS scores among children exposed to VPA-free polytherapy regimens did not differ from the normative range, suggesting that the presence of a specific medication with neurotoxic potential, rather than polytherapy itself, may be the principal determinant of ASD risk (Wood *et al.*, 2015).

Another fundamental aspect of VPA therapy is that its effects may depend on the body's vitamin status. Some authors have suggested that medications such as VPA may enhance vitamin D catabolism by interacting with the pregnane X receptor (PXR) and regulating the CYP24 enzyme, thereby leading to a transient vitamin D deficiency in the fetal brain. Given the neurotrophic role of vitamin D, such a deficiency may act as an environmental trigger for the phenotypic expression of autism in genetically susceptible individuals (Evatt *et al.*, 2009).

Interpretation of these findings requires careful consideration of several important methodological limitations. A major concern in observational studies is confounding by indication. More severe maternal epilepsy may be associated both with the need for higher medication doses or the use of agents such as VPA and with a genetic predisposition to ASD in the offspring. In one study, Wiggs *et al.* (2020) used a sibling-comparison analysis to minimize the influence of genetic and environmental factors shared within families. In this analysis, the association observed for VPA was substantially attenuated, with the *aHR* decreasing from 2.30 to 0.83, while the association for topiramate became entirely non-significant (*aHR* = 0.99). These findings suggest that a substantial proportion of the observed risk may be attributable to factors other than the pharmacological effects of the medications themselves. Moreover, studies of less commonly used polytherapy regimens, particularly those including topiramate, are

frequently based on small subgroups. This results in wide *CI*s, limited precision of the estimates, and an increased risk of random error.

In summary, the available evidence indicates a clear hierarchy of ASD risk among antiseizure medications. Valproic acid remains the agent with the highest documented risk, which appears to be influenced by both dose and vitamin status. Emerging evidence also suggests that caution is warranted with topiramate. Lamotrigine and levetiracetam appear to have more favorable neurodevelopmental safety profiles. However, findings from analyses accounting for familial factors suggest that genetic susceptibility and the severity of maternal illness may contribute to the observed risk to an extent comparable to, or even greater than, that of pharmacotherapy itself. These considerations underscore the need for individualized treatment.

Antidepressants

The available literature indicates that although population-based studies suggest an association between prenatal exposure to antidepressants and the risk of ASD, this association is substantially attenuated after adjustment for confounding factors, including genetic susceptibility and the severity of maternal psychiatric illness.

Key evidence comes from large registry-based studies using sibling-comparison designs. In a study of 1,580,629 Swedish children, Sujan *et al.* (2017) found that the increased risk initially observed at the population level (*aHR* = 2.02; 95% *CI*: 1.80–2.26) disappeared entirely in the within-family analysis (*aHR* = 0.83; 95% *CI*: 0.62–1.13). However, the *CI* in the latter analysis indicated lower precision, likely resulting from the smaller number of exposure-discordant sibling pairs. A similar pattern was reported by Hagberg *et al.* (2018) in a UK population-based study ($n = 194,494$). Although the cohort analysis yielded a risk estimate of 1.68 for SSRIs (95% *CI*: 1.46–1.92), the *aOR* for antidepressant-treated depression in the sibling-comparison analysis was no longer statistically significant (*aOR* = 1.53; 95% *CI*: 0.89–2.62).

A further important argument against a direct teratogenic effect of antidepressants is the lack of specificity of the association to exposure during pregnancy. Sujan *et al.* (2017) found that paternal use of antidepressants during the first trimester was associated with an increase in ASD risk similar to that observed for maternal exposure (*HR* = 1.31), suggesting a contribution of shared genetic susceptibility. Moreover, Hagberg *et al.* (2018) found no increased risk among children of women who used antidepressants for indications other than depression, such as pain or migraine (*RR* = 0.73; 95% *CI*: 0.41–1.29). Further evidence was provided by an Israeli population-based study of 96,249 children (Janecka *et al.*, 2018), in which the initially weak association between exposure to serotonergic medications and ASD (*HR* = 1.26) was completely

attenuated after adjustment for maternal overall health, measured by the number of maternal medical diagnoses ($HR = 1.06$; $p = 0.73$).

Analyses focusing on specific drug classes and the timing of exposure have yielded inconsistent findings. Rai *et al.* (2013, 2017) reported an almost twofold increase in ASD risk associated with exposure to any antidepressant ($aOR = 1.90$), with higher estimates for non-selective antidepressants ($aOR = 3.20$) than for SSRIs ($aOR = 2.03$). This association was observed primarily for individuals with autism without intellectual disability. By contrast, in a Canadian study of 145,456 children, Boukhris *et al.* (2016) found a significant increase in ASD risk only for exposure to SSRIs during the second and third trimesters ($aHR = 2.17$) and for antidepressant polytherapy ($HR = 4.39$), whereas no association was identified for tricyclic antidepressant or serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) monotherapy during late pregnancy. However, these estimates were based on a very small number of cases, including 31 children with ASD who had been exposed during the second or third trimester, which substantially limits the reliability and precision of the findings.

Initial analyses of individual active compounds suggested an increased risk associated with clomipramine, venlafaxine, citalopram, and escitalopram (Rai *et al.*, 2017; Viktorin *et al.*, 2017). However, it should be emphasized that after rigorous Holm–Bonferroni correction for multiple comparisons, none of the medications remained significantly associated with ASD (Viktorin *et al.*, 2017). The observation that higher risk estimates were associated with medications exhibiting lower affinity for the serotonin transporter (SERT) may reflect confounding by indication, as these agents may be more commonly prescribed for more severe or treatment-resistant forms of depression (Rai *et al.*, 2017).

In conclusion, the reviewed evidence indicates that the association between antidepressant use during pregnancy and ASD observed in minimally adjusted statistical models is most likely attributable to confounding factors, including genetic and environmental factors related to the maternal psychiatric disorder itself, rather than to a direct pharmacological effect. The analyses with the strongest methodologies, using sibling comparisons and paternal exposure as negative controls, do not support a causal relationship.

Antipsychotic medications

A cohort study by Wang *et al.* (2021), including 411,251 mother–child pairs, used advanced propensity score stratification to balance the exposed and unexposed groups with respect to potential confounders. The weighted hazard ratio (wHR) for ASD was 1.06 (95% CI : 0.70–1.60). Because the CI included 1.0, the possibility of no association could not be excluded, and the observed estimate may have been attributable to chance. A key component of the study was

a sibling-comparison analysis, which allowed partial control for unmeasured genetic and environmental factors shared within families. In this model, the wHR was 0.90 (95% CI : 0.40–2.01), providing no support for a causal association. However, an important methodological limitation should be noted: the number of medication-exposed children with ASD included in the sibling-comparison analysis was very small ($n = 6$), resulting in a wide CI and limited precision of the estimate. By contrast, the study indicated that untreated maternal psychiatric illness itself was an important risk factor. Among children born to mothers with psychiatric disorders who did not receive antipsychotic medications, the risk of ASD was nearly twice that observed in the general population ($wHR = 1.97$; 95% CI : 1.60–2.43).

These findings are consistent with studies based on US administrative databases (Straub *et al.*, 2022), which included more than 3.4 million pregnancies in total. Although the crude analysis indicated a more than twofold increase in ASD risk ($HR = 2.44$), the adjustment for potential confounders did not confirm a significant association for antipsychotic medications as a class ($aHR = 1.06$; 95% CI : 0.85–1.34). Analyses of individual agents yielded low risk estimates for risperidone ($aHR = 0.62$), haloperidol ($aHR = 0.98$), olanzapine ($aHR = 1.00$), and quetiapine ($aHR = 1.12$). Aripiprazole was a possible exception, with an estimated HR of 1.49 (95% CI : 0.91–2.47). However, because the CI included 1.0, this finding was not statistically significant. Nevertheless, the authors recommended further investigation of aripiprazole, noting that the observed estimate might reflect the specific clinical characteristics of patients prescribed this newer medication rather than a direct drug effect.

These findings are also reflected in a population-based study tracking more than 4.3 million births in Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden (Hálfðánarson *et al.*, 2022). The initially elevated HR of 2.12 was substantially attenuated after full adjustment for maternal psychiatric diagnoses ($aHR = 1.12$; 95% CI : 0.97–1.29). In analyses stratified by pharmacological class, typical antipsychotics were not associated with ASD ($aHR = 1.06$), whereas a modest increase in risk was observed for atypical antipsychotics ($aHR = 1.26$). Importantly, a direct comparison between medication-exposed children and children born to mothers with the same psychiatric diagnoses who did not receive treatment during pregnancy revealed no significant differences in ASD risk ($aHR = 1.28$; 95% CI : 0.95–1.71). Furthermore, children born to mothers with a psychiatric diagnosis who remained untreated had a significantly higher risk than children in the general population ($aHR = 1.89$; 95% CI : 1.54–2.30), underscoring the substantial contribution of familial and disorder-related factors to the observed association.

In summary, the available studies consistently indicate that the observed increase in ASD risk is largely attributable to inadequate adjustment for confounding factors

rather than to antipsychotic exposure itself. None of the fully adjusted analyses demonstrated a statistically significant increase in the risk of ASD.

Analgesics

This section focuses on risk stratification for analgesic use during pregnancy, with particular emphasis on acetaminophen. Extensive public debate and media reports, including those published in September 2025 that referred to purported US Food and Drug Administration (FDA) guidance, have renewed concerns regarding the safety of acetaminophen in relation to ASD. However, these claims require verification through a rigorous assessment of the available scientific evidence (Lang, 2025). In recent years, media coverage has increasingly linked early exposure to acetaminophen with adverse neurodevelopmental outcomes, including ASD in susceptible children. The scientific literature suggests, however, that the current controversy surrounding the safety of acetaminophen use is largely unsupported and may reflect a misdirected medical and public discourse.

Although the debate has focused primarily on prenatal exposure, some evidence suggests that postnatal exposure may be associated with a greater risk of adverse neurodevelopmental outcomes (Zhao *et al.*, 2024). In the Boston Birth Cohort ($n = 996$), a significant dose–response relationship was identified using biomarkers measured in umbilical cord plasma as an objective indicator of exposure (Ji *et al.*, 2020). Belonging to the second and third tertiles of “acetaminophen burden” was associated with 2.14-fold and 3.62-fold higher odds of ASD, respectively, compared with the lowest-exposure group. Similar conclusions were reported in a systematic review by Prada *et al.* (2025), in which most of the included studies (5 out of 8) demonstrated a statistically significant increase in risk, while earlier meta-analyses estimated a pooled relative risk of 1.19. In addition, a prospective cohort study in which more than 50% of the participating women used acetaminophen found a specific increase in the risk of ASD accompanied by hyperkinetic symptoms ($HR = 1.51$; 95% CI : 1.19–1.92), particularly when exposure lasted longer than 20 weeks or occurred during all 3 trimesters (Liew *et al.*, 2016). However, no increase in the overall risk of ASD was observed ($HR = 1.06$; 95% CI : 0.92–1.24).

Metabolic disturbances and oxidative stress have been proposed as potential biological mechanisms underlying these associations. An earlier ecological study conducted across 8 countries (Bauer and Kriebel, 2013) reported a strong temporal correlation ($r = 0.80$) between the increasing prevalence of ASD and the replacement of acetylsalicylic acid with acetaminophen during the 1980s. The authors hypothesized that acetaminophen, which is metabolized primarily through sulfation and glucuronidation – pathways that may be immature in neonates and

impaired in children with autism – could contribute to the accumulation of toxic metabolites and immune dysregulation. However, due to the ecological design and the associated risk of ecological fallacy, these findings cannot establish causality. A more recent case–control study involving 1,134 participants (Costa *et al.*, 2024) found that analgesic use during pregnancy was associated with more than twice the odds of an ASD diagnosis ($OR = 2.26$; 95% CI : 1.29–3.95). Nevertheless, because exposure was assessed retrospectively through maternal interviews, the study was susceptible to recall bias and exposure misclassification.

Despite these findings, advanced population-based studies have challenged the existence of a causal relationship, highlighting the key role of shared genetic and environmental factors. In a Swedish cohort study of approx. 2.5 million children, Ahlqvist *et al.* (2024) found that the small increase in risk observed in the population-level analysis ($HR = 1.05$; 95% CI : 1.02–1.08) disappeared entirely in a matched sibling-comparison analysis ($HR = 0.98$; 95% CI : 0.93–1.04). These findings suggest that the observed association is attributable to familial factors shared by siblings rather than to exposure of acetaminophen itself.

A multivariable logistic regression analysis of Medicaid data ($n = 153,562$), adjusted for potential confounders, found no association between prenatal exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and ASD. However, a possible increase in the odds of intellectual disability was observed ($OR = 1.26$; 95% CI : 1.10–1.46) (Chowdhury *et al.*, 2023). Notably, some analyses of acetylsalicylic acid have suggested an inverse association with ASD risk ($HR = 0.87$), which may reflect a distinct pharmacological profile or differences in the clinical indications for its use (Ahlqvist *et al.*, 2024).

The current international consensus, as reflected in statements issued by the World Health Organization (2025) and the National Health Service (2025), is that there is no evidence supporting a causal relationship between acetaminophen use and ASD. Epidemiological data also indicate that the sharp increase in ASD diagnoses – for example, the nearly 800% rise recorded in the United Kingdom between 1998 and 2018 (Russell *et al.*, 2022) – is disproportionate to the relatively stable rate of acetaminophen use. This pattern supports the view that changes in diagnostic criteria and increased public and professional awareness, rather than pharmacological factors, have played a decisive role in the observed increase.

Benzodiazepines

Benzodiazepines and Z-drugs are used to treat anxiety and sleep disorders during pregnancy. Their potential effects on fetal neurodevelopment remain a matter of debate. The available evidence suggests that the observed associations between prenatal exposure to these medications and ASD diagnoses may be attributable primarily to shared

genetic and environmental factors rather than to a direct teratogenic effect of the medications.

In a population-based study conducted in Taiwan, Chen *et al.* (2022) analyzed a large cohort of more than 1.5 million births, of which 5.0% of children ($n = 76,411$) had been exposed to benzodiazepines in utero. Exposure encompassed a broad range of benzodiazepines, including diazepam, lorazepam, and alprazolam. Initial analyses indicated a modest increase in ASD risk among prenatally exposed children. The trimester-specific *HRs* were 1.13 (95% *CI*: 1.05–1.21) for the first trimester, 1.10 (95% *CI*: 0.98–1.22) for the second trimester, and 1.21 (95% *CI*: 1.00–1.47) for the third trimester.

However, in the sibling-comparison analysis, the corresponding *aHRs* were 0.92 (95% *CI*: 0.75–1.14) for first-trimester exposure, 0.97 (95% *CI*: 0.71–1.33) for second-trimester exposure, and 1.07 (95% *CI*: 0.53–2.16) for third-trimester exposure, indicating no significant association. These findings remained unchanged in stratified analyses distinguishing between short- and long-acting benzodiazepines. The authors also acknowledged several study limitations, including reliance on prescription-dispensing data, which do not necessarily confirm that the medications were taken by the patients.

Consistent findings were reported in a subsequent study by Chan *et al.* (2023), which used data from Hong Kong and included more than 533,000 mother–child pairs. In the population-based analysis, the association was more pronounced than that observed in the Taiwanese study. The *wHR* for ASD following exposure to sedative–hypnotic medications at any time during pregnancy was 1.40 (95% *CI*: 1.13–1.73). The risk appeared to be particularly elevated for first-trimester exposure (*wHR* = 1.43; 95% *CI*: 1.09–1.89) and among male offspring (*wHR* = 1.45; 95% *CI*: 1.16–1.83). Notably, the association was not statistically significant for Z-drugs, including zopiclone and zolpidem (*wHR* = 1.22; 95% *CI*: 0.88–1.69).

As in the previous study, the key sibling-comparison analysis attenuated the observed association to the null (*wHR* = 1.10; 95% *CI*: 0.70–1.72), suggesting no direct effect of prenatal pharmacotherapy on ASD risk. The investigators also performed a negative control analysis comparing exposed children with those born to mothers who had used these medications before pregnancy but not during pregnancy. The findings further suggested that the observed association was likely attributable to maternal characteristics, such as genetic susceptibility or lifestyle factors, rather than to the pharmacological effects of the medications themselves. Important limitations included the lack of data from the private healthcare sector and the absence of information on paternal medical history.

In conclusion, both studies provide consistent evidence that the association between prenatal benzodiazepine exposure and ASD risk observed in conventional population-level analyses is most likely attributable to residual confounding rather than to a direct medication effect. In

both studies, the associations were no longer statistically significant after the application of advanced within-family control methods, and the *CI*s for the risk estimates consistently included 1.0. These findings suggest that the risk of neurodevelopmental disorders in offspring is more likely determined by factors related to maternal psychiatric illness and the family's genetic background than by pharmacotherapy itself.

Vitamins

Adequate maternal nutritional status during the periconceptional period is a fundamental determinant of fetal neurogenesis. In the context of pharmacotherapy during pregnancy, vitamin supplementation, particularly folic acid supplementation, extends beyond the prevention of neural tube defects and may serve as an important modifier of teratogenic risk. The following analysis focuses on the potential protective role of supplementation in mitigating long-term neurodevelopmental outcomes among children exposed to pharmacological agents in utero.

Available evidence indicates that folic acid supplementation has a significant protective effect among pregnant women receiving antiseizure medications. In a prospective population-based cohort study, Bjørk *et al.* (2018) analyzed data from 104,946 children, including a subgroup of 335 children exposed to antiseizure medications in utero. Among exposed children, the absence of periconceptional folic acid supplementation was associated with a markedly increased likelihood of autistic traits: the *aOR* was 5.9 (95% *CI*: 2.2–15.8) at 18 months of age and increased to 7.9 (95% *CI*: 2.5–24.9) at 36 months compared with children whose mothers received folic acid supplementation. This association was observed irrespective of the antiseizure medication regimen, including monotherapy and polytherapy with VPA, lamotrigine, carbamazepine, and other agents. However, the wide *CI*s, particularly at 36 months of age (2.5–24.9), should be noted. Their considerable width indicates limited precision of the estimate, most likely due to the relatively small number of women with epilepsy who did not take folic acid supplements.

The study also demonstrated an inverse dose–response relationship. Higher maternal plasma folate concentrations and higher supplemental folic acid doses, particularly during the first trimester, were associated with less severe autistic traits in the offspring. The period from 4 weeks before conception through the 12th week of pregnancy was identified as the critical window for supplementation (Bjørk *et al.*, 2018).

An important methodological limitation of the study by Bjørk *et al.* (2018) should be emphasized. The primary outcome was not a clinical diagnosis of ASD but the assessment of autistic traits using parent-reported screening questionnaires, namely the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) and the Social Communication

Questionnaire (SCQ). Although these instruments have high specificity, their positive predictive value varies across populations and study settings. Thus, the study assessed the risk of broader neurodevelopmental difficulties rather than clinically diagnosed ASD alone.

Independent case–control analyses conducted within a large Israeli cohort of 45,300 children, including 572 cases of clinically diagnosed ASD, support a broader protective effect of supplementation with folic acid and multivitamin preparations containing vitamins A, B, C, and D (Levine *et al.*, 2018). The investigators found that maternal use of folic acid and/or multivitamin supplements before pregnancy was associated with a reduced risk of ASD in the offspring ($RR = 0.39$; 95% CI : 0.30–0.50), with an even stronger association observed for supplementation during pregnancy ($RR = 0.27$; 95% CI : 0.22–0.33). The narrow CI s indicate high precision of the estimates and substantial statistical power. Notably, a reduction in the risk of ASD was also observed among women who had used supplements up to 2 years before pregnancy.

The authors nevertheless advised caution when interpreting these findings, noting that they may reflect the so-called healthy-user bias. Mothers who use vitamin supplements over extended periods may also engage in generally healthier behaviors, which could independently contribute to a lower risk of adverse neurodevelopmental outcomes. An additional limitation of the study by Levine *et al.* (2018) was its reliance on prescription-dispensing records, which do not confirm that the supplements were taken. Moreover, data on maternal blood folate concentrations were unavailable, precluding biological verification of exposure.

Other medications

This section reviews the literature on the potential effects of heterogeneous medication classes, ranging from receptor agonists (including beta-adrenergic, muscarinic, and opioid receptors) and antibiotics to agents used during the perinatal period.

A large Danish case–control study including 5,200 children with ASD and 52,000 controls provided important evidence regarding exposure to β_2 -adrenergic receptor agonists. In utero exposure was associated with a modest increase in the odds of ASD ($aOR = 1.3$; 95% CI : 1.1–1.5) (Gidaya *et al.*, 2016). This association was noted regardless of the trimester of exposure, with OR s ranging from 1.3 to 1.5, and was also present during the preconception period ($OR = 1.3$; 95% CI : 1.0–1.6). The observed association may reflect not only a potential pharmacological effect of the medications, such as placental transfer and disruption of neuronal differentiation, but also factors related to the underlying maternal condition, despite adjustment for this variable.

An even stronger association was reported in an analysis of 34 medication groups conducted within a cohort of

more than 96,000 children enrolled in the Israeli health-care system (Janecka *et al.*, 2018). The study identified a markedly increased risk of ASD following exposure to antagonists of neuronal α -nicotinic acetylcholine receptors ($HR = 12.94$). However, this finding should be interpreted with considerable caution because of the extremely wide CI (1.35–124.25; $p = 0.03$), which indicates substantial imprecision resulting from the small number of exposed cases in this subgroup.

The same analysis identified inverse associations for several medication groups, including acetaminophen, classified as a cannabinoid receptor agonist and fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitor ($HR = 0.72$), as well as muscarinic receptor agonists, such as pilocarpine and bethanechol, and opioid receptor agonists, including morphine, codeine, and tramadol (Janecka *et al.*, 2018). The authors proposed that the lower risk estimates might reflect the alleviation of maternal symptoms, particularly pain and inflammation, which is consistent with the hypothesis that maternal physiological stress contributes to the pathogenesis of ASD. It should be emphasized, however, that although opioids may exert immunomodulatory effects, any potential protective effect of acetaminophen is more likely attributable to its analgesic and antipyretic properties than to a specific anti-inflammatory mechanism.

The association between antibiotic use and ASD remains a subject of methodological debate. In a population-based study of more than 3.6 million children, prenatal antibiotic exposure was initially associated with a statistically significant increase in ASD risk ($HR = 1.14$; 95% CI : 1.11–1.17) (Choi *et al.*, 2024). However, the magnitude of the association was substantially attenuated in the sibling-comparison analysis ($aHR = 1.06$; 95% CI : 1.01–1.12). Similar conclusions emerged from subgroup analyses comparing broad-spectrum antibiotics, including extended-spectrum penicillins, second- to fourth-generation cephalosporins, macrolides, and quinolones, with narrow-spectrum agents, such as β -lactamase-sensitive penicillins, first-generation cephalosporins, and sulfonamides. The observed increase in risk appears to be largely attributable to confounding factors, such as familial or genetic susceptibility to infection, rather than to the direct neurotoxicity of antibiotics (Choi *et al.*, 2024).

Among other anti-infective agents, quinolones have been identified as a potential risk factor (Heilbrun *et al.*, 2015). Importantly, the study also drew attention to the health profile of children with ASD, who were nearly 5 times more likely than controls to require prolonged antibiotic therapy ($OR = 4.9$) and more frequently experienced adverse reactions following vaccination. These findings may indicate a broader chemical or immunological susceptibility in this patient population.

In the broader context of biological susceptibility, a case–control study by Heilbrun *et al.* (2015) suggested the existence of a subgroup of children with ASD characterized by a distinct immunological or chemical sensitivity

profile. Mothers with high scores on the Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEEI), indicating greater chemical intolerance, were approx. 3 times more likely to have a child with ASD ($OR = 3.01$; 95% CI : 1.50–6.02). Moreover, compared with controls, children with ASD were nearly 5 times more likely to have a history of prolonged antibiotic treatment for recurrent infections ($OR = 4.9$; 95% CI : 2.7–8.6). These findings should, however, be interpreted with caution due to the retrospective study design and the potential for recall bias among mothers of children with a diagnosed neurodevelopmental disorder.

Pharmacological interventions during the peripartum period have also been investigated. The co-occurrence of obstetric complications and the administration of labor-inducing agents, such as synthetic oxytocin, or anesthetic agents, such as bupivacaine, has been suggested to increase the risk of ASD, with OR s ranging from 2.3 to 2.8 across cohorts, and indicating a possible synergistic effect (Smallwood *et al.*, 2016). However, the small sample size of this study warrants considerable caution, and the findings should be regarded as preliminary, pending confirmation in larger datasets.

With regard to psychoactive substances, a large cohort study ($n = 178,948$) evaluating prenatal cannabis exposure provided reassuring findings concerning the overall risk of ASD. After adjustment for key potential confounders, including tobacco smoking and socioeconomic status, no association was found between cannabis use during early pregnancy and ASD ($aHR = 1.05$; 95% CI : 0.84–1.32) (Avalos *et al.*, 2024). It should be noted, however, that among women who reported daily cannabis use, the point estimate was elevated ($aHR = 1.55$), although the wide CI (0.85–2.81) precluded definitive conclusions (Avalos *et al.*, 2024).

The final example identified in the literature was the well-established teratogenic effect of thalidomide when used during early pregnancy (Heilbrun *et al.*, 2015). A significant association was also reported for a heterogeneous category of “other medications,” including antihypertensive, anticoagulant, and antidiabetic agents (Costa *et al.*, 2024).

Although statistical associations have been observed for several medication classes, causal inference remains limited by numerous potential confounding factors. The evidence reviewed in this section provides an important basis for further investigation; however, at the current stage of knowledge, these findings should not prompt changes

in established standards of pharmacological care without further scientific validation.

Conclusions

The present synthesis of recent scientific evidence demonstrates that the relationship between prenatal pharmacotherapy and the risk of ASD is complex and heterogeneous. The literature reveals a consistent pattern: the more methodologically rigorous the study, including the adjustment for genetic factors and the use of sibling-comparison designs, the weaker the observed association between medication exposure and ASD. In many cases, inherited susceptibility to neurodevelopmental disorders, rather than the pharmacological effects of the medication itself, may be the primary factor underlying the observed association.

Valproic acid remains the most firmly established pharmacological risk factor. For antidepressants, including SSRIs and tricyclic antidepressants, as well as antipsychotics and benzodiazepines, the associations with ASD observed in population-based studies are substantially attenuated or disappear after accounting for genetic and environmental factors. Importantly, despite widespread media controversy, rigorous analyses involving millions of individuals do not support a causal relationship between prenatal acetaminophen use and ASD. Vitamin supplementation remains an important preventive consideration, with folic acid playing a particularly important protective role and being associated with a lower risk of autistic traits, especially among children prenatally exposed to antiepileptic medications.

It should be emphasized that discontinuing pharmacotherapy is not a risk-free strategy, as untreated maternal psychiatric illness may pose a greater threat to the fetus than the treatment itself. Whenever clinically feasible, medications associated with greater risk, particularly VPA, should be replaced with safer alternatives, and unnecessary polypharmacy should be avoided. Adequate vitamin supplementation and a healthy maternal lifestyle throughout pregnancy are also important components of risk reduction. Ultimately, treatment decisions should be based on an individualized assessment of risks and benefits, accompanied by appropriate monitoring of the neurodevelopment of the offspring and recognition that this issue requires further investigation.

Wprowadzenie

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. *autism spectrum disorder* – ASD) stanowią obecnie jedno z największych wyzwań współczesnej psychiatrii dziecięcej i neurologii rozwojowej. Według klasyfikacji DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) definiuje się je jako heterogenne zaburzenie neurorozwajowe, charakteryzujące się trwałymi deficytami w dwóch kluczowych obszarach: komunikacji społecznej i interakcjach społecznych oraz obecnością ograniczonych, powtarzalnych wzorców zachowań, zainteresowań lub aktywności (American Psychiatric Association, 2013). Według szacunków w 2021 r. na świecie żyło około 61,8 mln osób w spektrum autyzmu (z przedziałem niepewności od 52,1 do 72,7 mln). Oznacza to, że jedna na 127 osób w populacji globalnej jest osobą ze spektrum autyzmu. Standaryzowany względem wieku współczynnik chorobowości wyniósł 788,3 na 100 000 osób.

Badanie wykazało wyraźne różnice w występowaniu zaburzenia w zależności od płci – współczynnik ten był znacząco wyższy u mężczyzn (1064,7 na 100 000) niż u kobiet (508,1 na 100 000), co daje globalny stosunek płci wynoszący około 2,1:1 (Global Burden of Disease Study 2021 Autism Spectrum Collaborators, 2025). Kluczową rolę w etiologii odgrywa interakcja między predyspozycjami genetycznymi a czynnikami środowiskowymi, obejmującymi m.in. zaawansowany wiek rodziców, ekspozycję na toksyny, stan zapalny czy niedobory żywieniowe. Szczególne znaczenie przypisuje się farmakoterapii w okresie prenatalnym. Dowody naukowe najsilniej wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia ASD u potomstwa matek przyjmujących kwas walproinowy, który może zakłócać migrację neuronów i epigenetyczną regulację neurorozwoju.

Równolegle debatuje się nad wpływem selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI), które, przenikając przez barierę łożyskową, mogą oddziaływać na rozwijający się mózg płodu, co w kontekście powszechnego stosowania leków w ciąży czyni analizę bezpieczeństwa farmakologicznego priorytetowym obszarem w badaniach nad środowiskowymi przyczynami autyzmu (Bölte *et al.*, 2019).

Mimo licznych badań wyniki dotyczące poszczególnych grup leków pozostają niejednoznaczne. Niniejsza praca systematyzuje obecny stan wiedzy, omawiając kolejno leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne, przeciwbólowe oraz inne grupy farmaceutyków, ze szczególnym uwzględnieniem metodologicznych aspektów analizowanych badań. Skupiono się również na weryfikacji wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii okresu prenatalnego poprzez analizę najnowszych doniesień literaturowych o wysokiej wadze merytorycznej. Pozwoli to na głębszą ocenę tego wieloaspektowego zagadnienia i wykazanie, że utrzymujące się spory wynikają częściej z metodologicznych ograniczeń badań populacyjnych oraz niedostatecznego monitorowania użycia leków aniżeli z rzeczywistych dowodów na ich neurotoksyczność.

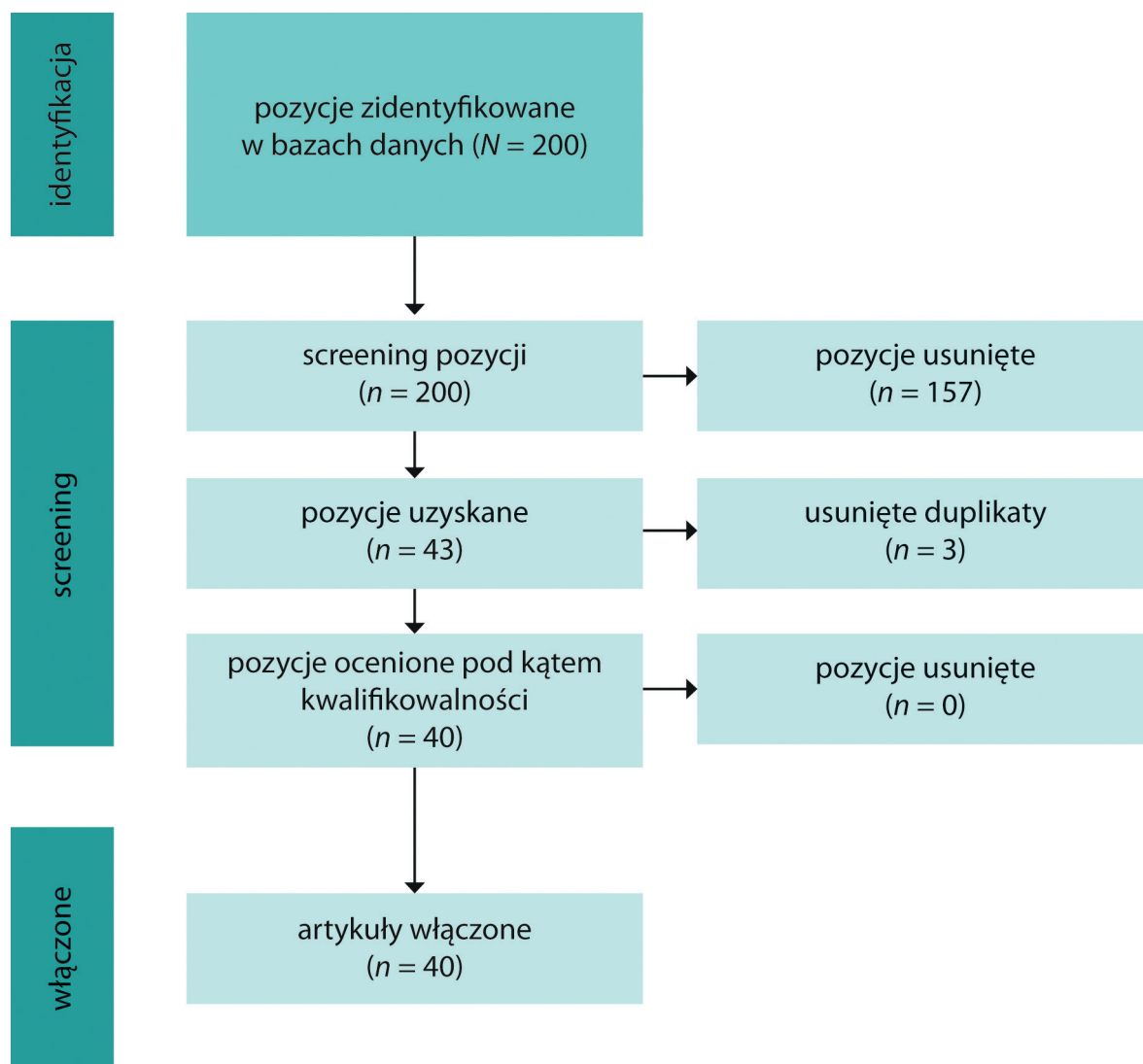
Metodologia

W celu syntezy dostępnych dowodów przeszukano bazy PubMed® i Google Scholar, wykorzystując słowa kluczowe: „drugs pregnancy autism”, „prenatal medication ASD” oraz „acetaminophen ASD”, a uzyskane wyniki posortowano według trafności. Kryteria włączenia obejmowały: publikację w latach 2008–2025, język angielski, oryginalne badania z udziałem ludzi oraz bezpośredni związek z tematem. Priorytetowo traktowano duże badania kohortowe, metaanalizy i systematyczne przeglądy literatury dostarczające pełnych danych statystycznych (istotność statystyczna, ilorazy szans, współczynniki ryzyka wraz z 95-procentowym przedziałem ufności). Jako standard referencyjny przyjęto kryteria diagnostyczne DSM-5, wykluczając badania niespełniające tych kryteriów, opisy przypadków oraz badania na modelach zwierzęcych. Z 200 zidentyfikowanych rekordów do ostatecznej analizy włączono 40 prac (ryc. 1). Zestawienie kluczowych ustaleń dla poszczególnych grup leków zaprezentowano w tabeli 1.

Leki przeciwpadaczkowe

Postępowanie farmakologiczne u ciężarnych z padaczką wymaga wyważenia między korzyściami wynikającymi z kontroli napadów a potencjalnym ryzykiem teratogenym stosowanych leków przeciwpadaczkowych. Analiza badań kohortowych i populacyjnych wskazuje na istotne zróżnicowanie profilu bezpieczeństwa leków w kontekście ryzyka wystąpienia ASD.

Dostępne dane literaturowe prawie jednoznacznie wskazują na kwas walproinowy (ang. *valproic acid* – VPA) jako substancję o najwyższym potencjale neurotoksycznym. Wieloośrodkowe, populacyjne badanie kohortowe przeprowadzone w Danii ($N = 655\,615$ dzieci) wykazało, że prenatalna ekspozycja na VPA wiąże się ze znacznym wzrostem ryzyka ASD (aHR [ang. *adjusted hazard ratio*; skorygowany współczynnik ryzyka] = 2,9; 95% CI [ang. *confidence interval*; przedział ufności]: 1,7–4,9), co oznacza niemal trzykrotny wzrost ryzyka względem populacji nieeksponowanej (Christensen *et al.*, 2013). Wyniki te znajdują potwierdzenie w badaniu skandynawskim SCAN-AED ($N = 4\,494\,926$), gdzie aHR dla monoterapii VPA wyniósł 2,4 (95% CI : 2,1–2,7) (Bjørk *et al.*, 2022), oraz w badaniu Wiggs *et al.* (2020) ($aHR = 2,30$; 95% CI : 2,03–2,61). Ryzyko to wykazuje wyraźną zależność od dawki – przyjmowanie VPA w wyższych dawkach (np. ≥ 750 mg/dobę wg Bjørk *et al.*, 2022) wiąże się z dalszym wzrostem wskaźników ryzyka. Bezwzględne ryzyko wystąpienia ASD u dzieci eksponowanych na VPA jest znacząco większe niż w populacji ogólnej i wynosi 4,42% w badaniu duńskim (Christensen *et al.*, 2013), a w mniejszych badaniach prospektywnych ($N = 238$) sięga nawet 6,3% (Bromley *et al.*, 2008). W badaniu oceniającym fenotyp kliniczny ($N = 257$) z wykorzystaniem skali CARS (Childhood Autism Rating



Ryc. 1. Identyfikacja badań poprzez bazy danych i rejestry

Scale) wykazano, że średnia dawka leku była istotnym predyktorem nasilenia cech autystycznych, a w grupie dzieci matek poddanych politerapii z udziałem VPA odsetek dzieci z wynikami wskazującymi na spektrum sięgał aż 46,7% (Wood *et al.*, 2015).

Zgola inne wyniki prezentuje badanie z 2018 r. (Janecka *et al.*, 2018). Choć początkowo zaobserwowano podwyższone ryzyko dla VPA, po pełnym rygorystycznym dostosowaniu modelu (uwzględniającym m.in. liczbę diagnoz matki) asocjacja ta utraciła istotność statystyczną (HR [ang. *hazard ratio*; współczynnik ryzyka] = 3,15; 95% CI : szeroki, $p = 0,09$), co może sugerować rolę czynników genetycznych i środowiskowych związanych z samą chorobą matki.

Równie istotne sygnały ostrzegawcze dotyczą topiramatu. W dużej kohorcie skandynawskiej ($N = 4\,494\,926$) wykazano, że monoterapia tym lekiem wiązała się z 2,8-krotnym wzrostem ryzyka diagnozy ASD ($aHR = 2,8$; 95% CI : 1,9–4,1). Podobnie jak w przypadku VPA efekt

ten był zależny od dawki, z wyraźnym wzrostem ryzyka przy suplementacji ≥ 100 mg/dobę (Björk *et al.*, 2022). Potwierdza to również kolejna analiza (Wiggs *et al.*, 2020), wskazująca na $aHR = 2,26$ (95% CI : 1,57–3,26).

W przeciwieństwie do wyżej wymienionych inne analizowane leki wykazują korzystniejszy profil bezpieczeństwa. W przypadku lamotryginy początkowe obserwacje sugerujące wzrost ryzyka ($HR = 1,62$) po uwzględnieniu czynników zakłócających straciły na znaczeniu ($aHR = 1,0$; 95% CI : 0,9–1,2), nie wykazując negatywnego wpływu na neurorozwoj w monoterapii (Björk *et al.*, 2022; Christensen *et al.*, 2013; Wiggs *et al.*, 2020). Szerokie analizy nie wykazały także spójnego wzrostu ryzyka ASD po ekspozycji na lewetiracetam, okskarbazepinę, gabapentynę, pregabalinę czy fenobarbital (Björk *et al.*, 2022).

Wyniki dotyczące karbamazepiny również są uspokajające. Odnotowane związki z ASD osłabły po korekcie o zmienne zakłócające ($HR = 1,26$; 95% CI : 1,09–1,46), przy czym analiza rodzeństwa obniżyła ten wskaźnik do

Tabela 1. Zestawienie omówionych w artykule badań dotyczących związku między ekspozycją na leki a ryzykiem wystąpienia zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD)

Substancja/rodzaj	Badanie (autor, rok)	Populacja (N)	Główne wyniki (HR/OR z 95% CI)	Wnioski/uwagi
Kwas walproinowy	Christensen <i>et al.</i> (2013); Bjørk <i>et al.</i> (2022)	N > 650 tys.; N > 4 mln	aHR = 2,9 [1,7–4,9] (Christensen) aHR = 2,4 [2,1–2,7] (Bjørk)	Silny związek przyczynowy, zależny od dawki. Najwyższe ryzyko wśród leków.
Topiramet	Bjørk <i>et al.</i> (2022); Wiggs <i>et al.</i> (2020)	N > 4 mln	aHR = 2,8 [1,9–4,1] (populacyjne) aHR = 0,99 (analiza rodzeństwa)	Wzrost ryzyka w badaniach ogólnych, ale zanika w analizie rodzeństwa.
Lamotrygina	Christensen <i>et al.</i> (2013); Wiggs <i>et al.</i> (2020)	różne duże kohorty	aHR ≈ 1,0 [0,9–1,2]	Brak istotnego wzrostu ryzyka. Uznawana za bezpieczniejszą alternatywę.
SSRI/ogólne	Sujan <i>et al.</i> (2017); Hagberg <i>et al.</i> (2018)	N > 1,5 mln (Szwecja); N ≈ 195 tys. (Wielka Brytania)	HR = 2,02 (populacyjne) aHR = 0,83 [0,62–1,13] (analiza rodzeństwa)	Związek zanika po uwzględnieniu czynników genetycznych i środowiskowych (analiza rodzeństwa).
Przeciwpyschotyczne/atypowe	Wang <i>et al.</i> (2021); Straub <i>et al.</i> (2022)	N > 400 tys.; N > 3,4 mln	wHR = 1,06 [0,70–1,60] (Wang) aHR = 1,06 [0,85–1,34] (Straub)	Brak istotnego związku przyczynowego. Ryzyko wynika z choroby matki.
Paracetamol	Ji <i>et al.</i> (2020); Ahlqvist <i>et al.</i> (2024)	N = 996 (biomarkery); N = 2,5 mln (Szwecja)	OR = 2,14–3,62 (biomarkery) HR = 0,98 [0,93–1,04] (analiza rodzeństwa)	Duże badania populacyjne z kontrolą rodzeństwa nie potwierdzają związku przyczynowego.
Benzodiazepiny (w tym leki Z)	Chen <i>et al.</i> (2022); Chan <i>et al.</i> (2023)	N > 1,5 mln; N > 500 tys.	HR ≈ 1,13 (I trymestr) aHR = 0,92 [0,75–1,14] (analiza rodzeństwa)	Obserwowane ryzyko wynika z czynników zakłócających, zanika w analizie wewnątrzrodzinnej.
Brak suplementacji kwasu foliowego	Bjørk <i>et al.</i> (2018)	N = 104 946	aOR = 5,9–7,9 (w grupie z lekami przeciwpadaczkowymi)	Brak osłony folianowej zwiększa ryzyko cech autystycznych przy ekspozycji na leki.
Antybiotyki	Choi <i>et al.</i> (2024)	N > 3,6 mln	HR = 1,14 (populacyjne) aHR = 1,06 (analiza rodzeństwa)	Ryzyko w dużej mierze atenuowane przez czynniki rodzinne (podatność na infekcje).

aHR (ang. *adjusted hazard ratio*) – skorygowany współczynnik ryzyka; aOR (ang. *adjusted odds ratio*) – skorygowany iloraz szans; ASD (ang. *autism spectrum disorder*) – zaburzenia ze spektrum autyzmu; CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności; HR (ang. *hazard ratio*) – współczynnik ryzyka; SSRI (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*) – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; wHR (ang. *weighted hazard ratio*) – ważony współczynnik ryzyka.

poziomu nieistotnego 0,94 (Wiggs *et al.*, 2020). W mniejszych próbach klinicznych nie odnotowano żadnych przypadków autyzmu w grupie ekspozowanej na karbamazepiny (0/55 dzieci) (Bromley *et al.*, 2008).

Jednak w przypadku braku suplementacji kwasem foliowym w ciąży w grupie ekspozowanej na różne leki przeciwpadaczkowe aOR (ang. *adjusted odds ratio*; skorygowany iloraz szans) wzrasta do poziomu 5,9–7,9 relatywnie do wieku dziecka aż do 36. miesiąca życia (Bjørk *et al.*, 2018). Aspekt ten opisano szerzej w rozdziale *Witaminy*.

Rozszerzając analizę o zagadnienie politerapii w schematach niezawierających VPA, zidentyfikowano zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych dla połączeń: lewetiracetam z karbamazepiną (aHR = 5,7; 95% CI: 2,3–14,3) oraz lamotrygina z topiramatem (aHR = 7,4; 95% CI: 2,7–20,3). Jednakże wyniki te obarczone są szerokimi przedziałami ufności ze względu na małą liczebność grup (Bjørk *et al.*, 2022). Nie stwierdzono natomiast podwyższonego ryzyka dla połączenia lewetiracetamu z lamotryginą (aHR = 1,6; 95% CI: 0,8–3,0) (Bjørk *et al.*, 2022). Co istotne,

w politerapiach wykluczających VPA wyniki w CARS nie odbiegały od normy – sugeruje to, że kluczowym determinantem ryzyka jest obecność specyficznej substancji toksycznej, a nie samo łączenie leków (Wood *et al.*, 2015).

Innym, fundamentalnym, aspektem farmakoterapii z użyciem VPA jest jego profil działania zależny od gospodarki witaminowej organizmu. Część autorów sugeruje, że leki takie jak VPA, poprzez wiązanie z receptorem pregnanu X (ang. *pregnane X receptor* – PXR), nasilają katabolizm witaminy D (poprzez regulację enzymu CYP24), prowadząc do przejściowego niedoboru tej witaminy w mózgu płodu. Biorąc pod uwagę neurotroficzną rolę tej witaminy, można stwierdzić, że jej niedobór stanowi środowiskowy czynnik wyzwalający ekspresję fenotypową autyzmu u jednostek genetycznie podatnych (Evatt *et al.*, 2009).

Interpretacja powyższych wyników wymaga uwzględnienia istotnych ograniczeń metodologicznych. Podstawowym problemem w badaniach obserwacyjnych jest błąd systematyczny wynikający ze wskazań medycznych. Cięższa postać padaczki u matki może wiązać się zarówno z koniecznością stosowania

większych dawek lub silniejszych leków (np. VPA), jak i z genetycznym obciążeniem ryzykiem ASD u dziecka. W jednym z badań (Wiggs *et al.*, 2020) zastosowano analizę rodzeństwa (ang. *sibling control analysis*), aby zminimalizować wpływ czynników genetycznych i środowiskowych wspólnych dla rodziny. W tej analizie ryzyko dla VPA uległo znacznemu osłabieniu (aHR spadło z 2,30 do 0,83), a dla topiramatu stało się całkowicie nieistotne ($aHR = 0,99$), co sugeruje, że spora część obserwowanego ryzyka może wynikać z czynników innych niż samo działanie leku. Ponadto badania dotyczące rzadziej stosowanych politerapii (np. z topiramatem) często opierają się na małych podgrupach, co skutkuje szerokimi przedziałami ufności (mała precyzja oszacowania) i ryzykiem błędu losowego.

Podsumowując, dowody naukowe wskazują na istotną hierarchię ryzyka ASD wśród leków przeciwpadaczkowych. Kwas walproinowy pozostaje lekiem o najwyższym udokumentowanym ryzyku, zależnym od dawki i gospodarki witaminowej. Nowe dane sugerują również konieczność zachowania ostrożności w przypadku topiramatu. Lamotrygina i lewetiracetam wydają się bezpieczniejszymi alternatywami w kontekście neurorozwoju. Jednakże wyniki analiz uwzględniających czynniki rodzinne sugerują, że genetyka i ciężkość choroby matki mogą odgrywać rolę równorzędną lub nawet większą niż sama farmakoterapia, co nakazuje indywidualizację decyzji terapeutycznych.

Leki przeciwdepresyjne

Analiza dostępnego piśmiennictwa wskazuje, że choć badania populacyjne sugerują korelację między prenatalną ekspozycją na leki przeciwdepresyjne a ryzykiem zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD), związek ten ulega znacznemu osłabieniu po uwzględnieniu czynników zakłócających, takich jak genetyka i nasilenie choroby matki.

Kluczowe dowody pochodzą z dużych badań rejestrowych wykorzystujących modele porównujące rodzeństwo. W badaniu (Sujan *et al.*, 2017) obejmującym ogromną próbę 1 580 629 szwedzkich dzieci początkowo obserwowany na poziomie populacyjnym wzrost ryzyka ($aHR = 2,02$; 95% *CI*: 1,80–2,26) całkowicie zanikł w analizie wewnątrzrodzinnej ($aHR = 0,83$; 95% *CI*: 0,62–1,13). Przedział ufności w tej ostatniej analizie sugeruje jednak niższą precyzję oszacowania wynikającą z mniejszej liczby par rodzeństwa o zróżnicowanej ekspozycji. Podobną tendencję odnotowano (Hagberg *et al.*, 2018) w badaniu na populacji brytyjskiej ($n = 194\,494$). Choć w analizie kohortowej ryzyko dla SSRI wynosiło 1,68 (95% *CI*: 1,46–1,92), to w analizie rodzeństwa aOR dla depresji leczonej lekami przeciwdepresyjnymi stracił istotność statystyczną ($aOR = 1,53$; 95% *CI*: 0,89–2,62).

Kolejnym istotnym argumentem przeciwko bezpośredniemu działaniu teratogennemu leków jest brak specyficzności związku z okresem ciąży. Wykazano (Sujan *et al.*, 2017), że ekspozycja ojcowska w pierwszym trymestrze

wiązała się z podobnym wzrostem ryzyka ASD ($HR = 1,31$) jak ekspozycja matczyna, co sugeruje rolę wspólnej podatności genetycznej. Ponadto nie stwierdzono podwyższonego ryzyka u dzieci kobiet przyjmujących antydepresanty ze wskazań innych niż depresja (np. ból, migrena), gdzie RR (ang. *risk ratio*) wynosił 0,73 (95% *CI*: 0,41–1,29) (Hagberg *et al.*, 2018). Badanie (Janecka *et al.*, 2018) na populacji izraelskiej ($n = 96\,249$) dostarczyło dalszych dowodów: początkowy słaby związek z lekami wpływającymi na układ serotonergiczny ($HR = 1,26$) został zupełnie zredukowany po skorygowaniu o ogólny stan zdrowia matki (liczbę diagnoz medycznych), osiągając wartość $HR = 1,06$ ($p = 0,73$).

W analizach koncentrujących się na klasach leków oraz czasie ekspozycji wyniki pozostają niejednoznaczne. Wykazano niemal dwukrotny wzrost ryzyka dla dowolnego leku ($aOR = 1,90$), z wyższymi wskaźnikami dla leków nieselektywnych ($aOR = 3,20$) niż dla SSRI ($aOR = 2,03$), przy czym efekt ten dotyczył głównie autyzmu bez niepełnosprawności intelektualnej (Rai *et al.*, 2013, 2017). Z kolei (Boukhris *et al.*, 2016) w badaniu kanadyjskim ($n = 145\,456$) istotne ryzyko odnotowano wyłącznie dla SSRI stosowanych w II i III trymestrze ($aHR = 2,17$) oraz politerapii ($HR = 4,39$), nie wykazując zależności dla monoterapii trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (ang. *tricyclic antidepressants* – TCA) czy inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor* – SNRI) w późnym okresie ciąży (Boukhris *et al.*, 2016). Należy jednak zaznaczyć, że oszacowania te opierały się na bardzo małej liczbie przypadków ekspozycji ($n = 31$ dzieci z ASD wyeksponowanych w II/III trymestrze), co znacząco ogranicza ich wiarygodność.

W ocenie poszczególnych substancji czynnych wstępne dane wskazywały na podwyższone ryzyko dla kломipraminy, wenlafaksyny, citalopramu oraz escitalopramu (Rai *et al.*, 2017; Viktorin *et al.*, 2017). Należy jednak podkreślić, że po zastosowaniu rygorystycznej korekty Bonferroniego–Holma żaden z analizowanych leków nie wykazał związku z ASD (Viktorin *et al.*, 2017). Obserwacja, że wyższe ryzyko wiąże się z lekami o niższym powinowactwie do transporterów serotoniny (ang. *serotonin transporter* – SERT) może wynikać z faktu przepisywania tych preparatów w cięższych lub lekoopornych postaciach depresji (Rai *et al.*, 2017).

Podsumowując, przegląd badań wskazuje, że obserwowany w prostych modelach statystycznych związek między lekami przeciwdepresyjnymi w ciąży a ASD jest najprawdopodobniej wynikiem czynników zakłócających (genetycznych i środowiskowych związanych z samą chorobą matki), a nie bezpośrednim skutkiem działania farmakologicznego. Najsilniejsze metodologicznie analizy wykorzystujące rodzeństwo i ekspozycję ojcowską jako punkt odniesienia nie potwierdzają przyczynowego charakteru tej asocjacji.

Leki przeciwpsychotyczne

Analiza kohortowa (Wang *et al.*, 2021), obejmująca grupę 411 251 par matka–dziecko, wykorzystała zaawansowaną stratyfikację opartą na wskaźniku skłonności do zrównoważenia grup pod względem czynników zakłócających. Ważony współczynnik ryzyka (*wHR*) dla ASD wyniósł 1,06, przy *CI* wynoszącym 0,70–1,60. Przedział ufności obejmujący wartość 1,0 oznacza, że nie można wykluczyć braku wpływu leku, a obserwowany efekt może być dziełem przypadku. Kluczowym elementem badania była analiza rodzeństwa, która pozwala na kontrolę niewyjaśnionych czynników genetycznych i środowiskowych wspólnych dla rodziny. W tym modelu *wHR* wyniósł 0,90 (95% *CI*: 0,40–2,01), co silnie przemawia przeciwko związkowi przyczynowemu. Należy jednak odnotować istotne ograniczenie metodologiczne: w analizie rodzeństwa liczba dzieci z ASD eksponowanych na leki była bardzo mała ($n = 6$), co skutkowało bardzo szerokim przedziałem ufności i ograniczoną precyzją oszacowania. Badanie wykazało natomiast, że to nieleczona choroba psychiczna matki jest istotnym czynnikiem ryzyka – u dzieci matek z zaburzeniami psychicznymi, które nie przyjmowały leków, ryzyko ASD było niemal dwukrotnie wyższe niż w populacji ogólnej (*wHR* = 1,97; 95% *CI*: 1,60–2,43).

Wnioski te korelują z wynikami badań opartych na amerykańskich bazach danych (Straub *et al.*, 2022), które objęły łącznie ponad 3,4 mln ciąż. Choć dane wskazywały na ponad dwukrotny wzrost ryzyka (*HR* = 2,44), po uwzględnieniu czynników zakłócających nie potwierdzono istotnego związku przyczynowo-skutkowego dla całej klasy leków (*aHR* = 1,06; 95% *CI*: 0,85–1,34). Szczegółowa analiza substancji czynnych wykazała niskie ryzyko dla: rysperydonu (*aHR* = 0,62), haloperydolu (*aHR* = 0,98), olanzapiny (*aHR* = 1,00) oraz kwetiapiny (*aHR* = 1,12). Wyjątek stanowił aripiprazol, dla którego oszacowano *HR* na poziomie 1,49 przy *CI*: 0,91–2,47. Ponieważ dolna granica przedziału ufności jest mniejsza od jedności, wynik ten nie jest istotny statystycznie. Autorzy sugerują jednak potrzebę dalszej obserwacji działania tego leku, nie wykluczając, że wynik może być efektem specyficznego profilu pacjentek stosujących ten nowszy lek.

Powyższe obserwacje znajdują również odzwierciedlenie w badaniach populacji nordyckiej obejmujących ponad 4,3 mln urodzeń z Danii, Finlandii, Islandii, Norwegii i Szwecji (Hálfðánarson *et al.*, 2022). Pierwotnie podwyższone *HR* = 2,12 uległo redukcji po pełnej korekcie o diagnozy psychiatryczne matki (*aHR* = 1,12; 95% *CI*: 0,97–1,29). W podziale na grupy farmakologiczne typowe leki przeciwpsychotyczne nie wykazały związku z ASD (*aHR* = 1,06), natomiast dla leków atypowych odnotowano nieznaczny wzrost ryzyka (*aHR* = 1,26). Warto podkreślić, że bezpośrednie porównanie dzieci eksponowanych na leki z grupą kontrolną dzieci matek z tymi samymi diagnozami, lecz nieleczonych w trakcie ciąży, nie wykazało istotnych różnic w częstości występowania autyzmu (*aHR* = 1,28;

95% *CI*: 0,95–1,71). Co więcej, porównanie dzieci matek z diagnozą, ale nieleczonych, do populacji ogólnej wykazało istotny wzrost ryzyka (*aHR* = 1,89; 95% *CI*: 1,54–2,30), co potwierdza decydującą rolę czynników genetycznych.

Podsumowując, badania konsekwentnie wskazują, że obserwowany w danych wzrost ryzyka ma charakter pozorny i wynika głównie z braku odpowiedniej korekty o zmienne zakłócające. W żadnym z nich nie wykazano istotnego statystycznie ryzyka.

Leki przeciwbólowe

Niniejszy rozdział koncentruje się na stratyfikacji ryzyka stosowania leków przeciwbólowych w ciąży, ze szczególnym uwzględnieniem paracetamolu. Szeroka debata publiczna oraz doniesienia medialne, w tym te z września 2025 r. powołujące się na rzekome wytyczne amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA), zaktualizowały pytania o bezpieczeństwo tego leku w kontekście zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD). Weryfikacja tych tez wymaga jednak oparcia się na rygorystycznej analizie dostępnych danych naukowych (Lang, 2025). W ostatnich latach narastają obawy medialne wiążące wczesną ekspozycję na paracetamol z wystąpieniem uszkodzeń neurorozwojowych, w tym spektrum autyzmu u podatnych dzieci. W literaturze przedmiotu wskazuje się, że obecne kontrowersje wokół bezpieczeństwa stosowania paracetamolu są w dużej mierze nieuzasadnione i wynikają z błędnego ukierunkowania dyskursu medycznego oraz publicznego.

Podczas gdy debata koncentruje się głównie na okresie prenatalnym, część dowodów naukowych sugeruje, że to jednak ekspozycja po urodzeniu wiąże się z wyższym ryzykiem uszkodzeń neurorozwojowych (Zhao *et al.*, 2024). W badaniu kohortowym Boston Birth Cohort ($n = 996$) wykazano istotną zależność typu dawka–odpowiedź, wykorzystując biomarkery z osocza pępowinowego jako obiektywną miarę ekspozycji (Ji *et al.*, 2020). Przynależność do drugiego i trzeciego tercyla „obciążenia paracetamolem” wiązała się ze wzrostem ryzyka ASD odpowiednio o 2,14 (*OR* [ang. *odds ratio*; iloraz szans]) oraz 3,62 (*OR*) w porównaniu z grupą o najniższej ekspozycji. Zbieżne wnioski płyną z przeglądu systematycznego (Prada *et al.*, 2025), gdzie większość analizowanych prac (5 z 8) potwierdziła statystycznie istotny wzrost ryzyka, a wcześniejsze metaanalizy oszacowały łączne ryzyko względne na poziomie 1,19. Dodatkowo prospektywne badanie kohortowe (Liew *et al.*, 2016) z udziałem kobiet, z których ponad 50% stosowało paracetamol, wykazało specyficzny wzrost ryzyka dla ASD współwystępującego z objawami hiperkinetycznymi (*HR* = 1,51; 95% *CI*: 1,19–1,92), szczególnie przy ekspozycji trwającej powyżej 20 tygodni lub obejmującej wszystkie trymestry. Nie odnotowano jednak wzrostu ryzyka dla ogółu diagnoz ASD (*HR* = 1,06; 95% *CI*: 0,92–1,24).

Jako potencjalne podłoże biologiczne tych korelacji wskazuje się zaburzenia metaboliczne i stres oksydacyjny.

Wcześniejsze badania ekologiczne w 8 krajach (Bauer i Kriebel, 2013) sugerowały zbieżność czasową ($r = 0,80$) między wzrostem prevalencji ASD a zastąpieniem kwasu acetylosalicylowego paracetamolem w latach 80. XX w. Autorzy postulowali, że paracetamol, metabolizowany przez sulfonację i glukuronidację (szlaki często niewydolne u noworodków i dzieci z autyzmem), może prowadzić do akumulacji toksycznych metabolitów i dysregulacji immunologicznej. Niestety ze względu na konstrukcję badania (błąd ekologiczny) nie mogą one dowodzić przyczynowości. Nowsze analizy kliniczno-kontrolne (Costa *et al.*, 2024) ($n = 1134$) wykazały, że stosowanie leków przeciwbólowych w ciąży wiąże się z ponaddwukrotnym wzrostem ryzyka diagnozy ASD ($OR = 2,26$; 95% CI : 1,29–3,95), choć badanie to, oparte na wywiadach, jest obarczone ryzykiem błędu systematycznego wynikającego z retrospektywnej oceny ekspozycji przez matki.

Mimo powyższych zaawansowane badania populacyjne podważają istnienie związku przyczynowo-skutkowego, wskazując na kluczową rolę czynników genetycznych i środowiskowych. W szwedzkim badaniu kohortowym (Ahlqvist *et al.*, 2024), obejmującym aż 2,5 mln dzieci, początkowo obserwowany niewielki wzrost $HR = 1,05$ (95% CI : 1,02–1,08) zanikł całkowicie w analizie porównawczej dopasowanych par rodzeństwa ($HR = 0,98$; 95% CI : 0,93–1,04). Sugeruje to, że nie lek, a wspólne czynniki rodzinne determinują wystąpienie zaburzeń.

Wielomianowa regresja logistyczna na danych Medicaid ($n = 153\,562$) uwzględniająca czynniki zakłócające nie wykazała związku niesteroidowych leków przeciwzapalnych z ASD, choć odnotowano potencjalny wzrost $OR = 1,26$ (95% CI : 1,10–1,46) niepełnosprawności intelektualnej (Chowdhury *et al.*, 2023). Co istotne, w przypadku kwasu acetylosalicylowego niektóre analizy sugerują wręcz odwrotną korelację ($HR = 0,87$), co może wskazywać na odmienny profil oddziaływania lub specyfikę wskazań medycznych do jego stosowania (Ahlqvist *et al.*, 2024).

Aktualny konsensus międzynarodowy, reprezentowany m.in. przez WHO (World Health Organization, 2025) oraz NHS (National Health Service, 2025), utrzymuje, że brak jest spójnych dowodów na przyczynowy charakter związku między stosowaniem paracetamolu a autyzmem. Dane epidemiologiczne wskazują również, że gwałtowny wzrost diagnoz ASD, np. o blisko 800% w Wielkiej Brytanii w latach 1998–2018 (Russell *et al.*, 2022), jest nieproporcjonalny do relatywnie stabilnego poziomu stosowania paracetamolu, co przemawia za decydującą rolą zmian w kryteriach diagnostycznych i świadomości społecznej, a nie czynników farmakologicznych.

Benzodiazepiny

Leki z grupy benzodiazepin oraz leki Z są stosowane w leczeniu lęku i zaburzeń snu u kobiet ciężarnych. Ich potencjalny wpływ na neurorozwój płodu pozostaje nadal

przedmiotem dyskusji. Dostępne dane sugerują, że obserwowane związki między ekspozycją na te substancje a diagnozą ASD mogą wynikać raczej z czynników genetycznych i środowiskowych, a nie z bezpośredniego działania teratogennego leków.

W badaniu (Chen *et al.*, 2022) populacyjnym przeprowadzonym na Tajwanie przeanalizowano imponującą kohortę ponad 1,5 mln urodzeń, z czego 5,0% dzieci ($n = 76411$) było ekspozowanych na benzodiazepiny w życiu płodowym. Objęto ekspozycję na szerokie spektrum benzodiazepin (m.in. diazepam, lorazepam, alprazolam), gdzie wstępne analizy wykazały nieznaczny wzrost ryzyka wystąpienia ASD u dzieci ekspozowanych prenatalnie. HR dla poszczególnych trymestrów wynosiły odpowiednio: 1,13 (95% CI : 1,05–1,21) dla pierwszego, 1,10 (95% CI : 0,98–1,22) dla drugiego oraz 1,21 (95% CI : 1,00–1,47) dla trzeciego trymestru.

Jednakże po zastosowaniu modelu analizującego rodzeństwo w modelu rodzinnym aHR wyniosły: 0,92 (95% CI : 0,75–1,14) dla pierwszego trymestru, 0,97 (95% CI : 0,71–1,33) dla drugiego i 1,07 (95% CI : 0,53–2,16) dla trzeciego, co wskazuje na brak asocjacji. Wynik ten pozostał niezmienny również w analizie stratyfikowanej uwzględniającej podział na benzodiazepiny krótko i długo działające. Autorzy wskazują również na ograniczenia badania, takie jak oparcie się na danych o wystawionych receptach, co nie jest równoznaczne z faktycznym przyjęciem leku przez pacjentkę.

Zbieżne wyniki uzyskano w kolejnym badaniu (Chan *et al.*, 2023), opartym na danych z Hongkongu, obejmujących ponad 533 tys. par matka–dziecko. W analizie populacyjnej odnotowano wyraźniejszy sygnał niż w badaniu tajwańskim: wHR dla ASD po ekspozycji na leki uspokajające w dowolnym momencie ciąży wyniósł 1,40 (95% CI : 1,13–1,73). Ryzyko to wydawało się szczególnie podwyższone w przypadku ekspozycji w pierwszym trymestrze ($wHR = 1,43$; 95% CI : 1,09–1,89) oraz w podgrupie chłopców ($wHR = 1,45$; 95% CI : 1,16–1,83). Co istotne, związek ten nie był istotny dla leków Z (zopiklon, zolpidem; $wHR = 1,22$; 95% CI : 0,88–1,69).

Podobnie jak w poprzednim badaniu kluczowa analiza z dopasowaniem rodzeństwa zniósła obserwowaną zależność ($wHR = 1,10$; 95% CI : 0,70–1,72), sugerując brak bezpośredniego wpływu farmakoterapii na ryzyko autyzmu. Badacze zastosowali również tak zwaną kontrolę negatywną, czyli porównanie z matkami przyjmującymi leki przed ciążą, ale nie w jej trakcie. Potwierdziła ona, że obserwowane ryzyko wynika prawdopodobnie z czynników związanych z samą matką (np. genetyka, styl życia), a nie z działania farmakologicznego leków. Ograniczeniami badania pozostają niestety brak danych z sektora prywatnego oraz brak informacji o historii medycznej ojców.

Reasumując, oba badania dostarczają spójnych dowodów na to, że obserwowany w prostych analizach populacyjnych związek między prenatalną ekspozycją na benzodiazepiny a ryzykiem ASD jest artefaktem statystycznym, wynikającym z czynników zakłócających. Zastosowanie

zaawansowanych metod kontroli wewnątrzrodzinnej w obu przypadkach doprowadziło do zaniku istotności statystycznej, a przedziały ufności dla oszacowań ryzyka konsekwentnie obejmowały wartość 1,0. Wyniki te sugerują, że nie farmakoterapia, lecz najprawdopodobniej czynniki związane z kondycją psychiczną matki i tłem genetycznym rodziny determinują ryzyko wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych u dziecka.

Witaminy

Prawidłowy stan odżywienia matki w okresie około-koncepcyjnym stanowi jeden z fundamentalnych czynników determinujących neurogenezę płodu. W kontekście farmakoterapii stosowanej w czasie ciąży suplementacja witaminowa, w szczególności kwasem foliowym, przestaje być jedynie elementem profilaktyki wad cewy nerwowej, a staje się kluczowym modyfikatorem ryzyka teratogenego. Poniższa analiza koncentruje się na potencjale protekcyjnym suplementów w niwelowaniu odległych skutków neurorozwojowych u dzieci eksponowanych *in utero* na czynniki farmakologiczne.

Dostępne dowody wskazują na istotny, ochronny wpływ suplementacji kwasem foliowym u kobiet ciężarnych przyjmujących leki przeciwpadaczkowe. W prospektywnym, populacyjnym badaniu kohortowym (Björk *et al.*, 2018) przeanalizowano dane 104 946 dzieci, w tym podgrupę 335 dzieci eksponowanych na leki przeciwpadaczkowe w życiu płodowym. Wykazano, że brak osłony folianowej w grupie eksponowanej wiąże się z wyraźnym wzrostem ryzyka wystąpienia cech autystycznych u potomstwa: *aOR* wyniósł 5,9 (95% *CI*: 2,2–15,8) w 18. miesiącu życia oraz wzrósł do nawet 7,9 (95% *CI*: 2,5–24,9) w 36. miesiącu życia w porównaniu z grupą suplementującą foliany. Efekt ten obserwowano niezależnie od profilu farmakoterapii (monoterapia *vs* politerapia, w tym VPA, lamotrygina, karbamazepina i inne). Należy jednak zwrócić uwagę na szerokie przedziały ufności w tych szacunkach, szczególnie w 36. miesiącu życia (od 2,5 do 24,9). Tak duża rozpiętość wskazuje na mniejszą precyzję oszacowania, co wynika z relatywnie małej liczebności grupy kobiet z padaczką nieprzyjmujących suplementów.

Badanie ujawniło również odwrotną korelację typu dawka--odpowiedź: wyższe stężenie folianów w osoczu matki oraz wyższe dawki suplementacyjne (zwłaszcza w I trymestrze) wiązały się z mniejszym nasileniem cech autystycznych. Za krytyczne okno terapeutyczne uznano okres od 4 tygodni przed poczęciem do 12. tygodnia ciąży (Björk *et al.*, 2018).

Warto podkreślić istotne ograniczenie metodologiczne pracy Björk *et al.* (2018) – punktem końcowym nie była diagnoza kliniczna, lecz ocena cech autystycznych za pomocą kwestionariuszy rodzicielskich (M-CHAT [ang. *Modified Checklist for Autism in Toddlers*; Zmodyfikowany Kwestionariusz Autyzmu w Okresie Poniemowlęcym] oraz

SCQ [ang. *Social Communication Questionnaire*; Kwestionariusz Komunikacji Społecznej]). Narzędzia te mają wysoką specyficzność, ale zmienną pozytywną wartość predykcyjną. Oznacza to, że badanie oceniało ryzyko dysfunkcji neurorozwojowych szerzej niż tylko w kontekście pełnoobjawowego autyzmu.

Niezależne analizy typu *case-control* (Levine *et al.*, 2018) przeprowadzone na dużej kohorcie izraelskiej ($n = 45\,300$), w której zidentyfikowano 572 przypadki klinicznie zdiagnozowanego ASD, potwierdzają szerszy efekt ochronny suplementacji obejmującej kwas foliowy oraz kompleksy multiwitaminowe (wit. A, B, C, D). Badacze wykazali, że stosowanie kwasu foliowego i/lub multiwitamin przed ciążą wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem ASD u potomstwa ($RR = 0,39$; 95% *CI*: 0,30–0,50), a efekt ten był jeszcze silniejszy przy suplementacji w trakcie ciąży ($RR = 0,27$; 95% *CI*: 0,22–0,33). Wąskie przedziały ufności w tym badaniu świadczą o wysokiej precyzji oszacowań i dużej mocy statystycznej próby. Co ciekawe, analiza wykazała redukcję ryzyka nawet w przypadku suplementacji stosowanej na 2 lata przed ciążą.

Autorzy sugerują jednak ostrożność w interpretacji tego wyniku, wskazując, że może on odzwierciedlać tak zwany błąd zdrowego użytkownika – matki przyjmujące witaminy długofalowo mogą prowadzić ogólnie zdrowszy tryb życia, co samo w sobie działa protekcyjnie. Co więcej, ograniczeniem wspomnianego badania (Levine *et al.*, 2018) jest oparcie się na danych o realizacji recept, co nie jest jednoznaczne z faktycznym spożyciem suplementów przez pacjentki. Brak też danych o stężeniu folianów we krwi, co uniemożliwiło weryfikację biologiczną.

Inne leki

Poniższy rozdział stanowi przegląd literatury dotyczący wpływu heterogennych grup leków – od agonistów receptorów (m.in. β -adrenergicznych, muskarynowych, opioidowych), poprzez antybiotyki, aż po środki stosowane w okresie okołoporodowym.

Duże duńskie badanie kliniczno-kontrolne obejmujące 5200 przypadków ASD oraz 52 000 osób z grupy kontrolnej dostarcza istotnych danych na temat wpływu agonistów receptora β_2 -adrenergicznego. Wykazano w nim, że ekspozycja *in utero* wiąże się z umiarkowanym wzrostem ryzyka ASD (*aOR* = 1,3; 95% *CI*: 1,1–1,5) (Gidaya *et al.*, 2016). Zależność ta była obserwowana niezależnie od trymestru ciąży (*OR* wahało się od 1,3 do 1,5), a także w okresie przedkoncepcyjnym (*OR* = 1,3; 95% *CI*: 1,0–1,6). Obserwacja ta sugeruje, że za wyniki może odpowiadać nie tylko samo działanie farmakologiczne leku (przenikanie przez łożysko i zaburzenie różnicowania neuronów), ale również czynniki związane z chorobą podstawową matki, mimo że badacze dokonywali korekty o tę zmienną.

Jeszcze silniejszą asocjację odnotowano w analizie 34 grup leków w kohorcie ponad 96 tys. dzieci z izraelskiego

systemu opieki zdrowotnej (Janecka *et al.*, 2018). W badaniu tym zidentyfikowano duży wzrost ryzyka ASD w przypadku ekspozycji na antagonistów neuronalnego receptora nikotynowego acetylocholinyl alfa ($HR = 12,94$). Należy jednak zachować daleko idącą ostrożność w interpretacji tego wyniku ze względu na niezwykle szeroki przedział ufności (95% CI : 1,35–124,25; $p = 0,03$), co wskazuje na małą precyzję oszacowania, wynikającą z niewielkiej liczby zbadanych przypadków ekspozycji w tej podgrupie. W tej samej analizie (Janecka *et al.*, 2018) zaobserwowano jednak odwrotną korelację dla niektórych grup leków, w tym paracetamolu (jako agonisty receptorów kannabinoidowych / inhibitora FAAH; $HR = 0,72$) oraz agonistów receptorów muskarynowych (np. pilokarpina, betanekhol) oraz opioidowych (np. morfina, kodeina, tramadol). Autorzy postulują, że obniżone ryzyko może wynikać z ogólnego łagodzenia objawów choroby matki (ból i stanu zapalnego), co wpisuje się w hipotezę o roli matczynego stresu fizjologicznego w patogenezie ASD. Należy jednak podkreślić, że o ile opioidy wykazują działanie immunomodulujące, to w przypadku paracetamolu potencjalny efekt ochronny wiąże się prawdopodobnie z działaniem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, a nie stricte przeciwzapalnym.

Związek między stosowaniem antybiotyków a ASD nadal pozostaje przedmiotem debaty metodologicznej. W badaniu populacyjnym obejmującym ponad 3,6 mln dzieci zaobserwowano początkowo istotny statystycznie wzrost ryzyka ASD w przypadku ekspozycji na antybiotyki w okresie prenatalnym ($HR = 1,14$; 95% CI : 1,11–1,17) (Choi *et al.*, 2024). Jednakże zastosowanie analizy rodzeństwa spowodowało osłabienie siły związku ($aHR = 1,06$; 95% CI : 1,01–1,12). Podobne wnioski płyną z analizy podgrup – antybiotyków o szerokim spektrum (m.in. penicyliny o rozszerzonym spektrum, cefalosporyny II–IV generacji, makrolidy, chinolony) w porównaniu z tymi o wąskim spektrum (np. penicyliny wrażliwe na β -laktamazę, cefalosporyny I generacji, sulfonamidy). Obserwowane ryzyko wynika w przeważającej mierze z czynników zakłócających (np. podatności genetycznej na infekcje), a nie z bezpośredniej neurotoksyczności antybiotyków (Choi *et al.*, 2024).

W kontekście innych leków przeciwniektynowych wskazano na chinolony jako potencjalny czynnik ryzyka (Heilbrun *et al.*, 2015). Co istotne, zwrócono uwagę na profil zdrowotny samych dzieci z ASD, które w porównaniu z grupą kontrolną blisko pięciokrotnie częściej wymagały długotrwałej antybiotykoterapii ($OR = 4,9$) i częściej wykazywały niepożądane reakcje poszczepienne, co może wskazywać na ogólną nadwrażliwość chemiczną lub immunologiczną w tej grupie pacjentów.

W kontekście ogólnej wrażliwości organizmu badania kliniczno-kontrolne (Heilbrun *et al.*, 2015) sugerują istnienie podgrupy dzieci z ASD charakteryzującej się specyficznym profilem immunologicznym. Wykazano, że matki z wysokim wskaźnikiem nietolerancji chemicznej (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory – QEESI) trzykrotnie częściej miały dziecko z ASD ($OR = 3,01$; 95% CI : 1,50–6,02).

Co istotne, same dzieci z ASD, w porównaniu z grupą kontrolną, blisko pięciokrotnie częściej wymagały w wywiadzie długotrwałej antybiotykoterapii z powodu nawracających infekcji ($OR = 4,9$; 95% CI : 2,7–8,6). Interpretacja tego wyniku wymaga jednak ostrożności ze względu na retrospektywny charakter badania i ryzyko błędu przypomnienia u matek dzieci z diagnozą neurorozwojową.

Analizie poddano również interwencje farmakologiczne w okresie okołoporodowym. Sugeruje się też, że łączne wystąpienie komplikacji porodowych oraz podanie leków indukujących poród (np. syntetyczna oksytocyna) lub znieczulających (bupiwakaina) zwiększa ryzyko ASD ($OR = 2,3$ – $2,8$ w zależności od kohorty), co wskazuje na efekt synergiczny (Smallwood *et al.*, 2016). Należy jednak podkreślić, że mała liczebność próby w tym badaniu nakazuje traktować te wyniki jako wstępne, wymagające potwierdzenia na większych zbiorach danych.

Odnosnie do substancji psychoaktywnych duże badanie kohortowe ($n = 178\ 948$) oceniające wpływ prenatalnej ekspozycji na konopie indyjskie dostarczyło uspokajających danych w kontekście ogólnego ryzyka. Po skorygowaniu o kluczowe zmienne zakłócające (m.in. palenie tytoniu, status socjoekonomiczny) nie potwierdzono związku między używaniem konopi we wczesnej ciąży a ASD ($aHR = 1,05$; 95% CI : 0,84–1,32) (Avalos *et al.*, 2024). Warto jednak odnotować, że w podgrupie kobiet deklarujących codzienne używanie konopi punktowe oszacowanie ryzyka było podwyższone ($aHR = 1,55$), choć przedział ufności (95% CI : 0,85–2,81) nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków (Avalos *et al.*, 2024).

Ostatnim przykładem znalezionym w literaturze był potwierdzony znany teratogenowy wpływ talidomidu (przyjmowanego we wczesnej ciąży) (Heilbrun *et al.*, 2015). Odnotowano także istotny związek dla heterogennej grupy innych leków (przeciwnadciśnieniowe, przeciwwązkowe, przeciwcukrzycowe) (Costa *et al.*, 2024).

Mimo że zauważono asocjacje statystyczne dla poszczególnych klas farmaceutyków, wnioskowanie o związku przyczynowo-skutkowym jest ograniczone przez liczne czynniki zakłócające. Omówione w tym rozdziale dane stanowią istotny przyczynek badawczy, jednak na obecnym etapie wiedzy nie powinny determinować zmian w standardach postępowania terapeutycznego bez dalszej waldacji naukowej.

Wnioski

Przeprowadzona synteza najnowszych dowodów naukowych ukazuje, że relacja między farmakoterapią prenatalną a ryzykiem wystąpienia zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) jest zjawiskiem złożonym i niejednorodnym. Analiza piśmiennictwa wyraźnie wskazuje na trend: im bardziej rygorystyczna metodologia badania (uwzględnienie czynników genetycznych, analiza rodzeństwa), tym słabszy staje się obserwowany związek między farmakoterapią

a ASD. Sugeruje to, że w wielu przypadkach kluczową rolę odgrywa dziedziczenie podatności na zaburzenia neurozwojowe, a nie samo działanie leku.

Bezsprzecznie najsilniejszym czynnikiem ryzyka pozostaje kwas walproinowy. W odniesieniu do leków przeciwdepresyjnych (SSRI, TCA), przeciwpsychotycznych oraz benzodiazepin korelacje z ASD widoczne w badaniach populacyjnych ulegają znacznemu osłabieniu lub zanikają po uwzględnieniu obciążeń genetycznych i środowiskowych. Co istotne, pomimo kontrowersji medialnych rygorystyczne analizy obejmujące miliony przypadków podważają istnienie związku przyczynowo--skutkowego między stosowaniem paracetamolu a autyzmem. Ważnym elementem profilaktyki pozostaje suplementacja witaminowa – wykazano, że kwas foliowy pełni kluczową rolę ochronną, redukując ryzyko ASD, zwłaszcza w grupach narażonych na działanie leków przeciwpadaczkowych.

Należy podkreślić, że rezygnacja z farmakoterapii nie jest rozwiązaniem wolnym od ryzyka – nieleczona choroba psychiczna matki może stanowić dla płodu większe zagrożenie niż samo leczenie. Rekomenduje się zastępowanie ryzykownych leków (głównie VPA) ich bezpieczniejszymi odpowiednikami oraz unikanie łączenia zbyt wielu farmaceutyków. Bardzo ważna jest też suplementacja witamin oraz sam zdrowy tryb życia matki w ciąży. Ostateczne decyzje terapeutyczne powinny opierać się na indywidualnym bilansie korzyści i ryzyka, przy jednoczesnym monitorowaniu neurorozwoju potomstwa i świadomości, że zagadnienie to wciąż wymaga dalszych badań.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Data availability

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication

Not applicable.

Use of AI and AI-assisted technologies

AI language models were used for English language editing and text polishing.

ORCID iDs

Jakub Białek  <https://orcid.org/0009-0007-3776-9701>
 Alicja Dankowska  <https://orcid.org/0009-0004-3824-7671>
 Małgorzata Zielonka  <https://orcid.org/0009-0006-8833-3257>
 Agnieszka Bajkacz  <https://orcid.org/0000-0002-2027-8216>
 Agnieszka Roszyk  <https://orcid.org/0009-0005-1104-0029>
 Agata Bęben  <https://orcid.org/0009-0003-9102-2570>
 Zuzanna Głowacka  <https://orcid.org/0009-0006-6594-1444>
 Kamil Orczyk  <https://orcid.org/0009-0003-6607-1960>

References

- Ahlqvist VH, Sjöqvist H, Dalman C, Karlsson H, Stephansson O, Johansson S, *et al.* Acetaminophen use during pregnancy and children's risk of autism, ADHD, and intellectual disability. *JAMA* 2024; 331(14): 1205–1214. doi:10.1001/jama.2024.3172
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition*. American Psychiatric Association Publishing. doi:10.1176/appi.books.9780890425596
- Avalos LA, Shenkute M, Alexeeff SE, Oberman M, Croen LA, Davignon M, *et al.* Maternal prenatal cannabis use and child autism spectrum disorder. *JAMA Netw Open* 2024; 7(10): e2440301. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.40301
- Bauer AZ, Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: An ecological link. *Environ Health* 2013; 12(1): 41. doi:10.1186/1476-069X-12-41
- Bjørk M, Riedel B, Spigset O, Veiby G, Kolstad E, Daltveit AK, *et al.* Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero. *JAMA Neurol* 2018; 75(2): 160–168. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3897
- Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, *et al.* Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurol* 2022; 79(7): 672–681. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269
- Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76(7): 1275–1297. doi:10.1007/s00018-018-2988-4
- Boukhris T, Sheehy O, Motttron L, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr* 2016; 170(2): 117–124. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3356
- Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008; 71(23): 1923–1924. doi:10.1212/01.wnl.0000339399.64213.1a
- Chan AYL, Gao L, Howard LM, Simonoff E, Coghill D, Ip P, *et al.* Maternal benzodiazepines and Z-drugs use during pregnancy and adverse birth and neurodevelopmental outcomes in offspring: A population-based cohort study. *Psychother Psychosom* 2023; 92(2): 113–123. doi:10.1159/000529141
- Chen VCH, Wu SI, Lin CF, Lu ML, Chen YL, Stewart R. Association of prenatal exposure to benzodiazepines with development of autism spectrum and attention-deficit/hyperactivity disorders. *JAMA Netw Open* 2022; 5(11): e2243282. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.43282
- Choi A, Lee H, Jeong HE, Lee SY, Kwon JS, Han JY, *et al.* Association between exposure to antibiotics during pregnancy or early infancy and risk of autism spectrum disorder, intellectual disorder, language disorder, and epilepsy in children: Population based cohort study. *BMJ* 2024; 385: e076885. doi:10.1136/bmj-2023-076885
- Chowdhury MAK, Hardin JW, Love BL, Merchant AT, McDermott S. Relationship of nonsteroidal anti-inflammatory drug use during pregnancy with autism spectrum disorder and intellectual disability among offspring. *J Womens Health (Larchmt)* 2023; 32(3): 356–365. doi:10.1089/jwh.2022.0113
- Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309(16): 1696–1703. doi:10.1001/jama.2013.2270
- Costa AA, Almeida MTC, Maia FA, de Rezende LF, Saeger VSA, Oliveira SLN, *et al.* Maternal and paternal licit and illicit drug use, smoking and drinking and autism spectrum disorder. *Cien Saude Colet* 2024; 29(2): e01942023. doi:10.1590/1413-81232024292.01942023
- Evatt ML, DeLong MR, Grant WB, Cannell JJ, Tangpricha V. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2009; 73(12): 997. doi:10.1212/WNL.0b013e3181af0b95
- Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Michael Y, Newschaffer CJ, Mortensen EL. In utero exposure to β -2-adrenergic receptor agonist drugs and risk for autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2016; 137(2): e20151316. doi:10.1542/peds.2015-1316
- Global Burden of Disease Study 2021 Autism Spectrum Collaborators. The global epidemiology and health burden of the autism spectrum: Findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Psychiatry* 2025; 12(2): 111–121. doi:10.1016/S2215-0366(24)00363-8

19. Hagberg KW, Robijn AL, Jick SS. Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring. *Clin Epidemiol* 2018; 10: 1599–1612. doi:10.2147/CLEP.S180618
20. Hálfðánarson Ó, Cohen JM, Karlstad Ø, Cesta CE, Bjørk MH, Håberg SE, *et al.* Antipsychotic use in pregnancy and risk of attention/deficit-hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: A Nordic cohort study. *Evidence Based Ment Health* 2022; 25(2): 54–62. doi:10.1136/ebmental-2021-300311
21. Heilbrun LP, Palmer RF, Jaen CR, Svoboda MD, Perkins J, Miller CS. Maternal chemical and drug intolerances: Potential risk factors for autism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal Am Board Fam Med* 2015; 28(4): 461–470. doi:10.3122/jabfm.2015.04.140192
22. Janecka M, Kodesh A, Levine SZ, Lusskin SI, Viktorin A, Rahman R, *et al.* Association of autism spectrum disorder with prenatal exposure to medication affecting neurotransmitter systems. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(12): 1217–1224. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2728
23. Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, Hou W, Hong X, Wang G, *et al.* Association of cord plasma biomarkers of in utero acetaminophen exposure with risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in childhood. *JAMA Psychiatry* 2020; 77(2): 180–189. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3259
24. Lang K. Trump's claims on Tylenol (paracetamol), vaccines, and autism – what's the truth? *BMJ* 2025; 390: r2025. doi:10.1136/bmj.r2025
25. Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, Smith L, Uher R, Reichenberg A, *et al.* Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(2): 176–184. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4050
26. Liew Z, Ritz B, Virk J, Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res* 2016; 9(9): 951–958. doi:10.1002/aur.1591
27. NHS. Use of paracetamol in pregnancy: No evidence of a link to autism. 2025. <https://northcheshireandmersey.nhs.uk/news/use-of-paracetamol-in-pregnancy-no-evidence-of-a-link-to-autism> (last accessed on 16.01.2026).
28. Prada D, Ritz B, Bauer AZ, Baccarelli AA. Evaluation of the evidence on acetaminophen use and neurodevelopmental disorders using the navigation guide methodology. *Environmental Health* 2025; 24(1): 56. doi:10.1186/s12940-025-01208-0
29. Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: Population based case-control study. *BMJ* 2013; 346: f2059. doi:10.1136/bmj.f2059
30. Rai D, Lee BK, Dalman C, Newschaffer C, Lewis G, Magnusson C. Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: Population based cohort study. *BMJ* 2017; 358: j2811. doi:10.1136/bmj.j2811
31. Russell G, Stapley S, Newlove-Delgado T, Salmon A, White R, Warren F, *et al.* Time trends in autism diagnosis over 20 years: A UK population-based cohort study. *J Child Psychol Psychiatry* 2022; 63(6): 674–682. doi:10.1111/jcpp.13505
32. Smallwood M, Sareen A, Baker E, Hannusch R, Kwessi E, Williams T. Increased risk of autism development in children whose mothers experienced birth complications or received labor and delivery drugs. *ASN Neuro* 2016; 8(4): 1759091416659742. doi:10.1177/1759091416659742
33. Straub L, Hernández-Díaz S, Bateman BT, Wisner KL, Gray KJ, Pennell PB, *et al.* Association of antipsychotic drug exposure in pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders. *JAMA Intern Med* 2022; 182(5): 522–533. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0375
34. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, Quinn PD, Hernández-Díaz S, Almqvist C, *et al.* Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA* 2017; 317(15): 1553–1562. doi:10.1001/jama.2017.3413
35. Viktorin A, Uher R, Reichenberg A, Levine SZ, Sandin S. Autism risk following antidepressant medication during pregnancy. *Psychol Med* 2017; 47(16): 2787–2796. doi:10.1017/S0033291717001301
36. Wang Z, Chan AYL, Coghill D, Ip P, Lau WCY, Simonoff E, *et al.* Association between prenatal exposure to antipsychotics and attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, preterm birth, and small for gestational age. *JAMA Intern Med* 2021; 181(10): 1332–1340. doi:10.1001/jamainternmed.2021.4571
37. Wiggs KK, Rickert ME, Sujan AC, Quinn PD, Larsson H, Lichtenstein P, *et al.* Antiepileptic medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology* 2020; 95(24): e3232–e3240. doi:10.1212/WNL.0000000000010993
38. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, *et al.* Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia* 2015; 56(7): 1047–1055. doi:10.1111/epi.13007
39. World Health Organization. WHO Statement on autism-related issues. 2025. <https://www.who.int/news/item/24-09-2025-who-statement-on-autism-related-issues> (last accessed on 16.01.2026).
40. Zhao L, Jones JP, Anderson LG, Konsoula Z, Nevison CD, Reissner KJ, *et al.* Acetaminophen causes neurodevelopmental injury in susceptible babies and children: No valid rationale for controversy. *Clin Exp Pediatr* 2024; 67(3): 126–139. doi:10.3345/cep.2022.01319

Interdependence between digestive system diseases and mental disorders: The importance of a holistic approach in internal medicine practice

Współzależność chorób układu pokarmowego i zaburzeń psychicznych – znaczenie podejścia holistycznego w praktyce internistycznej

Katarzyna Popielec-Jakubiec^{1,A,D}, Konrad Robert Puchalski^{2,B}, Natalia Radwańska^{1,C},
Bartłomiej Labut^{3,E}, Miraslaw Kabak^{4,B}, Izabela Polakowska^{5,C,F}

¹ Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Poland

² Research and Development Center, Regional Specialist Hospital in Wrocław, Poland

³ H. Klimontowicz Specialist Hospital in Gorlice, Poland

⁴ Faculty of Medicine, Wrocław Medical University, Poland

⁵ Ludwik Rydygier Provincial Polyclinic Hospital in Toruń, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;

D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology, ISSN 1234-8279 (print), eISSN 2449-9315 (online)

Farmakoter Psychiatry Neurol. 2026;42(1):73–88

Address for correspondence

Katarzyna Popielec-Jakubiec

E-mail: zebramax@onet.pl

Funding sources

None declared

Conflict of interest

None declared

Acknowledgements

None declared

Received on December 5, 2025

Reviewed on January 13, 2026

Accepted on February 23, 2026

Published online on September 4, 2024

Cite as

Popielec-Jakubiec K, Puchalski KR, Radwańska N, Labut B, Kabak M, Polakowska I. Interdependence between digestive system diseases and mental disorders: The importance of a holistic approach in internal medicine practice. *Farmakoter Psychiatry Neurol.* 2026;42(1):73–88. doi:10.17219/fpn/218456

DOI

10.17219/fpn/218456

Copyright

Copyright by Author(s)

This is an article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Abstract

The aim of the study was to synthesize the associations between selected gastrointestinal diseases, including irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), gastroesophageal reflux disease, and celiac disease, and the symptoms of anxiety and depression, with a focus on the gut–brain axis.

In February 2025, a narrative review of the PubMed® database covering publications from 2020 to 2025 was performed. Studies addressing neuroendocrine, immune and microbiota-related mechanisms as well as clinical evidence regarding co-occurring gastrointestinal and psychiatric symptoms were included.

Observational studies and reviews consistently report a higher burden of symptoms of anxiety and depression in patients with functional and inflammatory gastrointestinal conditions. Proposed mechanisms include dysbiosis, increased intestinal permeability, low-grade inflammation, hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis activation, altered serotonergic signaling, and vagal afferent pathways. Conversely, chronic stress and mood disorders are associated with the exacerbation of gastrointestinal symptoms, poorer quality of life and reduced treatment adherence.

In internal medicine, parallel assessment and management of gastrointestinal and psychological symptoms are warranted. A biopsychosocial model that includes psychological interventions, lifestyle modification and tailored pharmacotherapy, may improve patient-reported outcomes, although the strength of evidence varies by condition and intervention.

Keywords: gut–brain axis, microbiota, depression, anxiety, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, biopsychosocial model

Streszczenie

Celem pracy jest syntetyczne omówienie zależności pomiędzy wybranymi chorobami układu pokarmowego (m.in. zespołem jelita drażliwego, nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, chorobą refluksową przełyku i celiakią) a objawami lęku i depresji, ze szczególnym uwzględnieniem osi jelito–mózg.

Przeprowadzono narracyjny przegląd piśmiennictwa w bazie PubMed® (luty 2025), obejmujący publikacje z lat 2020–2025. Uwzględniano prace opisujące mechanizmy neuroendokryne, immunologiczne i mikrobiotyczne oraz dane kliniczne dotyczące współwystępowania objawów gastroenterologicznych i psychicznych.

Dane z badań obserwacyjnych i przeglądowych konsekwentnie wskazują na częstsze występowanie objawów lęku i depresji u chorych z zaburzeniami czynnościowymi oraz zapalnymi przewodu pokarmowego. Istotne znaczenie przypisuje się dysbiozie, zwiększonej przepuszczalności bariery jelitowej, przewlekłemu stanowi zapalnemu niskiego stopnia, aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz zmianom w sygnalizacji serotonergicznnej i aferentnej aktywności nerwu błędnego. Jednocześnie przewlekły stres i zaburzenia nastroju są związane z nasileniem dolegliwości jelitowych, gorszą jakością życia i niższą adherencją.

W praktyce internistycznej zasadne jest równoległe rozpoznawanie i leczenie objawów somatycznych oraz psychicznych. Model biopsychospołeczny (w tym interwencje psychologiczne, modyfikacje stylu życia i dobrana farmakoterapia) może poprawiać wyniki zgłaszane przez pacjentów, jednak siła dowodów jest zróżnicowana w zależności od jednostki chorobowej i rodzaju interwencji.

Słowa kluczowe: oś jelito–mózg, mikrobiota, depresja, lęk, zespół jelita drażliwego, choroby zapalne jelit, model biopsychospołeczny

Introduction

In recent years, a growing body of evidence has suggested an association between gastrointestinal function and mental well-being. A key conceptual framework for these observations is the gut–brain axis, defined as the bidirectional communication network linking the enteric and central nervous systems, the neuroendocrine system, including the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, the immune system, and the gut microbiota. Dysregulation within these pathways may co-occur with both gastrointestinal symptoms and psychiatric manifestations, such as anxiety and depressed mood, although the nature and strength of these associations vary depending on the specific disorder and clinical context. Symptoms of anxiety and depression are reported more frequently among patients with irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), gastroesophageal reflux disease, and celiac disease than in the general population. Conversely, chronic stress and mood disorders have been associated with worsening gastrointestinal symptoms through mechanisms that include altered HPA axis activity, modulation of the gut microbiota, and changes in visceral pain perception. From an internist's perspective, it is important to identify co-occurring psychiatric symptoms and to implement a management strategy that addresses both somatic and psychosocial factors.

Objectives

The objective of this narrative review is to: 1) synthesize the evidence on the co-occurrence of selected gastrointestinal disorders, including IBS, IBD, gastroesophageal reflux disease, and celiac disease, with symptoms of anxiety and depression; and 2) discuss the mechanisms of the gut–brain axis most commonly proposed to underlie these associations.

The review addresses the following questions: a) Which neuroendocrine, immunological, and microbiota-related mechanisms are best supported by the available evidence?; b) To what extent are psychological factors, including chronic stress, anxiety, depression, and trauma, associated with the severity of gastrointestinal symptoms?; and c) Which interventions consistent with the biopsychosocial model have demonstrated clinical benefits, such as improved quality of life, reduced symptom severity, and better treatment adherence, in the selected disorders? The authors do not seek to establish causal relationships. Rather, they aim to provide a critical synthesis of evidence from observational, interventional, and review studies and to identify practical implications for internists.

Material and methods

This article is a narrative review of the literature. A literature search was conducted in the PubMed® database in February 2025 and was restricted to articles published from 2020 to 2025. Combinations of relevant keywords were used, including “gut–brain axis”, “microbiota”, “irritable bowel syndrome”, “inflammatory bowel disease”, “gastroesophageal reflux”, “celiac disease”, “anxiety”, “depression”, “stress”, and “HPA axis”.

English-language publications involving adult populations were considered eligible if they addressed: 1) the co-occurrence of gastrointestinal disorders and psychiatric symptoms; 2) neuroendocrine, immunological, or microbiota-related mechanisms of the gut–brain axis; or 3) clinical interventions consistent with a biopsychosocial approach, including pharmacotherapy, psychotherapy, lifestyle modification, and microbiota-targeted interventions.

Publications for which the full text was not available, conference abstracts, studies conducted exclusively

Table 1. Summary of data on the prevalence of anxiety and depressive symptoms in gastrointestinal diseases and the major pathophysiological mechanisms linking these conditions

Gastrointestinal disease	Prevalence of anxiety and depressive symptoms	Main pathophysiological mechanisms
Irritable bowel syndrome	• anxiety symptoms: 39.1% • depressive symptoms: 28.8%	• Hyperactivity of the HPA axis leads to increased secretion of the corticotropin-releasing hormone, thereby disrupting intestinal function. • Amygdala hyperactivity and chronic stress disrupt intestinal regulation. • Gut dysbiosis may promote inflammation, increase intestinal permeability, and alter immune function, potentially contributing to anxiety disorders. Alterations in the gut microbiota may lead to the production of lower amounts of serotonin, which is required by the body for mood regulation. • The co-occurrence of irritable bowel syndrome and psychiatric disorders also originates from the anatomy of brain structures and genetic factors.
Inflammatory bowel disease	• anxiety symptoms: 32.1% • depressive symptoms: 25.2%	• Increased intestinal epithelial permeability enhances the translocation of bacterial components into the bloodstream and consequently promotes neuroinflammation in glial cells. • Abnormal bacterial flora alter tryptophan metabolism, including its diversion toward the kynurenine pathway, and produce toxins that affect serotonergic and GABAergic pathways and synaptic plasticity. • Deficiencies in folic acid, B vitamins, vitamin D, iron, and omega-3 fatty acids, caused by chronic inflammation, elimination diets, and diarrhea, may limit the synthesis of the relevant neurotransmitters and consequently impair brain function.
Gastroesophageal reflux disease	• anxiety symptoms: 34.4% • depressive symptoms: 24.2%	• Reflux causing nocturnal awakenings activates the autonomic nervous system and the HPA axis, thereby increasing sympathetic activity and altering cortisol secretion. • Hypercortisolemia also results from chronic stress and pain, which contribute to the development of depressive and anxiety disorders, among others. • These disorders share, in part, common genetic susceptibility factors.
Celiac disease	• anxiety symptoms: 3.7% • depressive symptoms: 3.5%	• Celiac disease has an autoimmune etiology, which also results in cross-reactions with nervous tissue. • Impaired nutrient absorption contributes to neurotransmitter deficiencies.

GABA – gamma-aminobutyric acid; HPA – hypothalamic–pituitary–adrenal.

in pediatric populations, and articles that did not address the relationship between gastrointestinal symptoms and mental health were excluded from the review.

Given the narrative nature of the review, no formal assessment of the risk of bias or meta-analysis was performed. Nevertheless, when presenting the findings, an effort was made to distinguish evidence derived from interventional studies, including randomized clinical trials, from observational data and conclusions derived from review articles.

The key prevalence estimates and proposed pathophysiological mechanisms are summarized in Table 1.

Literature review

Gut–brain axis and mechanisms of bidirectional interaction

The gut–brain axis is a complex, bidirectional communication system linking the central nervous system with the gastrointestinal tract (Socała *et al.*, 2021; Verma *et al.*, 2024; Wadan *et al.*, 2025). It comprises the enteric nervous system, the vagus nerve and sympathetic nerve fibers, the neuroendocrine system, including the HPA axis, the immune system, and the gut microbiota. Signals originating in the gastrointestinal tract reach the brain through neural pathways as well as via hormones and immune mediators. Conversely, the brain regulates gastrointestinal motility, secretion, and intestinal barrier permeability.

The gut microbiota also plays a key role in this communication network (Rutsch *et al.*, 2020; Verma *et al.*, 2024). Gut bacteria produce short-chain fatty acids, tryptophan metabolites, and other bioactive compounds that interact with epithelial cells, neurons, and immune cells. These substances influence the regulation of serotonin and other neurotransmitters as well as modulate the HPA axis response, thereby shaping the organism’s overall response to stress. Alterations in the composition and diversity of the gut microbiota, collectively referred to as dysbiosis, may increase susceptibility to gastrointestinal disorders and contribute to a higher risk of depressive and anxiety symptoms (Reyes-Martínez *et al.*, 2023; Tan, 2023; Yuan *et al.*, 2021).

The potential effects of microbiota-derived metabolites on the gut–brain axis can be understood as the combined activity of several pathways: 1) interactions with intestinal epithelial and enteroendocrine cells, for example through receptors for short-chain fatty acids, thereby altering the secretion of gut hormones and the availability of tryptophan for the serotonergic pathway; 2) modulation of vagal afferent signaling and enteric nervous system activity, which may influence the processing of visceral stimuli and pain perception; 3) regulation of the mucosal immune response, including cytokine profiles, and of intestinal barrier integrity, potentially contributing to systemic low-grade inflammation; and 4) indirect modulation of the HPA axis, reflected, among other effects, in altered stress reactivity and cortisol dynamics. Clinically, these mechanisms may contribute to the co-occurrence

of gastrointestinal symptoms, such as diarrhea, constipation, abdominal pain, and bloating, with psychiatric symptoms, including anxiety, depressed mood, and insomnia. However, in many areas, the evidence remains largely correlational.

Neuroimmune mechanisms constitute an important component of the gut–brain axis (Reyes-Martínez *et al.*, 2023; Yuan *et al.*, 2021). Immune cells located within the intestinal mucosa respond to bacterial antigens by producing pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. These mediators may exert both local and systemic effects. Increased intestinal barrier permeability facilitates the translocation of bacterial components into the bloodstream, potentially promoting low-grade systemic inflammation and affecting the function of the central nervous system (Rutsch *et al.*, 2020; Yuan *et al.*, 2021). Cytokines, stress hormones, and inflammatory mediators may influence synaptic transmission and neuroplasticity, thereby contributing to psychiatric symptoms. The interplay among neuronal, microbial, and immunological mechanisms may therefore allow gastrointestinal disturbances to manifest as psychiatric symptoms. Conversely, chronic stress and mood disorders may exacerbate gastrointestinal complaints. The gastrointestinal tract should thus be regarded as an active component of the broader neuroimmune and neuroendocrine network rather than solely as a digestive organ. Accordingly, the gut–brain axis provides an important conceptual framework linking gastrointestinal disorders with mental health problems (Socala *et al.*, 2021; Tan, 2023; Verma *et al.*, 2024).

Gastrointestinal disorders associated with psychiatric symptoms

The association between gastrointestinal disorders and mental health problems has been extensively documented in numerous clinical studies and literature reviews (Barberio *et al.*, 2021; Staudacher *et al.*, 2023). Particularly strong associations have been reported for IBS, IBD, gastroesophageal reflux disease, and celiac disease (Eijsbouts *et al.*, 2021; He *et al.*, 2022; Moawad *et al.*, 2024). Across these patient groups, depressive and anxiety symptoms, sleep disturbances, and impaired quality of life are more common than in the general population (Alwhaibi, 2023; Barberio *et al.*, 2021; Belpinar *et al.*, 2023).

In IBS, anxiety and depressive disorders are among the most common co-occurring psychiatric conditions. Patients frequently exhibit heightened sensitivity to internal bodily sensations, increased anticipatory anxiety regarding the onset of symptoms, and a tendency to catastrophize somatic sensations (Banerjee *et al.*, 2024; Diao *et al.*, 2023; Eijsbouts *et al.*, 2021).

Inflammatory bowel disease, including Crohn's disease and ulcerative colitis, are characterized by chronic inflammation and pain and may require hospitalization and immunosuppressive therapy, all of which may contribute

to the development of depression and anxiety. The presence of these psychiatric symptoms may adversely affect disease control and reduce treatment adherence (Barberio *et al.*, 2021).

In gastroesophageal reflux disease, mechanical factors, visceral hypersensitivity, and emotional factors all play important roles. In some patients, the severity of heartburn and chest pain is more closely associated with stress and anxiety levels than with the objectively measured reflux severity (Alwhaibi, 2023; He *et al.*, 2022).

Celiac disease is correlated not only with gastrointestinal symptoms and malabsorption but also with a higher prevalence of depression, anxiety, irritability, and cognitive difficulties. These manifestations may be explained by chronic inflammation, nutritional deficiencies, and the psychological burden associated with adherence to a gluten-free diet (Belpinar *et al.*, 2023; Moawad *et al.*, 2024).

Shared features of these disorders include the involvement of gut–brain axis mechanisms, such as gut dysbiosis, chronic low-grade inflammation, impaired intestinal barrier integrity, activation of the HPA axis, and alterations in the serotonergic transmission and other neurotransmitter systems. Interactions among these signaling pathways may substantially influence both gastrointestinal and psychiatric symptoms. These associations are bidirectional: gastrointestinal disorders may contribute to the development or worsening of psychiatric symptoms, which, in turn, exacerbate physical complaints, impair disease management, and reduce treatment effectiveness (Staudacher *et al.*, 2023; Verma *et al.*, 2024; Wadan *et al.*, 2025).

Co-occurring psychiatric disorders and their effects on gastrointestinal disease

Psychiatric disorders, including depression, anxiety disorders, chronic stress, and post-traumatic stress disorder (PTSD), frequently coexist with gastrointestinal diseases (Staudacher *et al.*, 2023; Taft *et al.*, 2022) and may substantially influence their onset and clinical course (Nass *et al.*, 2024). In many patients, psychiatric symptoms precede the development of gastrointestinal complaints or exacerbate pre-existing disease (Nass *et al.*, 2024; Peña-Galo *et al.*, 2023). Mood and anxiety disorders are associated with greater pain severity, diarrhea, and constipation, as well as poorer self-rated health and quality of life (Staudacher *et al.*, 2023).

A key mechanism linking psychiatric and gastrointestinal disorders is the chronic activation of the HPA axis and the autonomic nervous system (Kent, 2024; Verma *et al.*, 2024). Persistent activation of these systems may alter gastrointestinal motility, increase intestinal barrier permeability, and modify the composition of the gut microbiota (Verma *et al.*, 2024). Depression and chronic stress are also frequently associated with dysbiosis, chronic low-grade inflammation, and disturbances in neurotransmitter signaling (Verma *et al.*, 2024). These abnormalities may

contribute to visceral hypersensitivity and the persistence of gastrointestinal symptoms (Staudacher *et al.*, 2023).

Patients with a history of trauma or PTSD constitute a particularly important clinical subgroup (Peña-Galo *et al.*, 2023; Taft *et al.*, 2022). Irritable bowel syndrome and other disorders of gut–brain interaction occur more frequently in this population (Kent, 2024; Nass *et al.*, 2024). Traumatic experiences and the associated chronic activation of stress response systems may alter the perception and interpretation of internal bodily signals (He *et al.*, 2022; Kent, 2024). They may also intensify somatic symptoms and complicate the diagnostic process.

In addition, depression, anxiety, and PTSD may affect health-related behaviors, such as dietary habits, physical activity, substance use, and adherence to medical recommendations (Nass *et al.*, 2024). These factors may indirectly influence the course of gastrointestinal disease. Psychiatric disorders should therefore be regarded not only as clinically relevant comorbidities but also as factors that may shape the clinical presentation, treatment response, and prognosis of gastrointestinal disorders.

Importance of a holistic approach, including comprehensive pharmacotherapy

A growing body of evidence suggests that effective management of gastrointestinal disorders co-occurring with psychiatric symptoms requires a holistic approach based on the biopsychosocial model (Bray *et al.*, 2022; Burgell *et al.*, 2024). This strategy involves simultaneous consideration of somatic symptoms, mental health, lifestyle, and social functioning rather than focusing exclusively on a single organ or physiological system.

In this context, collaboration between an internist, a gastroenterologist, and a psychiatrist is essential, with the involvement of a psychologist or psychotherapist when appropriate (Staudacher *et al.*, 2023). Internists are often the first clinicians to identify chronic gastrointestinal complaints and should remain alert to symptoms of depression, anxiety, and chronic stress (Ross *et al.*, 2020). Psychiatrists, in turn, are responsible for the differential diagnosis of psychiatric disorders and the selection of appropriate pharmacotherapy.

Comprehensive pharmacological management includes not only the treatment of the underlying somatic disorder but also the use of psychotropic medications as neuromodulators of the gut–brain axis (Hanna-Jairala and Drossman, 2024). Numerous studies have shown that selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), and other classes of antidepressants may reduce visceral pain, modulate gastrointestinal motility, and alleviate co-occurring symptoms of anxiety and depression (Hanna-Jairala and Drossman, 2024; Papale *et al.*, 2024). In selected patients, the addition of medications targeting anxiety, sleep disturbances, or maladaptive

stress responses may also be considered (Safaei *et al.*, 2024). However, treatment should be individualized, with careful assessment of potential adverse effects. Increasing attention is being given to microbiota-targeted interventions, including dietary modification and probiotic supplementation, which may help restore or maintain homeostasis within the gut–brain axis (Jach *et al.*, 2023; Ross, 2023; Wadan *et al.*, 2025).

Non-pharmacological interventions are a particularly important component of a holistic approach. Psychotherapy, especially cognitive behavioral therapy, mindfulness-based interventions, and stress reduction techniques may reduce heightened sensitivity to internal bodily sensations (Slouha *et al.*, 2023). These approaches can also reduce catastrophic interpretations of symptoms and improve patients' ability to cope with chronic illness (Slouha *et al.*, 2023). Lifestyle modifications, including regular physical activity, appropriate sleep hygiene, reduced use of addictive substances, and implementation of individualized dietary plans, may have beneficial effects on both gastrointestinal function and psychological well-being (Bray *et al.*, 2022; Jach *et al.*, 2023). Evidence suggests that combining pharmacotherapy with psychological interventions and lifestyle modification may produce better and more sustained outcomes than any single treatment modality alone (Bray *et al.*, 2022; Burgell *et al.*, 2024). A holistic, multidisciplinary approach should therefore be regarded as an important component of contemporary internal medicine practice.

For example, systematic reviews have demonstrated that psychological interventions, including cognitive behavioral therapy, can reduce symptom severity and improve quality of life in patients with IBS. Benefits have also been reported for integrated care models in disorders of gut–brain interaction, in which gastroenterological treatment is combined with psychological and dietary interventions.

In IBD, the findings from interventional studies are less consistent. Improvements are more commonly observed in quality of life and psychological outcomes than in sustained control of inflammatory activity. However, targeted psychotropic pharmacotherapy has also been investigated as part of the management strategy in selected patient groups, such as individuals in clinical remission who continue to experience IBS-like symptoms.

Challenges and barriers to implementing a holistic model of patient care

The implementation of a comprehensive model of care poses numerous systemic, organizational, and educational challenges (Bray *et al.*, 2022; Burgell *et al.*, 2024). The provision of somatic and mental healthcare remains highly fragmented. Patients are often treated by multiple specialists, and the absence of a coordinated treatment plan may hinder continuity and integration of care (Burgell *et al.*, 2024).

Although psychological interventions have demonstrated clinical efficacy, they are rarely incorporated as a standard component of gastroenterological care (Keefer *et al.*, 2018). Financial and organizational constraints represent additional major barriers. Establishing interdisciplinary teams requires additional personnel, infrastructure, and dedicated funding (Bray *et al.*, 2022). Moreover, reimbursement systems generally do not recognize psychological services as an integral component of the treatment of somatic disorders (Burgell *et al.*, 2024). Clinical implementation is further complicated by workforce shortages, particularly the limited availability of psychologists and psychiatrists with expertise in psychogastroenterology (Keefer *et al.*, 2018; Staudacher *et al.*, 2023). Time constraints during routine internal medicine visits often preclude a thorough assessment of psychological symptoms and adequate patient education. Additional logistical barriers arise from the need to arrange separate psychological or dietary consultations, which may be particularly difficult for patients living far from specialized medical centers (Bray *et al.*, 2022). The lack of standardized care pathways and integrated medical records, with separate systems frequently used for somatic and psychiatric care, further impedes information sharing and the coordination of treatment (Craven and Thakur, 2024).

Recommended strategies include the gradual development of interdisciplinary teams comprising an internist or gastroenterologist, a psychiatrist or psychologist, a dietitian, and a nurse. The expansion of integrated care models through pilot programs and the broader use of telemedicine for mental health and dietary consultations should also be considered. In addition, training in psychogastroenterology should be incorporated into medical specialty curricula and continuing education programs for internal medicine physicians (Bray *et al.*, 2022; Keefer *et al.*, 2018).

Another key step is the implementation of integrated electronic health records and the routine use of brief screening tools for depression and anxiety in internal medicine practice. These measures may facilitate the earlier identification of patients requiring additional support, promote more comprehensive and coordinated interventions, and improve the overall organization of care (Bray *et al.*, 2022; Craven and Thakur, 2024).

Lack of integration between psychiatry and gastroenterology

The separation of physical and mental health care represents a major clinical challenge. In routine gastroenterology practice, evidence-based psychological interventions are not consistently integrated into treatment plans, despite evidence supporting their effectiveness (Bray *et al.*, 2022; Keefer *et al.*, 2018). The care of patients with gastrointestinal disorders generally focuses on alleviating physical symptoms through specialist management,

primarily by gastroenterologists, whereas mental health support is often regarded as a separate area of care (Burgell *et al.*, 2024). This fragmented model may result in poor continuity and coordination of care. Patients may receive simultaneous treatment from several clinicians without a unified therapeutic strategy. Although multidisciplinary approaches combining pharmacotherapy with behavioral interventions are widely recognized as beneficial, they remain infrequently implemented in routine clinical practice (Bray *et al.*, 2022). Consequently, psychosocial interventions are rarely incorporated into everyday gastroenterological care, limiting the potential benefits of a comprehensive, holistic treatment approach (Burgell *et al.*, 2024).

Funding constraints and systemic gaps

System-level factors, including the organizational structure of healthcare services and limitations in funding, represent major barriers to the implementation of integrated care (Bray *et al.*, 2022). Establishing interdisciplinary teams that provide access to internists, gastroenterologists, psychologists, psychiatrists, dietitians, and physical therapists requires appropriate infrastructure and additional financial investment.

Research indicates that multidisciplinary treatment programs remain inaccessible to many patients with gastrointestinal disorders, largely because of the costs associated with implementing this model of care (Bray *et al.*, 2022). Healthcare reimbursement and payment systems generally do not provide adequate coverage for psychological care delivered as part of internal medicine consultation, making healthcare institutions less likely to offer integrated services (Burgell *et al.*, 2024).

Clear system-level incentives, such as dedicated funding mechanisms and pilot programs supporting the integration of somatic and mental healthcare, are also lacking. Consequently, holistic care models continue to be implemented only in selected institutions rather than serving as a standard component of healthcare delivery (Bray *et al.*, 2022).

Workforce shortages and training gaps

Another major barrier is the limited number of professionals with expertise spanning both gastroenterology and mental health. The literature highlights a shortage of clinical psychologists specializing in gastrointestinal disorders and other clinicians trained in psychogastroenterology (Bray *et al.*, 2022). Most internists and gastroenterologists receive insufficient training during conventional medical education to identify psychiatric symptoms in patients with somatic disorders or to provide basic support in this area.

Collaboration with a psychiatrist or psychologist is often perceived as an additional burden or as falling outside

the scope of an internist's responsibilities. However, experts emphasize that gastroenterologists play a central role in facilitating integrated psychological care. The treating physician should initiate discussions about psychological factors and appropriately refer patients for gut-directed psychological therapies as part of routine clinical care (Keefer *et al.*, 2018; Staudacher *et al.*, 2023). At present, the limited availability of relevant training programs for internists and gastroenterologists represents a substantial barrier to the implementation of holistic care models.

Organizational challenges, time constraints, and healthcare system burden

The implementation of integrated care may be hindered by time-related and logistical constraints inherent in internal medicine practice. Consultations with internists or gastroenterologists are typically brief, which often limits opportunities to address psychological factors or educate patients about the effects of stress and emotions on their symptoms. Introducing additional forms of support, such as psychotherapy sessions, stress management programs, and dietary consultations, requires coordination among multiple specialists and greater time commitments from both patients and healthcare professionals (Bray *et al.*, 2022).

Preliminary studies of multidisciplinary care programs have shown that some patients discontinue their participation due to the time required for travel and multiple appointments. In Poland, the limited number of specialized centers may make regular access to comprehensive care particularly difficult for patients living in smaller towns or rural areas. High patient volumes and time pressures also limit the ability of internists to serve as coordinators of holistic care. Consequently, even when healthcare professionals are willing to adopt an interdisciplinary approach, its implementation may remain highly challenging (Bray *et al.*, 2022; Burgell *et al.*, 2024).

Lack of standardized guidelines and information integration

From an organizational perspective, one of the principal barriers is the limited availability of formal standards and guidelines for the comprehensive care of patients with co-occurring somatic and psychiatric disorders. Although expert recommendations and review studies describe best practices, scientific and professional societies have yet to establish a consistent care pathway specifically intended for internal medicine physicians.

Another important issue is the lack of integration between medical records. Information concerning a patient's mental health is often documented separately from records concerning other health conditions, which impedes effective information sharing among healthcare professionals.

The integration of electronic health records, with appropriate safeguards for sensitive data, could provide a more comprehensive overview of the patient's health and facilitate treatment tailored to their diverse clinical needs. However, most healthcare systems currently lack this level of interoperability (Craven and Thakur, 2024).

Recommendations and examples of system-level solutions

Despite the existing barriers, international experience provides useful models that may support more effective implementation of comprehensive healthcare. Selected recommendations concerning healthcare organization and system-level solutions are presented below.

The development of interdisciplinary care teams is of utmost importance. The traditional model in which a patient is managed by a single specialist should be replaced with a more collaborative approach. Teams comprising a gastroenterologist, a psychiatrist or a psychologist, a dietitian, a nurse, and other relevant professionals are better positioned to comprehensively address the diverse needs of patients. Studies, including randomized controlled trials, indicate that integrated multidisciplinary care may improve the control of gastrointestinal symptoms, enhance psychological well-being and quality of life, and reduce healthcare costs compared with conventional care (Bray *et al.*, 2022).

Interdisciplinary teams may operate in academic institutions and specialized gastrointestinal care centers. More streamlined models may also be implemented in outpatient specialty clinics, where an internist or gastroenterologist collaborates closely with psychologists and other healthcare professionals. A key component of this approach is effective coordination by designating a specific professional, such as the treating physician or a case manager, who is responsible for maintaining a coherent treatment plan and facilitating communication among team members.

The implementation of publicly funded pilot programs for integrated care is recommended. Such programs would allow healthcare institutions to develop the necessary organizational structures without bearing the full cost of implementation. Insurance and reimbursement systems should also cover psychological services provided as part of the treatment of somatic disorders, such as behavioral therapy incorporated into gastroenterological care (Bray *et al.*, 2022; Burgell *et al.*, 2024).

Accreditation standards should also be developed to encourage hospitals and healthcare centers to integrate these services. For example, access to psychological support could be established as a recommended component of care for patients with chronic diseases. More broadly, national mental health strategies should address the psychological needs of individuals with somatic disorders. Finally, modern technologies, including telemedicine and digital health

solutions, may offer a promising means of overcoming logistical barriers. Psychological and dietary consultations can be delivered remotely, substantially reducing time-, travel-, and mobility-related burdens for patients. Preliminary evidence suggests that the expansion of telemedicine following the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic improved access to therapy for many individuals who previously needed to travel for care. Healthcare systems should therefore recognize and reimburse telehealth services as an integral component of comprehensive care (Bray *et al.*, 2022).

Training programs integrating gastroenterology with psychiatry and psychology should be expanded. Such programs should cover the identification of psychiatric disorders in patients presenting with somatic complaints, the principles of effective communication with individuals experiencing psychosomatic symptoms, and strategies for interdisciplinary collaboration. Clinical psychologists should likewise receive training in gastrointestinal disorders and disorders of gut–brain interaction (Burgell *et al.*, 2024). In clinical practice, every gastroenterologist and internist should be able to initiate basic psychosocial interventions. For example, a brief educational intervention may help reduce a patient's anxiety. Simple motivational techniques should also be used to support dietary and lifestyle changes. A key component of this strategy is the effective referral of patients to specialized interventions, including psychotherapy, stress-management training, and support groups (Keefer *et al.*, 2018; Staudacher *et al.*, 2023).

The integration of medical records and health data is essential to the improvement of holistic care. This requires interoperable information systems and standardized documentation practices. Electronic health records should consolidate all relevant patient information in a single system. They should include physical health data, such as laboratory and diagnostic test results, internal medicine diagnoses, and current medications, as well as mental health information, including psychiatric diagnoses, assessments of psychiatric symptom severity, and treatment recommendations, while maintaining appropriate confidentiality and data protection safeguards.

This approach would provide members of the interdisciplinary team with role-appropriate access to comprehensive patient information, thereby facilitating better coordination of care. Shared data exchange platforms could reduce duplication of services and enable more rapid responses to emerging clinical concerns.

Mental health assessment should also be incorporated into routine documentation in internal medicine clinics. This could be achieved through periodic screening for depression and anxiety using brief validated questionnaires, with the results recorded in the electronic health record. Such an approach may increase clinicians' awareness of patients' mental health needs and enable objective monitoring of the effects of holistic interventions across multiple domains of health (Craven and Thakur, 2024).

Conclusions

The available literature indicates a clinically relevant, bidirectional association between selected gastrointestinal disorders and symptoms of anxiety and depression. This relationship has been particularly well documented in disorders of gut–brain interaction, such as IBS. In organic gastrointestinal diseases, including IBD, the pattern is more heterogeneous and depends on disease activity, symptom severity, and psychosocial factors.

From a mechanistic perspective, the most frequently discussed components of the gut–brain axis include dysbiosis, increased intestinal barrier permeability, chronic low-grade inflammation, activation of the HPA axis, alterations in serotonergic signaling, and changes in vagal afferent activity. However, most of the available evidence is correlational. Conclusions should therefore be formulated cautiously, with a clear distinction between proposed mechanistic hypotheses and findings supported by clinical data.

In internal medicine practice, gastrointestinal complaints and co-occurring psychiatric symptoms should be assessed and treated concurrently. Interventions consistent with the biopsychosocial model, including psychoeducation, psychotherapy, lifestyle modification, dietary interventions, and appropriately selected pharmacotherapy, may improve quality of life, symptom perception, and treatment adherence. However, the strength of the supporting evidence varies according to the specific disorder and the type of intervention.

Priorities for future research include identifying patient subgroups most likely to benefit from particular interventions, validating biomarkers of the gut–brain axis, including inflammatory and neuroendocrine markers and gut microbiota profiles, and evaluating the long-term efficacy and safety of strategies combining somatic and psychosocial interventions.

Wprowadzenie

W ostatnich latach rośnie liczba danych wskazujących na związek pomiędzy funkcjonowaniem przewodu pokarmowego a dobrostanem psychicznym. Istotnym pojęciem porządkującym te obserwacje jest oś jelito–mózg (ang. *gut–brain axis*) rozumiana jako dwukierunkowa komunikacja pomiędzy jelitowym i ośrodkowym układem nerwowym, układem neuroendokrynnym (w tym osią podwzgórze–przysadka–nadnercza), układem odpornościowym oraz mikrobiotą jelitową. Zaburzenia w obrębie tych szlaków mogą współwystępować z dolegliwościami gastroenterologicznymi oraz objawami psychicznymi (np. lękiem i obniżeniem nastroju), przy czym charakter tych korelacji bywa różny w zależności od jednostki chorobowej i kontekstu klinicznego. Z jednej strony u pacjentów z zespołem jelita drażliwego, nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, chorobą refluksową przełyku czy celiakią objawy lęku i depresji są opisywane częściej niż w populacji ogólnej. Natomiast z drugiej przewlekły stres i zaburzenia nastroju są związane z nasileniem objawów jelitowych m.in. poprzez zmiany aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, modulację mikrobioty oraz zmiany percepcji bólu trzewnego. Z perspektywy internisty praktyczne znaczenie ma rozpoznanie współistniejących objawów psychicznych i dobór postępowania obejmującego elementy somatyczne oraz psychospołeczne.

Cel

Praca ma charakter narracyjnego przeglądu piśmiennictwa. Jej celem jest 1. uporządkowanie danych dotyczących współwystępowania wybranych chorób układu pokarmowego (zespół jelita drażliwego, nieswoiste choroby zapalne jelit, choroba refluksowa przełyku, celiakia) z objawami lęku i depresji oraz 2. omówienie mechanizmów osi jelito–mózg, które najczęściej są przywoływane jako podłoże tych zależności.

Dodatkowo artykuł odpowiada na następujące pytania przeglądowe: a) jakie mechanizmy neuroendokrynne, immunologiczne i mikrobiotyczne są najlepiej udokumentowane w dostępnej literaturze, b) w jakim zakresie czynniki psychologiczne (przewlekły stres, lęk, depresja, trauma) są związane z nasileniem objawów gastroenterologicznych oraz c) jakie interwencje zgodne z modelem biopsychospołecznym mają potwierdzone korzyści kliniczne (np. poprawa jakości życia, redukcja nasilenia objawów, poprawa adherencji) w wybranych jednostkach chorobowych. Zamierzeniem autorów nie jest wykazanie zależności przyczynowo-skutkowych, lecz krytyczna synteza danych z badań obserwacyjnych, interwencyjnych i przeglądowych oraz wskazanie implikacji praktycznych dla lekarza internisty.

Materiał i metody

Niniejsza praca ma charakter narracyjnego przeglądu literatury. Przeszukiwanie piśmiennictwa przeprowadzono w bazie PubMed® w lutym 2025 r. z ograniczeniem do lat 2020–2025. Wykorzystano kombinacje słów kluczowych (m.in. „gut–brain axis”, „microbiota”, „irritable bowel syndrome”, „inflammatory bowel disease”, „gastroesophageal reflux”, „celiac disease”, „anxiety”, „depression”, „stress”, „HPA axis”).

Do analizy włączano publikacje w języku angielskim dotyczące osób dorosłych, opisujące: 1. współwystępowanie chorób układu pokarmowego i objawów psychicznych, 2. mechanizmy osi jelito–mózg (neuroendokrynne, immunologiczne i mikrobiotyczne) oraz 3. interwencje kliniczne zgodne z podejściem biopsychospołecznym (farmakoterapia, psychoterapia, modyfikacja stylu życia, interwencje ukierunkowane na mikrobiotę).

Wykluczono doniesienia konferencyjne, prace bez dostępu do pełnego tekstu, artykuły dotyczące wyłącznie populacji pediatrycznej oraz publikacje nieuwzględniające związku między objawami gastroenterologicznymi a zdrowiem psychicznym.

Ze względu na narracyjny charakter przeglądu nie prowadzono formalnej oceny ryzyka błędów systematycznego ani metaanalizy; w opisie wyników starano się jednak rozróżniać dane interwencyjne (np. randomizowane badania kliniczne) od danych obserwacyjnych oraz od wniosków pochodzących z przeglądów.

Najważniejsze dane dotyczące częstości występowania objawów oraz proponowanych mechanizmów patofizjologicznych zestawiono w tabeli 1.

Przegląd piśmiennictwa

Oś jelito–mózg i mechanizmy współzależności

Oś jelito–mózg to skomplikowany, dwukierunkowy system komunikacji między ośrodkowym układem nerwowym a układem pokarmowym (Socała *et al.*, 2021; Verma *et al.*, 2024; Wadan *et al.*, 2025). W skład tego systemu wchodzi: jelitowy układ nerwowy, nerw błędny oraz włókna współczulne, a także układ neuroendokrynnym (obejmujący oś podwzgórze–przysadka–nadnercza), układ odpornościowy oraz mikrobiota jelitowa. Informacje z jelit docierają do mózgu za pośrednictwem neuronów, a także poprzez hormony i mediatory immunologiczne. Z kolei mózg reguluje motorykę jelit, wydzielanie i przepuszczalność bariery jelitowej.

Mikrobiota jelitowa również odgrywa kluczową rolę w tej komunikacji (Rutsch *et al.*, 2020; Verma *et al.*, 2024). Bakterie w jelitach wytwarzają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, metabolity tryptofanu oraz inne substancje, które oddziałują na komórki nabłonka, neurony i komórki układu odpornościowego. Substancje te wpływają na regulację wydzielania serotonininy oraz innych neuroprzekazników, a także modulują

Tabela 1. Zestawienie danych dotyczących częstości występowania objawów lękowych i depresyjnych w chorobach gastroenterologicznych oraz wybrane główne patomechanizmy łączące

Choroba przewodu pokarmowego	Częstość występowania objawów lęku/depresji	Główne mechanizmy patofizjologiczne
Zespół jelita drażliwego	- objawy lękowe: 39,1% - objawy depresyjne: 28,8%	- Nadreaktywność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza powoduje zbyt duże uwalnianie kortykoliberyny, co zaburza czynność jelit. - Hiperaktywność ciała migdałowatego i narażenie na przewlekły stres zaburzą regulację pracy jelit. - Nieprawidłowa flora jelitowa generuje powstawanie stanu zapalnego, zwiększenie przepuszczalności jelit, zaburzenia odporności i wtórnie do tego nasilenie zaburzeń lękowych. Zaburzona mikrobiota produkuje także mniejsze ilości serotoniny potrzebnej organizmowi do prawidłowej regulacji nastroju. - Współwystępowanie zespołu jelita drażliwego z zaburzeniami psychicznymi ma także genetyczną w budowie struktur mózgowych i genetyczną.
Choroby zapalne jelit	- objawy lękowe: 32,1% - objawy depresyjne: 25,2%	- Wzrost przepuszczalności nabłonka jelitowego zwiększa translokację bakterii do krwiobiegu, a co za tym idzie aktywuje neurozapalenie w strukturze komórek gleju. - Nieprawidłowa flora bakteryjna modyfikuje metabolizm tryptofanu, przesuwając go w kierunku szlaku kynureninowego, a także produkcję toksyn, które wpływają na szlaki serotoninergiczne, GABA-ergiczne i plastyczność synaptyczną. - Niedobory kwasu foliowego, witamin z grupy B i D, żelaza, kwasów omega-3 spowodowane przewlekłym zapaleniem, dietą eliminacyjną i biegunkami ograniczają syntezę odpowiednich neuroprzekaźników, a co za tym idzie zaburzą funkcjonowanie mózgu.
Choroba refluksowa przełyku	- objawy lękowe: 34,4% - objawy depresyjne: 24,2%	- Wybudzający w nocy refluks powoduje aktywację autonomicznego układu nerwowego, a także osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, zwiększając tym samym napięcie współczulne i wzmożoną produkcję kortyzolu. - Hiperkortyzolemia wynika także z przewlekłego stresu, bólu, co jest genetyczną m.in. zaburzeń depresyjnych i lękowych. - Choroby te mają częściowo podobną genetykę, ponieważ cechują się wspólną podatnością genetyczną.
Celiakia	- objawy lękowe: 3,7% - objawy depresyjne: 3,5%	- Celiakia ma etiologię autoimmunologiczną, w wyniku czego zachodzą w niej także krzyżowe reakcje z tkanką nerwową. - Upośledzone wchłanianie składników pokarmowych sprzyja niedoborom neuroprzekaźników.

reakcję osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, kształtując tym samym odpowiedź całego organizmu na stres. Zmiany w składzie i różnorodności mikrobioty, określane jako dysbioza, mogą prowadzić do większej podatności na schorzenia przewodu pokarmowego oraz zwiększać ryzyko wystąpienia objawów depresyjnych i lękowych (Reyes-Martínez *et al.*, 2023; Tan, 2023; Yuan *et al.*, 2021).

Potencjalny wpływ metabolitów mikrobioty na oś jelito–mózg można rozumieć jako sumę kilku dróg: 1. działanie na komórki nabłonka i enteroendokryne (np. poprzez receptory dla krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych), co zmienia wydzielanie hormonów jelitowych oraz dostępność tryptofanu dla szlaku serotoninergicznego; 2. modulację aktywności aferentnej nerwu błędnego i jelitowego układu nerwowego, co wpływa na przetwarzanie bodźców trzewnych i percepcję bólu; 3. wpływ na odpowiedź immunologiczną błony śluzowej (profil cytokin) oraz integralność bariery jelitowej, co może nasilać uogólniony stan zapalny niskiego stopnia; oraz 4. pośrednie oddziaływanie na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza, widoczne m.in. w zmianach reaktywności na stres i dynamice kortyzolu. W ujęciu klinicznym mechanizmy te mogą sprzyjać współwystępowaniu objawów jelitowych (np. biegunka/zaparcia, ból brzucha, wzdęcia) z objawami psychicznymi (np. lęk, obniżony nastrój, bezsenność), jednak w wielu obszarach zależności pozostają w dużej mierze korelacyjne.

Mechanizmy neuroimmunologiczne stanowią istotny komponent osi jelito–mózg (Reyes-Martínez *et al.*, 2023;

Yuan *et al.*, 2021). Komórki immunologiczne znajdujące się w błonie śluzowej jelita reagują na antygeny bakterii, produkując cytokiny pro- i przeciwzapalne. Te substancje mogą działać nie tylko w miejscu ich wydzielania, ale również wpływać na cały organizm. Zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej ułatwia przedostawanie się składników bakterii do krwiobiegu, co może prowadzić do nasilenia niewielkiego stanu zapalnego oraz mieć wpływ na działanie ośrodkowego układu nerwowego (Rutsch *et al.*, 2020; Yuan *et al.*, 2021). Cytokiny, hormony stresu i mediatory zapalne wpływają na synaptyczne przekazywanie informacji oraz neuroplastyczność, co ma związek z objawami psychicznymi. Wzajemne oddziaływanie mechanizmów neuronalnych, mikrobiologicznych i immunologicznych sprawia, że problemy w jelitach mogą objawiać się jako symptomy psychiczne. Z kolei długotrwały stres oraz zaburzenia nastroju mogą nasilać te dolegliwości. Funkcja układu pokarmowego odgrywa istotną rolę. Oś jelito–mózg stanowi ważny element łączący schorzenia przewodu pokarmowego z problemami psychicznymi (Socała *et al.*, 2021; Tan, 2023; Verma *et al.*, 2024).

Choroby układu pokarmowego związane z zaburzeniami psychicznymi

Związek między schorzeniami układu trawiennego a problemami psychicznymi został szeroko potwierdzony w wielu badaniach klinicznych oraz przeglądach literatury

(Barberio *et al.*, 2021; Staudacher *et al.*, 2023). Szczególnie wyraźne powiązania opisano w przypadku zespołu jelita drażliwego, nieswoistych chorób zapalnych jelit, refluksu żołądkowo-przełykowego oraz celiakii (Eijsbouts *et al.*, 2021; He *et al.*, 2022; Moawad *et al.*, 2024). W każdej z tych grup obserwuje się zwiększenie występowania objawów depresyjnych, lękowych, problemów ze snem oraz niższą jakość życia w porównaniu z ogółem społeczeństwa (Alwhaibi, 2023; Barberio *et al.*, 2021; Belpınar *et al.*, 2023).

W przypadku zespołu jelita drażliwego zaburzenia lękowe i depresyjne są jednymi z najczęstszych problemów psychicznych towarzyszących temu schorzeniu. Osoby chore często wykazują nadwrażliwość na doznania wewnętrzne, intensyfikację lęku przed zbliżającymi się objawami oraz skłonność do katastroficznego postrzegania odczuć somatycznych (Banerjee *et al.*, 2024; Diao *et al.*, 2023; Eijsbouts *et al.*, 2021).

Nieswoiste choroby zapalne jelit (ang. *inflammatory bowel disease* – IBD), jak: choroba Leśniowskiego–Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego, przewlekłe stany zapalne, ból oraz konieczność hospitalizacji i terapii immunosupresyjnej mogą prowadzić do rozwoju depresji i lęku. Obecność tych problemów psychicznych często wpływa negatywnie na kontrolę choroby oraz zmniejsza adherencję (Barberio *et al.*, 2021).

W przypadku choroby refluksowej przełyku kluczowe są zarówno aspekty mechaniczne, jak i nadwrażliwość wewnętrzna oraz czynniki emocjonalne. U niektórych pacjentów nasilenie zgagi oraz bólu w klatce piersiowej jest bardziej związane z poziomem stresu i lęku niż z rzeczywistym stopniem refluksu (Alwhaibi, 2023; He *et al.*, 2022).

Celiakia jest powiązana nie tylko z problemami jelitowymi i zaburzeniami wchłaniania, ale także z wyższą częstością występowania depresji, lęku, drażliwości oraz kłopotów z funkcjami poznawczymi. Zjawiska te można tłumaczyć przewlekłym stanem zapalnym, niedoborami składników odżywczych oraz stresem związanym z koniecznością dostosowania się do diety bezglutenowej (Belpınar *et al.*, 2023; Moawad *et al.*, 2024).

Wspólnymi elementami wymienionych wyżej schorzeń są: angażowanie mechanizmów osi jelito–mózg, takich jak dysbioza jelitowa, przewlekły (niskiego stopnia) stan zapalny, problemy z barierą jelitową, aktywacja osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz zmiany w przekaznictwie serotonergicznym i innych układach neuroprzekaznikowych. Interakcje między neuroprzekaznikami mają istotny wpływ na objawy związane z jelitami i zdrowiem psychicznym. Te powiązania nadają współwystępowaniu symptomów dwukierunkowy charakter – problemy z układem pokarmowym mogą prowadzić do nasilenia zaburzeń psychicznych, które następnie potęgują

dolegliwości fizyczne oraz utrudniają leczenie schorzenia (Staudacher *et al.*, 2023; Verma *et al.*, 2024; Wadan *et al.*, 2025).

Współwystępujące zaburzenia psychiczne i ich wpływ na choroby układu pokarmowego

Zaburzenia psychiczne, w tym depresja, zaburzenia lękowe, przewlekły stres oraz zespół stresu pourazowego (ang. *post-traumatic stress disorder* – PTSD), często występują jednocześnie z chorobami układu pokarmowego (Staudacher *et al.*, 2023; Taft *et al.*, 2022). Mają one znaczący wpływ na rozwój i przebieg tych schorzeń (Nass *et al.*, 2024). U wielu pacjentów symptomy psychiczne mogą pojawiać się przed wystąpieniem problemów z jelitami lub pogłębiać już istniejące schorzenia (Nass *et al.*, 2024; Peña-Galo *et al.*, 2023). Zaburzenia nastroju oraz stany lękowe są związane z nasileniem bólu, biegunką, zaparciami, a także prowadzą do gorszego postrzegania własnego zdrowia i jakości życia (Staudacher *et al.*, 2023).

Kluczowym mechanizmem łączącym problemy psychiczne i gastroenterologiczne jest przewlekła aktywacja osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz autonomicznego układu nerwowego (Kent, 2024; Verma *et al.*, 2024). Taki stan może prowadzić do zmian w motoryce układu pokarmowego, zwiększonej przepuszczalności bariery jelitowej oraz zmiany w składzie mikrobiomu (Verma *et al.*, 2024). Osoby borykające się z depresją i przewlekłym stresem często doświadczają dysbiozy, przewlekłego stanu zapalnego oraz zaburzeń w układzie neuroprzekazników (Verma *et al.*, 2024). Te problemy mogą prowadzić do nadwrażliwości trzewnej oraz utrwalania objawów jelitowych (Staudacher *et al.*, 2023).

Szczególną grupę pacjentów tworzą osoby, które doświadczyły traumy i cierpią na zespół stresu pourazowego (Peña-Galo *et al.*, 2023; Taft *et al.*, 2022). W tej grupie częściej występuje zespół jelita drażliwego oraz inne funkcjonalne zaburzenia układu pokarmowego (Kent, 2024; Nass *et al.*, 2024). Traumatyczne przeżycia oraz związana z nimi przewlekła aktywacja układów reakcji stresowej mogą zmieniać sposób, w jaki odczuwamy i interpretujemy bodźce płynące z naszego ciała (He *et al.*, 2022; Kent, 2024). Mogą także nasilać objawy somatyczne i utrudniać postawienie diagnozy.

Ponadto depresja, lęk oraz PTSD mają wpływ na zachowania związane ze zdrowiem, takie jak nawyki żywieniowe, poziom aktywności fizycznej, stosowanie substancji psychoaktywnych oraz przestrzeganie zaleceń medycznych (Nass *et al.*, 2024). To z kolei może pośrednio zmieniać przebieg chorób jelit. W rezultacie zaburzenia psychiczne są zarówno współzależnym problemem klinicznym, jak i elementem wpływającym na obraz kliniczny czy prognozy dotyczące chorób układu pokarmowego.

Znaczenie holistycznego podejścia, w tym kompleksowej farmakoterapii

Coraz więcej badań sugeruje, że efektywne leczenie schorzeń układu pokarmowego, które współwystępują z problemami psychicznymi, wymaga zastosowania holistycznego spojrzenia opartego na modelu biopsychosocjalnym (Bray *et al.*, 2022; Burgell *et al.*, 2024). To oznacza, że należy brać pod uwagę objawy somatyczne, stan psychiczny, styl życia oraz funkcjonowanie społeczne pacjenta jednocześnie, a nie koncentrować się tylko na jednym układzie czy narządzie.

W tym kontekście istotna jest współpraca internisty, gastroenterologa oraz psychiatry, a w razie potrzeby także psychologa lub psychoterapeuty (Staudacher *et al.*, 2023). Internista zazwyczaj jako pierwszy identyfikuje chroniczne problemy związane z jelitami i powinien być czujny na symptomy depresji, lęku oraz przewlekłego stresu (Ross *et al.*, 2020). Z kolei psychiatra zajmuje się różnicowaniem zaburzeń psychicznych i doбором właściwej farmakoterapii.

Holistyczna farmakoterapia obejmuje nie tylko leczenie choroby podstawowej (somatycznej), ale także stosowanie leków psychotropowych jako neuromodulatorów osi jelitowo-mózgowej (Hanna-Jairala i Drossman, 2024). Liczne badania wykazały, że SSRI, TLPD oraz inne grupy leków przeciwdepresyjnych mogą redukować nasilenie bólu trzewnego, regulować ruchliwość jelit oraz łagodzić towarzyszące objawy lęku, depresji (Hanna-Jairala i Drossman, 2024; Papale *et al.*, 2024). U niektórych pacjentów warto rozważyć dodanie leków przeciwłękowych, stabilizujących sen, wpływających na reakcję na stres (Safaei *et al.*, 2024). Należy jednak zachować ostrożność i dokładnie ocenić profil działań niepożądanych. Coraz częściej zaczyna się zwracać uwagę na interwencje skierowane na mikrobiotę, takie jak zmiana diety czy stosowanie probiotyków, które mogą pomagać w utrzymaniu równowagi między jelitami a mózgiem (Jach *et al.*, 2023; Ross, 2023; Wadan *et al.*, 2025).

Bardzo ważnym aspektem holistycznego podejścia są działania nefarmakologiczne. Psychoterapia (terapia poznawczo-behawioralna), techniki oparte na uważności oraz metody redukcji stresu przyczyniają się do zmniejszenia nadwrażliwości na sygnały płynące z ciała (Slouha *et al.*, 2023). Pomagają ograniczyć katastroficzne interpretacje objawów oraz poprawić umiejętności radzenia sobie z chorobami przewlekłymi (Slouha *et al.*, 2023). Zmiany w stylu życia, np. ćwiczenia fizyczne, dbanie o higienę snu, redukcja substancji uzależniających oraz wdrażanie indywidualnych planów żywieniowych, mają wpływ zarówno na działanie układu pokarmowego, jak i na samopoczucie psychiczne (Bray *et al.*, 2022; Jach *et al.*, 2023). Badania pokazują, że połączenie terapii farmakologicznej z interwencjami psychologicznymi oraz zmianą stylu życia może prowadzić do lepszych i trwalszych rezultatów w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie jednej metody (Bray *et al.*, 2022; Burgell

et al., 2024). Dlatego holistyczne podejście staje się istotnym elementem współczesnej praktyki internistycznej.

Przykładowo, przeglądy systematyczne wskazują na skuteczność interwencji psychologicznych (w tym terapii poznawczo-behawioralnej) w redukcji nasilenia objawów i poprawie jakości życia u chorych z zespołem jelita drażliwego. W zaburzeniach interakcji mózg–jelito opisywano również korzyści z modeli opieki zintegrowanej, w których leczenie gastroenterologiczne jest łączone z interwencjami psychologicznymi i dietetycznymi. W kontekście nieswoistych chorób zapalnych jelit dane interwencyjne są mniej jednorodne – częściej wykazuje się poprawę jakości życia i parametrów psychicznych niż trwały wpływ na aktywność zapalną, jednak w wybranych grupach pacjentów (np. w remisji z utrzymującymi się objawami IBS-podobnymi) badano także ukierunkowaną farmakoterapię psychotropową jako element postępowania.

Wyzwania i bariery wprowadzania holistycznego modelu opieki nad pacjentem

Wprowadzenie kompleksowego modelu opieki nad pacjentem wiąże się z wieloma trudnościami, które mają charakter systemowy, organizacyjny i edukacyjny (Bray *et al.*, 2022; Burgell *et al.*, 2024). Opieka zdrowotna w zakresie somatycznym i psychicznym pozostaje mocno podzielona. Pacjent często jest leczony przez różnych specjalistów, a brak spójnego planu terapeutycznego utrudnia koordynację działań (Burgell *et al.*, 2024).

Chociaż interwencje psychologiczne mają udokumentowaną skuteczność, rzadko są standardowo włączane do leczenia gastroenterologicznego (Keefer *et al.*, 2018). Innym istotnym wyzwaniem są również ograniczenia finansowe oraz organizacyjne. Formowanie zespołów interdyscyplinarnych wiąże się z koniecznością posiadania dodatkowych zasobów oraz osobnego budżetu (Bray *et al.*, 2022). Ponadto system refundacji zazwyczaj nie traktuje usług psychologicznych jako integralnej części terapii schorzeń somatycznych (Burgell *et al.*, 2024). Praktykę komplikują także niedobory personelu – zbyt mała liczba psychologów i psychiatrów, którzy mają doświadczenie w dziedzinie psychogastroenterologii (Keefer *et al.*, 2018; Staudacher *et al.*, 2023). Ograniczenia czasowe, które występują podczas typowych wizyt u internisty, uniemożliwiają przeprowadzenie dokładnego wywiadu psychologicznego oraz edukacji pacjenta. Ponadto istnieją także trudności logistyczne związane z organizacją dodatkowych konsultacji psychologicznych czy dietetycznych, co jest szczególnie problematyczne dla osób mieszkających w dużej odległości od ośrodków medycznych (Bray *et al.*, 2022). Niedostatek jednolitych norm działania oraz zintegrowanej dokumentacji (osobne systemy dla opieki fizycznej i psychiatrycznej) hamuje wymianę informacji i utrudnia koordynację działań (Craven i Thakur, 2024).

Zalecane podejścia obejmują etapowe formowanie interdyscyplinarnych zespołów, w skład których wchodzi

internista lub gastroenterolog, psychiatra bądź psycholog, dietetyk oraz pielęgniarka. Rekomenduje się również rozwój zintegrowanych modeli opieki poprzez programy pilotażowe oraz szersze zastosowanie telemedycyny do konsultacji w zakresie zdrowia psychicznego, dietetycznych, a także włączenie szkoleń dotyczących psychogastroenterologii do programów specjalizacji oraz kursów dla internistów (Bray *et al.*, 2022; Keefer *et al.*, 2018).

Kluczowym krokiem jest wprowadzenie elektronicznej dokumentacji medycznej oraz zastosowanie prostych narzędzi przesiewowych do wykrywania depresji i lęku w codziennej praktyce internistycznej. To może pomóc w szybszym rozpoznawaniu pacjentów potrzebujących wsparcia i holistycznym podejściu do interwencji oraz usprawnić organizację opieki (Bray *et al.*, 2022; Craven i Thakur, 2024).

Brak integracji między psychiatrią a gastroenterologią

Rozdzielenie opieki nad zdrowiem fizycznym i psychicznym stanowi poważny problem. W typowej praktyce gastroenterologicznej skuteczne podejście do leczenia psychologicznego nie jest standardowo zintegrowane w planach leczenia, mimo że istnieją dowody na jego skuteczność (Bray *et al.*, 2022; Keefer *et al.*, 2018). Opieka nad osobami mającymi problemy z układem pokarmowym zazwyczaj skupia się na złagodzeniu objawów fizycznych przez specjalistów takich jak gastroenterolodzy. Wsparcie psychiczne często bywa postrzegane jako odrębny obszar opieki (Burgell *et al.*, 2024). Taki model leczenia może prowadzić do braku ciągłości w opiece – pacjent jest jednocześnie leczony przez różnych lekarzy, co skutkuje brakiem spójnego planu działania. Literatura wskazuje, że pomimo ogólnej akceptacji dla wielodyscyplinarnego podejścia łączącego farmakoterapię z terapią behawioralną w praktyce klinicznej takie rozwiązanie jest rzadko stosowane (Bray *et al.*, 2022). Innymi słowy, interwencje psychospołeczne rzadko są brane pod uwagę w codziennej opiece gastroenterologicznej, co może prowadzić do niewykorzystania pełni możliwości holistycznego podejścia do leczenia (Burgell *et al.*, 2024).

Ograniczenia finansowania i luki systemowe

Czynniki systemowe, takie jak struktura organizacyjna w sektorze zdrowia oraz problemy z finansowaniem, stanowią przeszkody w implementacji zintegrowanej opieki (Bray *et al.*, 2022). Utworzenie interdyscyplinarnych zespołów (co umożliwi wizyty u specjalistów takich jak internista, gastroenterolog, psycholog, psychiatra, dietetyk i fizjoterapeuta) wymaga odpowiedniej infrastruktury oraz dodatkowych inwestycji finansowych.

Badania pokazują, że wielodyscyplinarne programy terapeutyczne są niedostępne dla wielu pacjentów z problemami gastroenterologicznymi głównie z powodu kosztów związanych z wdrożeniem tego typu modelu opieki (Bray *et al.*, 2022). System refundacji i rozliczeń w służbie

zdrowia zazwyczaj nie uwzględnia finansowania opieki psychologicznej podczas wizyty u internisty, co sprawia, że placówki medyczne są mniej skłonne do proponowania zintegrowanych usług (Burgell *et al.*, 2024).

Brakuje również jednoznacznych bodźców systemowych, takich jak dodatkowe fundusze czy programy pilotażowe, które mogłyby wspierać integrację opieki. W rezultacie model holistyczny wciąż jest realizowany tylko przez wybrane placówki, a nie stanowi standardu w systemie ochrony zdrowia (Bray *et al.*, 2022).

Brak odpowiednich kadr oraz luki w szkoleniu

Innym problemem jest zbyt mała liczba specjalistów, którzy mają wiedzę obejmującą gastroenterologię i zagadnienia związane ze zdrowiem psychicznym. W literaturze podkreśla się niedobór wykwalifikowanych psychologów klinicznych specjalizujących się w gastroenterologii oraz innych ekspertów przeszkolonych w dziedzinie psychogastroenterologii (Bray *et al.*, 2022). Większość internistów oraz gastroenterologów nie zdobyła podczas tradycyjnego kształcenia medycznego odpowiednich umiejętności potrzebnych do identyfikowania problemów psychicznych u pacjentów cierpiących na schorzenia somatyczne i udzielania podstawowej pomocy w tej kwestii.

Współpraca z psychiatrą lub psychologiem często jest postrzegana jako dodatkowy ciężar lub coś, co wykracza poza obowiązki lekarza internisty. Eksperci podkreślają, że gastroenterolog odgrywa istotną rolę w promowaniu zintegrowanej opieki psychologicznej. To lekarz prowadzący powinien podejmować ten temat i skutecznie kierować pacjenta na terapię skoncentrowaną na komunikacji między jelitami a mózgiem w ramach standardowych procedur medycznych (Keefer *et al.*, 2018; Staudacher *et al.*, 2023). Obecnie niewystarczająca liczba programów szkoleniowych dla internistów w tej dziedzinie stanowi poważną przeszkodę w implementacji holistycznego modelu.

Wyzwania organizacyjne, niedobory czasowe, obciążenia systemu

Wprowadzenie zintegrowanej opieki może napotykać trudności związane z ograniczeniami czasowymi oraz logistycznymi, które są charakterystyczne dla praktyk internistycznych. Wizyta u internisty lub gastroenterologa zazwyczaj trwa krótko, co często skutkuje pomijaniem tematów dotyczących psychologii oraz edukacji pacjenta na temat wpływu stresu czy emocji na objawy. Wprowadzenie dodatkowych metod wsparcia (na przykład sesje psychoterapii, warsztaty dotyczące radzenia sobie ze stresem oraz konsultacje dietetyczne) wymaga zsynchronizowania harmonogramu różnych specjalistów i wydłużonego czasu opieki (Bray *et al.*, 2022).

Wstępne badania pokazują, że w programach łączących opiekę różnych specjalistów część pacjentów decydowała się zrezygnować z uczestnictwa w nich ze względu na

czas potrzebny na dojazdy i wizyty. W Polsce z powodu ograniczonej liczby specjalistycznych ośrodków pacjenci z mniejszych miejscowości mogą napotykać trudności w regularnym dostępie do kompleksowej opieki. Wysoka liczba pacjentów oraz presja czasowa utrudniają internistom pełnienie roli koordynatorów holistycznej opieki. Te okoliczności sprawiają, że nawet przy chęci ze strony personelu wprowadzenie modelu interdyscyplinarnego staje się dużym wyzwaniem (Bray *et al.*, 2022; Burgell *et al.*, 2024).

Brak jednolitych standardów i integracji informacji

W kontekście organizacyjnym jedną z głównych barier jest niewystarczająca liczba oficjalnych standardów oraz wytycznych dotyczących kompleksowej opieki nad pacjentami cierpiącymi na choroby somatyczne oraz zaburzenia psychiczne. Mimo że istnieją eksperckie rekomendacje i przeglądowe badania, które wskazują na najlepsze praktyki, nadal brakuje spójnego protokołu działania wprowadzonego przez organizacje naukowe dla lekarzy internistów.

Innym istotnym zagadnieniem jest brak integracji dokumentacji medycznej. Informacje dotyczące zdrowia psychicznego pacjenta są często gromadzone oddzielnie od dokumentacji medycznej związanej z innymi problemami zdrowotnymi. Taki podział utrudnia wymianę informacji. Integracja dokumentacji elektronicznej, z zachowaniem zabezpieczeń dla danych wrażliwych, mogłaby dać pełniejszy obraz dolegliwości pacjenta i lepiej dopasować terapię do jego różnych potrzeb. Niestety obecnie większość systemów opieki zdrowotnej nie dysponuje taką możliwością (Craven i Thakur, 2024).

Zalecenia oraz przykłady rozwiązań systemowych

Mimo istniejących przeszkód międzynarodowe doświadczenia oferują wzorcowe propozycje, które mogą przyczynić się do efektywniejszego wdrażania kompleksowej opieki medycznej. Poniżej przedstawiono wybrane zalecenia dotyczące systemów i organizacji.

Istotne jest uformowanie interdyscyplinarnych zespołów opieki zamiast utrzymywania modelu, w którym pacjent jest obsługiwany jedynie przez jednego specjalistę. Zespoły składające się z gastroenterologa, psychiatry lub psychologa, dietetyka, pielęgniarki oraz innych specjalistów umożliwią kompleksowe zaspokojenie różnych potrzeb pacjenta. Badania, w tym losowo kontrolowane próby kliniczne, wykazują, że zintegrowana opieka wielodyscyplinarna może prowadzić do lepszej kontroli objawów ze strony układu pokarmowego. Ponadto poprawia ona stan psychiczny pacjentów oraz zwiększa jakość życia, a również przyczynia się do zmniejszenia kosztów leczenia w porównaniu z tradycyjną opieką (Bray *et al.*, 2022).

Zespoły interdyscyplinarne mogą działać w środowisku akademickim oraz w centrach zajmujących się terapią schorzeń przewodu pokarmowego. Mogą także

funkcjonować, w bardziej zredukowanej formie, w poradniach specjalistycznych, gdzie lekarz internista ściśle współpracuje z psychologami i innymi fachowcami. Kluczowym aspektem jest koordynacja opieki, czyli wyznaczenie konkretnej osoby, takiej jak lekarz prowadzący czy tzw. koordynator opieki, która będzie odpowiedzialna za zapewnienie spójności planu terapeutycznego oraz dobrą komunikację w zespole.

Zaleca się wprowadzenie programów pilotażowych, które będą finansować zintegrowaną opiekę. Dzięki temu instytucje mogłyby budować odpowiednie struktury bez konieczności pokrywania pełnych kosztów. System ubezpieczeń powinien także obejmować refundację usług psychologicznych w trakcie leczenia chorób somatycznych, np. terapii behawioralnej w ramach leczenia gastroenterologicznego (Bray *et al.*, 2022; Burgell *et al.*, 2024).

Ważne jest również opracowanie standardów akredytacyjnych, które motywowałyby szpitale i ośrodki zdrowia do łączenia tych usług (np. zaleca się wprowadzenie dostępności wsparcia psychologicznego dla osób cierpiących na przewlekłe schorzenia). W szerszym kontekście warto rozwijać krajowe strategie zdrowia psychicznego, które adresowałyby problemy związane z chorobami somatycznymi. Ostatecznie zastosowanie nowoczesnych technologii, takich jak telemedycyna i e-zdrowie, może być obiecującym sposobem na poprawę logistyki. Konsultacje z psychologiem lub dietetykiem mogą odbywać się online, co znacząco redukuje czasowe i mobilne utrudnienia dla pacjentów. Wstępne obserwacje sugerują, że wprowadzenie telemedycyny po pandemii COVID-19 ułatwiło dostęp do terapii wielu osobom, które wcześniej musiały na nią dojeżdżać. System opieki zdrowotnej powinien zatem uwzględnić i finansować teleusługi jako integralny składnik kompleksowej opieki (Bray *et al.*, 2022).

Zaleca się zwiększenie liczby szkoleń łączących gastroenterologię z psychiatrią oraz psychologią. Programy szkoleniowe powinny obejmować rozpoznawanie zaburzeń psychicznych u pacjentów z dolegliwościami somatycznymi, podstawy efektywnej komunikacji z osobami borykającymi się z problemami psychosomatycznymi oraz zasady współpracy pomiędzy specjalistami. Istotne jest także kształcenie psychologów klinicznych w zakresie problemów związanych z układem pokarmowym (Burgell *et al.*, 2024). W praktyce kluczowym celem jest, aby każdy gastroenterolog lub internista był w stanie rozpocząć działania psychospołeczne, na przykład przeprowadzenie krótkiej interwencji edukacyjnej, co może pomóc w zmniejszeniu lęku pacjenta. Ważne jest zastosowanie prostych technik motywacyjnych, które wspierają zmianę diety oraz stylu życia. Bardzo ważnym elementem tej strategii jest skuteczne kierowanie chorych na specjalistyczne terapie, takie jak psychoterapia, trening umiejętności radzenia sobie ze stresem czy grupy wsparcia (Keefer *et al.*, 2018; Staudacher *et al.*, 2023).

Integracja dokumentacji i danych medycznych stanowi podstawę usprawnienia opieki holistycznej. Wskazuje się na potrzebę połączenia systemów informatycznych

oraz wprowadzenia standardów do dokumentacji. Elektroniczne teczki pacjenta powinny umożliwiać zbieranie wszystkich informacji w jednym miejscu. Mają obejmować zarówno dane dotyczące zdrowia fizycznego, takie jak wyniki badań, diagnozy internistyczne oraz stosowane leki, jak i informacje związane ze stanem psychicznym, w tym diagnozy psychiatryczne, oceny nasilenia symptomów psychicznych oraz zalecenia terapeutyczne – z zachowaniem poufności danych. Dzięki temu każdy członek zespołu interdyscyplinarnego mógłby mieć dostęp do pełnych informacji o pacjencie, co pozwoliłoby na lepszą koordynację działań. Wprowadzenie wspólnych platform do wymiany danych mogłoby zminimalizować powtarzanie działań oraz umożliwić szybsze reagowanie na nowe problemy.

Ważnym krokiem powinno być również wprowadzenie oceny stanu psychicznego do regularnej dokumentacji w poradniach internistycznych. Można to osiągnąć np. przez przeprowadzanie okresowych badań przy użyciu prostych kwestionariuszy przesiewowych dotyczących depresji i lęku, które następnie będą archiwizowane w systemie. Tego rodzaju podejście podniesie świadomość lekarzy na temat zdrowia psychicznego pacjentów oraz pozwoli na obiektywne śledzenie, jak interwencje holistyczne wpływają na różne aspekty zdrowia chorych (Craven i Thakur, 2024).

Wnioski

Dostępna literatura wskazuje na istotny, dwukierunkowy związek pomiędzy wybranymi chorobami układu pokarmowego a objawami lęku i depresji. Zależność ta jest szczególnie dobrze opisana w zaburzeniach interakcji mózg–jelito (np. zespół jelita drażliwego), natomiast w chorobach organicznych (np. IBD) obraz jest bardziej heterogeny i zależny od aktywności choroby, nasilenia objawów oraz czynników psychospołecznych.

Z perspektywy mechanistycznej najczęściej przywoływany elementami osi jelito–mózg są: dysbioza, zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej, przewlekły stan zapalny niskiego stopnia, aktywacja osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz zmiany w sygnalizacji serotoninergicznej i aferentnej aktywności nerwu błędnego. Większość danych ma jednak charakter korelacyjny, dlatego wnioski należy formułować ostrożnie i z rozróżnieniem pomiędzy hipotezami mechanistycznymi a danymi klinicznymi.

W praktyce internistycznej zasadne jest równoległe rozpoznawanie i leczenie dolegliwości gastroenterologicznych oraz współistniejących objawów psychicznych. Interwencje zgodne z modelem biopsychospołecznym (psychoedukacja, psychoterapia, modyfikacja stylu życia, interwencje dietetyczne, dobrana farmakoterapia) mogą poprawiać jakość życia, percepcję objawów i adherencję, przy czym siła dowodów jest zróżnicowana w zależności od jednostki chorobowej i rodzaju interwencji.

Priorytetami przyszłych badań pozostają: identyfikacja podtypów pacjentów najlepiej odpowiadających na określone interwencje, walidacja biomarkerów osi jelito–mózg (w tym markerów zapalnych, neuroendokrynnych, a także profilu mikrobioty) oraz ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa strategii łączących interwencje somatyczne i psychospołeczne.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Data availability

Not applicable. No datasets were generated or analyzed for this narrative review.

Consent for publication

Not applicable.

Use of AI and AI-assisted technologies

ChatGPT (OpenAI, San Francisco, USA) was used solely to assist with language editing and the preparation of author responses. All scientific content and references were independently verified by the authors, who take full responsibility for the final manuscript.

ORCID iDs

Katarzyna Popielec-Jakubiec  <https://orcid.org/0009-0009-1540-9929>
Konrad Robert Puchalski  <https://orcid.org/0009-0002-0452-4904>
Natalia Radwańska  <https://orcid.org/0009-0000-8298-1081>
Bartłomiej Labut  <https://orcid.org/0009-0000-7986-1652>
Miraslau Kabak  <https://orcid.org/0009-0000-4140-7147>
Izabela Polakowska  <https://orcid.org/0009-0000-7816-576X>

References

1. Alwhaibi M. Anxiety and depression and health-related quality of life in adults with gastroesophageal reflux disease: A population-based study. *Healthcare (Basel)* 2023; 11(19): 2637. doi:10.3390/healthcare11192637
2. Banerjee A, Sarkhel S, Dhali GK, Paul I, Das A. A follow-up study of anxiety and depressive symptoms in irritable bowel syndrome. *Indian J Psychiatry* 2024; 66(2): 142–147. doi:10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_732_23
3. Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6(5): 359–370. doi:10.1016/S2468-1253(21)00014-5
4. Belpinar A, Dağ YS, Arıcıoğlu Sülün A, Yayan EH, Varol FI. The effect of anxiety and depression levels of children with celiac disease on quality of life. *J Pediatr Nurs* 2023; 73: e260–e265. doi:10.1016/j.pedn.2023.09.019
5. Bray NA, Koloski NA, Jones MP, Do A, Pang S, Coombes JS, *et al*. Evaluation of a multidisciplinary integrated treatment approach versus standard model of care for functional gastrointestinal disorders (FGIDs): A matched cohort study. *Dig Dis Sci* 2022; 67(12): 5593–5601. doi:10.1007/s10620-022-07464-1
6. Burgell RE, Hoey L, Norton K, Fitzpatrick J. Treating disorders of brain–gut interaction with multidisciplinary integrated care: Moving towards a new standard of care. *JGH Open* 2024; 8(5): e13072. doi:10.1002/jgh3.13072

7. Craven MR, Thakur ER. The integration of complementary and integrative health and whole person health in gastrointestinal disorders: A narrative review. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2024; 9: 75. doi:10.21037/tgh-23-121
8. Diao Z, Xu W, Guo D, Zhang J, Zhang R, Liu F, *et al.* Causal association between psycho-psychological factors, such as stress, anxiety, depression, and irritable bowel syndrome: Mendelian randomization. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(34): e34802. doi:10.1097/MD.00000000000034802
9. Eijbsbouts C, Zheng T, Kennedy NA, Bonfiglio F, Anderson CA, Moutsianas L, *et al.* Genome-wide analysis of 53,400 people with irritable bowel syndrome highlights shared genetic pathways with mood and anxiety disorders. *Nat Genet* 2021; 53(11): 1543–1552. doi:10.1038/s41588-021-00950-8
10. Hanna-Jairala I, Drossman DA. Central neuromodulators in irritable bowel syndrome: Why, how, and when. *Am J Gastroenterol* 2024; 119(7): 1272–1284. doi:10.14309/ajg.0000000000002800
11. He M, Wang Q, Yao D, Li J, Bai G. Association between psychosocial disorders and gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil* 2022; 28(2): 212–221. doi:10.5056/jnm21044
12. Jach ME, Serefko A, Szopa A, Sajnaga E, Golczyk H, Soares Santos L, *et al.* The role of probiotics and their metabolites in the treatment of depression. *Molecules* 2023; 28(7): 3213. doi:10.3390/molecules28073213
13. Keefer L, Palsson OS, Pandolfino JE. Best practice update: Incorporating psychogastroenterology into management of digestive disorders. *Gastroenterology* 2018; 154(5): 1249–1257. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.045
14. Kent KG. The relationship between post-traumatic stress disorder and gastrointestinal disease in United States military veterans. *SAGE Open Med* 2024; 12: 20503121241260000. doi:10.1177/20503121241260000
15. Moawad MHE, Serag I, Shalaby MM, Aissani MS, Sadeq MA, Hendi NI, *et al.* Anxiety and depression among adults and children with celiac disease: A meta-analysis of different psychiatry scales. *Psychiatr Res Clin Pract* 2024; 6(4): 124–133. doi:10.1176/appi.prp.20230076
16. Nass BYS, Dibbets P, Markus CR. Mediating effect of coping dispositions on the association between trauma and gastrointestinal symptoms. *Stress Health* 2024; 40(4): e3380. doi:10.1002/smi.3380
17. Papale AJ, Flattau R, Vithlani N, Mahajan D, Nadella S. A review of pharmacologic and non-pharmacologic therapies in the management of irritable bowel syndrome: Current recommendations and evidence. *J Clin Med* 2024; 13(22): 6948. doi:10.3390/jcm13226948
18. Peña-Galo EM, Wurzelmann D, Alcedo J, Peña R, Cortes L, Morgan D. Enduring association between irritable bowel syndrome and war trauma during the Nicaragua civil war period: A population-based study. *World J Gastroenterol* 2023; 29(45): 5953–5961. doi:10.3748/wjg.v29.i45.5953
19. Reyes-Martínez S, Segura-Real L, Gómez-García AP, Tesoro-Cruz E, Constantino-Jonapa LA, Amedei A, *et al.* Neuroinflammation, microbiota-gut-brain axis, and depression: The vicious circle. *J Integr Neurosci* 2023; 22(3): 65. doi:10.31083/jjin2203065
20. Ross EJ, Vivier H, Cassisi JE, Dvorak RD. Gastrointestinal health: An investigation of mediating effects on mood and quality of life. *Health Psychol Open* 2020; 7(2): 2055102920974524. doi:10.1177/2055102920974524
21. Ross K. Psychobiotics: Are they the future intervention for managing depression and anxiety? A literature review. *Explore (NY)* 2023; 19(5): 669–680. doi:10.1016/j.explore.2023.02.007
22. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The gut–brain axis: How microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Front Immunol* 2020; 11: 604179. doi:10.3389/fimmu.2020.604179
23. Safaei F, Shahrokh S, Naderi N, Rastegar R, Shamsi A. Unveiling the efficacy of paroxetine and gabapentin in ulcerative colitis patients in remission with co-existing IBS-like symptoms: A single-blinded randomized clinical trial. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11: 1468885. doi:10.3389/fmed.2024.1468885
24. Slouha E, Patel B, Mohamed A, Razeq Z, Clunes LA, Kollias TF. Psychotherapy for irritable bowel syndrome: A systematic review. *Cureus* 2023; 15(12): e51003. doi:10.7759/cureus.51003
25. Socala K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, *et al.* The role of microbiota–gut–brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res* 2021; 172: 105840. doi:10.1016/j.phrs.2021.105840
26. Staudacher HM, Black CJ, Teasdale SB, Mikocka-Walus A, Keefer L. Irritable bowel syndrome and mental health comorbidity: Approach to multidisciplinary management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20(9): 582–596. doi:10.1038/s41575-023-00794-z
27. Taft TH, Quinton S, Jedel S, Simons M, Mutlu EA, Hanauer SB. Post-traumatic stress in patients with inflammatory bowel disease: Prevalence and relationships to patient-reported outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28(5): 710–719. doi:10.1093/ibd/izab152
28. Tan HE. The microbiota–gut–brain axis in stress and depression. *Front Neurosci* 2023; 17: 1151478. doi:10.3389/fnins.2023.1151478
29. Verma A, Inslicht SS, Bhargava A. Gut–brain axis: Role of microbiome, metabolomics, hormones, and stress in mental health disorders. *Cells* 2024; 13(17): 1436. doi:10.3390/cells13171436
30. Wadan AHS, El-Aziz MKA, Ellakwa DES. The microbiota–gut–brain-axis theory: Role of gut microbiota modulators (GMMs) in gastrointestinal, neurological, and mental health disorders. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2025; 398(10): 13397–13426. doi:10.1007/s00210-025-04155-2
31. Yuan X, Chen B, Duan Z, Xia Z, Ding Y, Chen T, *et al.* Depression and anxiety in patients with active ulcerative colitis: Crosstalk of gut microbiota, metabolomics and proteomics. *Gut Microbes* 2021; 13(1): 1987779. doi:10.1080/19490976.2021.1987779

Accelerated, augmented, and precision-targeted: The emerging landscape of transcranial magnetic stimulation (TMS) in psychiatry and neurology

Przyspieszona, wspomagana i precyzyjnie celowana: nowe możliwości zastosowań przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) w psychiatrii i neurologii

Dawid Wiener^{1,A–D,F}, Mikołaj Pawlak^{2,E,F}, Filip Rybakowski^{1,F}

¹ Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poland

² Department of Neurology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology, ISSN 1234-8279 (print), eISSN 2449-9315 (online)

Farmakoter Psychiatr Neurol. 2026;42(1):89–100

Address for correspondence

Dawid Wiener

E-mail: d.wiener@numenso.com

Funding sources

None declared

Conflict of interest

None declared

Acknowledgements

None declared

Received on April 7, 2026

Reviewed on May 6, 2026

Accepted on May 11, 2026

Published online on September 4, 2026

Cite as

Wiener D, Pawlak M, Rybakowski F. Accelerated, augmented, and precision-targeted: The emerging landscape of transcranial magnetic stimulation (TMS) in psychiatry and neurology. *Farmakoter Psychiatr Neurol.* 2026;42(1):89–100. doi:10.17219/fpn/221696

DOI

10.17219/fpn/221696

Copyright

Copyright by Author(s)

This is an article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Abstract

The landscape of neuromodulation therapy is changing rapidly. Accelerated transcranial magnetic stimulation (TMS) protocols now compress 6-week depression treatment courses into as little as 5 days. Exploratory studies of a single-day regimen have reported remission rates of 49–72% in treatment-resistant depression (TRD).

Three converging principles define this shift: acceleration (compressing treatment from weeks to hours); augmentation (pharmacologically enhancing synaptic plasticity); and precision targeting (connectome-informed, individualized site selection). This narrative review synthesizes evidence across all 3 domains, with an emphasis on studies published from 2022 to 2026.

Key milestones include a second sham-controlled RCT confirming the efficacy of the SAINT/SNT (Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy) protocol and the first clinical description of a single-day TMS regimen (ONE-D (Optimized, Neuroplasticity-Enhanced techniques in Depression)) that leverages pharmacological augmentation with D-cycloserine (DCS) to enhance neuroplasticity. Precision strategies, including resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI)-guided targeting, closed-loop electroencephalography (EEG) systems, and emerging biomarkers, are increasingly complementing anatomical landmark-based methods. We devote particular attention to Parkinson's disease (PD), where the identification of the somato-cognitive action network (SCAN) as a key dysfunctional circuit illustrates how these principles translate into clinical efficacy. SCAN-targeted TMS approximately doubled the magnitude of motor improvement compared with conventional motor cortex stimulation. Finally, we review comparative effectiveness data positioning TMS alongside pharmacotherapy and esketamine, emerging health-economic evidence supporting its cost-effectiveness, and the challenges of scaling precision approaches for routine clinical care. This is a narrative review without a formal risk-of-bias assessment or meta-analytic pooling; limitations of this approach are discussed in the section "Limitations and translational challenges".

Keywords: treatment-resistant depression, Parkinson's disease, transcranial magnetic stimulation, D-cycloserine

Streszczenie

Pola zastosowań terapii neuromodulacyjnej, takiej jak przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation* – TMS), ulegają szybkim przemianom: przyspieszone protokoły TMS pozwalają skrócić sześciotygodniowe cykle leczenia depresji do zaledwie 5 dni. W badaniach eksploracyjnych schematu jednodniowego odsetki remisji wynosiły 49–72% u osób z depresją lekooporną.

Tę zmianę wyznaczają 3 zbieżne zasady: przyspieszenie trwania terapii (skrócenie czasu leczenia z tygodni do godzin), wspomaganie/augmentacja farmakologiczna (wzmacnianie plastyczności synaptycznej) oraz precyzyjne celowanie (indywidualizowany dobór miejsca stymulacji oparty na funkcjonalnej konektomice, m.in. fcMRI – ang. *functional connectivity magnetic resonance imaging*). W artykule zebrano dowody naukowe z lat 2022–2026 we wszystkich 3 obszarach.

Do kluczowych osiągnięć należą: potwierdzenie skuteczności protokołu SAINT/SNT (*Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy*) w drugim badaniu randomizowanym czy pierwsza kliniczna charakterystyka schematu jednodniowego (*Optimized, Neuroplasticity-Enhanced Techniques in Depression* – ONE-D) wykorzystującego augmentację D-cykloseryną w celu nasilenia neuroplastyczności. Strategie precyzyjnego targetowania obejmują prowadzenie stymulacji z użyciem fcMRI, systemy zamkniętej pętli z wykorzystaniem EEG (elektroencefalografia) oraz wyłaniające się nowe biomarkery neurofizjologiczne. Metody te coraz częściej uzupełniają tradycyjne metody wyznaczania celu na podstawie pomiarów powierzchniowych, takie jak Beam F3. W artykule szczególną uwagę poświęcono chorobie Parkinsona (ChP). Identyfikacja sieci somatyczno-poznawczego działania (ang. *somato-cognitive action network* – SCAN) jako kluczowego dysfunkcyjnego obwodu ilustruje, w jaki sposób omawiane zasady przekładają się na efektywność kliniczną: W grupie stymulacji ukierunkowanej na SCAN poprawa motoryczna była niemal dwukrotnie większa niż w grupie stymulacji kory ruchowej. Omówiono także dane dotyczące efektywności porównawczej, sytuując TMS obok farmakoterapii i esketaminy, dane farmakoekonomiczne wskazujące na opłacalność TMS oraz wyzwania związane ze skalowaniem podejść precyzyjnych w rutynowej opiece klinicznej. Przegląd ma charakter narracyjny; ograniczenia omówiono w sekcji „Limitations and translational challenges”.

Słowa kluczowe: depresja lekooporna, choroba Parkinsona, przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, D-cykloseryna

Introduction: From neurochemistry to neurocircuits

A hypothetical but representative case is that of a 42-year-old teacher with major depressive disorder (MDD) who, despite adherence to multiple antidepressant regimens and psychiatric care, continues to experience persistent symptoms such as overwhelming fatigue, social withdrawal, and pervasive despair. This scenario reflects a substantial proportion of individuals for whom standard treatments are ineffective. For over 50 years, biological psychiatry has primarily operated within a neurochemical framework, conceptualizing mental disorders as consequences of neurotransmitter imbalances. However, the limitations of this model are increasingly evident: approx. 30% of patients with MDD meet commonly used definitions of treatment-resistant depression (TRD), which generally require an inadequate response to at least 2 adequate antidepressant trials (McIntyre *et al.*, 2023).

Contemporary psychiatry and neurology are moving toward circuit-based models in which clinical symptoms are understood as consequences of dysregulated functional connectivity between large-scale brain networks (Cash and Zalesky, 2024; Halassa *et al.*, 2025; Menon, 2011). Transcranial magnetic stimulation (TMS) provides a means of modulating these circuits, selectively complementing pharmacological approaches. Since its first U.S. Food and Drug Administration (FDA) clearance for TRD in 2008, TMS has evolved from an experimental technique into an established therapeutic modality.

The years 2022–2026 have brought a series of advances that, taken together, may substantially alter how TMS is delivered and to whom it is delivered. They cluster around 3 principles: 1) acceleration, which compresses treatment duration from weeks to hours (SAINT (Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy): 5 days; a single-day TMS regimen (ONE-D (Optimized, Neuroplasticity-Enhanced techniques in Depression))); 2) augmentation, which aims to enhance synaptic plasticity pharmacologically (D-cycloserine (DCS)); and 3) precision targeting, which individualizes stimulation sites using connectomics and closed-loop electroencephalography (EEG) (Brown and Philip, 2025; Cash and Zalesky, 2024; Cole, Phillips, *et al.*, 2022). These principles reinforce one another, a convergence illustrated most clearly in Parkinson's disease (PD).

The clinical relevance of these advances is substantial. Treatment-resistant depression affects approx. 30% of patients with MDD (McIntyre *et al.*, 2023). It is associated with functional disability, suicide risk and direct healthcare costs that exceed those of treatment-responsive depression. Major depressive disorder represents a leading cause of years lived with disability in Europe. Parkinson's disease affects approx. 10 million people worldwide and 90,000–100,000 in Poland; its motor and non-motor symptoms remain incompletely managed by dopaminergic pharmacotherapy, and demand for non-pharmacological adjuncts is increasing. Within this context, repetitive TMS (rTMS) combines a favorable safety profile with mounting evidence of efficacy comparable to first-line pharmacotherapy, yet its routine availability and protocol selection

in Poland still rely largely on standard 4–6 week schedules. A synthesis of recent advances and of their underlying scientific logic is therefore timely both for clinicians considering protocol adoption and for researchers planning trials in Polish settings.

Objectives

The aim of this narrative review is therefore: 1) to synthesize the 2022–2026 evidence on accelerated, pharmacologically augmented, and precision-targeted rTMS protocols; 2) to use depression and PD as paradigmatic case studies illustrating how the 3 principles converge; and 3) to identify the translational and infrastructural challenges most relevant to introducing these protocols into routine clinical practice in Poland.

Search strategy

This narrative review was conducted by searching PubMed®, Embase, and ClinicalTrials.gov for English-language publications from January 2022 through March 2026, combining the terms “transcranial magnetic stimulation”, “accelerated TMS”, “theta-burst stimulation”, “D-cycloserine”, “functional connectivity MRI”, “precision neuromodulation”, and “multisite rTMS” with the indication-specific terms “treatment-resistant depression”, “major depressive disorder”, and “Parkinson’s disease.” Reference lists of included articles were hand-searched. The review was therefore systematically scoped to depression and PD, the 2 indications for which the 3 principles synthesized here have generated the most mature evidence. Relevant studies in other indications are summarized briefly in the subsection “Beyond depression and Parkinson’s disease”. A small number of foundational works outside the 2022–2026 window were indispensable for mechanistic or contextual completeness (Cole *et al.*, 2020; Fox *et al.*, 2012; Fox *et al.*, 2014; Huang *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2016). Given the narrative design, no formal risk-of-bias assessment or meta-analytic pooling was performed; limitations of the evidence base are discussed in “Limitations and translational challenges”.

Neurobiological foundations

The therapeutic effects of rTMS are underpinned by synaptic plasticity, specifically long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) (Brown *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2005). Long-term potentiation induction requires coincident pre- and post-synaptic activity, leading to the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activation, calcium influx, and downstream signaling cascades that increase the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor density and produce structural synaptic remodeling. Conventional rTMS

is commonly described as high-frequency (≥ 5 Hz, typically facilitatory) or low-frequency (≤ 1 Hz, typically inhibitory). Theta-burst stimulation is a distinct patterned form of stimulation: intermittent theta-burst stimulation (iTBS) typically produces facilitatory/LTP-like effects, whereas continuous theta-burst stimulation (cTBS) typically results in inhibitory/LTD-like effects, although individual responses vary (Huang *et al.*, 2005; Lefaucheur *et al.*, 2020). The obligatory role of NMDA receptor activation in LTP provides the mechanistic rationale for pharmacological augmentation. Agents that enhance glycine-site occupancy (DCS) or sustain catecholaminergic tone (lisdexamfetamine (LDX)) may widen the neuroplastic window within which TMS exerts its effects (Brown and Philip, 2025; Fitzsimmons *et al.*, 2024). This principle is discussed in detail in “Augmentation: Pharmacological optimization of the neuroplastic window”.

Critically, TMS effects extend beyond the stimulated cortical site to modulate distributed brain networks (Fox *et al.*, 2012; Fox *et al.*, 2014). Of note, Fox *et al.* (2012) reported that the therapeutic efficacy of left dorsolateral prefrontal cortex (L-DLPFC) stimulation in depression correlates with functional connectivity to the subgenual anterior cingulate cortex (sgACC) and established the principle that where you stimulate matters because of what that site is connected to. This connectivity principle is the conceptual foundation for precision targeting and, as we discuss below, for the somato-cognitive action network (SCAN)-targeting paradigm in PD.

Three converging principles

Acceleration: From weeks to hours

Standard TMS protocols for depression require 20–30 sessions over 4–6 weeks, typically achieving remission rates of approx. 30% (Carpenter *et al.*, 2012; Mutz *et al.*, 2019). The clinical question driving accelerated protocols is straightforward: Can more stimulation delivered in less time match or exceed these outcomes? Several groups have now attempted to address this issue, with differing strategies and varying levels of evidence.

The most extensively studied accelerated protocol is SAINT, which compresses treatment into 50 iTBS sessions delivered over 5 days (10 sessions/day, 50-min intervals, 90,000 pulses) and uses functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI)-guided individualized targeting of the L-DLPFC site maximally anticorrelated with the sgACC (Cole *et al.*, 2020; Cole, Phillips, *et al.*, 2022). In the original double-blind randomized controlled trial (RCT) ($n = 29$), SAINT achieved 79% remission on the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), compared with 13% remission noted in the sham group (Cole, Phillips, *et al.*, 2022). In September 2022, the Magnus Neuromodulation System (Magnus Medical,

Inc., Burlingame, USA) with SAINT technology received FDA clearance.

The question of whether these findings would replicate in a second, larger trial was addressed in 2026. A second double-blind, sham-controlled RCT ($n = 48$) reported 50.0% remission compared to 20.8% with sham at 1 month ($p = 0.035$), closely recapitulating the original trial's 1-month remission rate of 46.2% (Kratter *et al.*, 2026). Beyond clinical outcomes, the study identified a reduction in left anterior cingulate cortex (L-ACC) beta power as a candidate mechanism, and pre-treatment L-ACC beta power as a scalable EEG biomarker predicting response ($R^2 = 0.30\text{--}0.40$). Important caveats remain: the sample was single-site and demographically limited; no direct comparison against conventional rTMS has been conducted; and the 50-min inter-session interval (originally justified by rodent hippocampal slice data) may not be optimal for humans. Two large accelerated iTBS trials that demonstrated equivalence with standard rTMS used 15-min spacing, suggesting that the ideal dosing schedule remains unresolved (Fitzgerald *et al.*, 2026).

A conceptually different approach to acceleration involves engaging multiple circuits rather than intensifying stimulation of a single circuit. Zhao *et al.* (2025) tested a sequential dual-site protocol in a sham-controlled RCT ($n = 52$): 4 rTMS sessions per day over 4 days, targeting

the L-DLPFC followed by the dorsomedial prefrontal cortex (DMPFC). At week 4, response and remission rates (MADRS) were 57.69% and 38.46% (vs. 23.08% and 15.38% for sham), with over 85% of responders maintaining remission at 6 months. Resting-state fMRI revealed dissociable mechanisms for each target, suggesting that multi-site stimulation may access therapeutic pathways unavailable to single-target protocols (Zhao *et al.*, 2025).

Where dual-site stimulation seeks to broaden therapeutic reach by engaging additional circuits, a complementary logic asks whether intensifying stimulation within the same target can overcome treatment resistance through sheer neuroplastic dose. The Pururauka protocol tested this premise, delivering 180,000 iTBS pulses over 5 days in 36 adults with severe depression and active suicidal ideation, doubling the pulse count of SAINT (Virto-Farfan *et al.*, 2025). Marked symptom reduction was observed (Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) decreased from 38.89 to 13.61) and sustained at 6 months, though these pre-experimental results lack a sham control.

Taken together, these protocols illustrate that acceleration can be implemented through multiple strategies, namely temporal compression, multi-site engagement, and dose escalation, rather than representing a single uniform approach. However, the field remains at an early stage. The NNDC/CTMS/IFCN (National Network of Depression

Table 1. Comparison of accelerated transcranial magnetic stimulation (TMS) protocol parameters and outcomes in treatment-resistant depression (TRD)

Protocol	Duration	Total pulses, n	Targeting	Augmentation	Baseline severity	Remission rate [%]	Evidence level	Follow-up (time point)
Standard rTMS/iTBS	4–6 weeks	≈36,000–90,000	scalp-based heuristic L-DLPFC (Beam F3/5-cm rule)	none (concurrent medications)	MADRS ~20–25	≈30 (various scales)	level 1 (multiple RCTs)	post-treatment (4–6 weeks)
SAINT/SNT	5 days	90,000	fcMRI (sgACC)	none	MADRS ~33	50–79 (MADRS)	level 2 (2 RCTs)	1 month (primary); 12 weeks (durability)
Dual-site acceleration	4 days	38,400	scalp-based DLPFC (Beam F3/5-cm rule) + DMPFC (25% nasion–inion)	none	MADRS ~27	38 (MADRS)	level 3 (1 RCT)	4 weeks (primary); 6 months (durability)
Pururauka	5 days	180,000	scalp-based heuristic L-DLPFC (Beam F3/5-cm rule)	none	HDRS ~38.9	17 (HDRS)/68 (MADRS)	level 4 (uncontrolled single-arm study)	post-treatment; 6 months
ONE-D	1 day	12,000	scalp-based heuristic L-DLPFC (Beam F3/5-cm rule)	DCS 125 mg + LDX 20 mg	HDRS-17 ~24	71 (HDRS-17)/49 (PHQ-9)	level 4 (open-label/case series)	6 weeks (open-label); 3–6 months (case series)

Remission rates reflect the highest reported figures from cited studies: SAINT/SNT: 79% from an original RCT (Cole, Phillips, *et al.*, 2022), 50% from a confirmatory second RCT (Kratter *et al.*, 2026); ONE-D: 71% from open-label series (Vaughn, Marino, Engelbertson, Dojnov, Johnson, *et al.*, 2025), 49% from propensity-matched comparison (Berlow *et al.*, 2026); Pururauka: 17% remission on HDRS-17 (≤ 7) at 6 months, 68% remission on MADRS post-treatment (Virto-Farfan *et al.*, 2025); this protocol enrolled patients with severe baseline depression (mean HDRS of 38.89), with HDRS values substantially higher than those reported in other listed protocols (≈20–25). Therefore, remission rates are not directly comparable across rows.

DCS – D-cycloserine; DLPFC – dorsolateral prefrontal cortex; DMPFC – dorsomedial prefrontal cortex; fcMRI – functional connectivity magnetic resonance imaging; HDRS – Hamilton Depression Rating Scale; iTBS – intermittent theta-burst stimulation; L-DLPFC – left-dorsolateral prefrontal cortex; LDX – lisdexamfetamine; MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; ONE-D – Optimized, Neuroplasticity-Enhanced techniques in Depression; PHQ-9 – Patient Health Questionnaire-9; rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation; RCT – randomized controlled trial; SAINT – Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy; sgACC – subgenual anterior cingulate cortex; SNT – Stanford Neuromodulation Therapy.

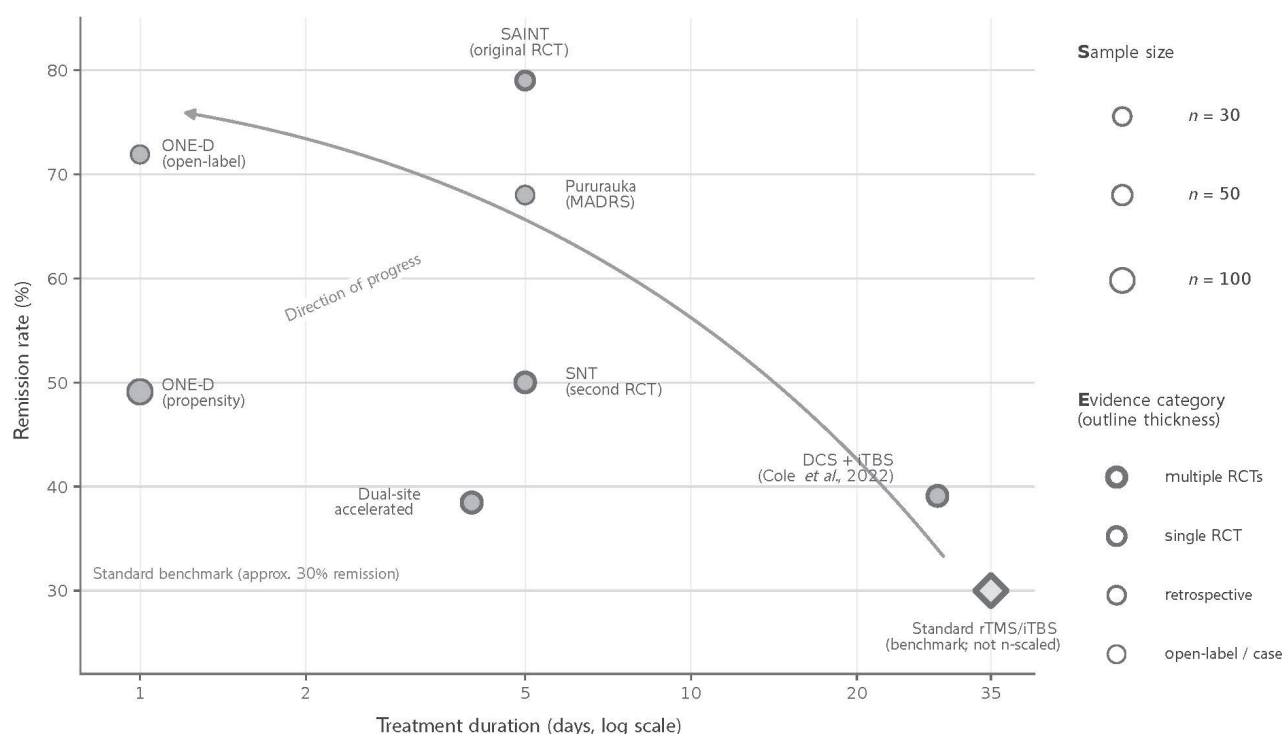


Fig. 1. Transcranial magnetic stimulation (TMS) protocol landscape: treatment duration versus reported remission rate

Each bubble represents a study or protocol estimate. The x-axis is logarithmic. The conventional-course standard rTMS/iTBS benchmark aggregates evidence across multiple trials and is therefore shown as a fixed diamond rather than an n-scaled bubble. For protocols with more than 1 report, including ONE-D and SAINT/SNT, results from separate studies are plotted separately. The remission estimates were obtained using different outcome measures and assessment time points and are not directly interchangeable; study-specific details are provided in Table 1. Pururauka is plotted at 68% MADRS-based remission post-treatment; the 17% HDRS-17 remission rate at 6 months is reported separately. DCS + iTBS (Cole et al., 2022) is positioned at 28 elapsed days, reflecting the full 4-week course of 20 weekday sessions. The curved arrow indicates a conceptual direction toward shorter treatment duration and higher remission; it is not a fitted trend.

DCS – D-cycloserine; HDRS – Hamilton Depression Rating Scale; iTBS – intermittent theta-burst stimulation; MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; ONE-D – Optimized, Neuroplasticity-Enhanced techniques in Depression; PHQ-9 – Patient Health Questionnaire-9; RCT – randomized controlled trial; rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation; SAINT – Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy; SNT – Stanford Neuromodulation Therapy.

Centers/Clinical TMS Society/International Federation of Clinical Neurophysiology) consensus acknowledges accelerated protocols as promising but notes that the evidence is limited to small samples, and SAINT is not yet a clinical standard of care (Trapp et al., 2025). A recent editorial underscores that no single accelerated protocol has emerged as superior. Key parameters (number of daily sessions, inter-session interval, pulse number per session, and stimulation intensity) remain empirically unresolved, with multiple effective configurations likely to coexist (Fitzgerald et al., 2026). The principal protocol parameters and reported remission outcomes are summarized in Table 1 and Fig. 1.

Augmentation: Pharmacological optimization of the neuroplastic window

The concept of pharmaco-TMS (Brown and Philip, 2025) posits that TMS provides the directional stimulus (which circuits to change), while pharmacology ensures the optimal chemical environment for plasticity. D-cycloserine is

the only agent with RCT evidence for specifically enhancing TMS-induced synaptic plasticity. The ONE-D protocol represents its most comprehensive clinical translation to date, combining pharmacological augmentation with single-day accelerated delivery.

D-cycloserine, a partial agonist at the glycine site of the NMDA receptor (100–125 mg), enhances bidirectional NMDA receptor-dependent synaptic plasticity (Vestring et al., 2024). In a peer-reviewed RCT on depression, Cole, Sohn, et al. (2022) ($n = 50$) demonstrated a 73.9% response in the iTBS + DCS group vs. 29.3% with iTBS + placebo, with remission at 39.1%, and an effect size of $d = 0.99$. DeMayo et al. (2025) subsequently identified a serum DCS threshold of 7 $\mu\text{g/mL}$ predictive of response, opening the way for pharmacokinetic-guided dosing. The augmentation paradigm has since extended to obsessive-compulsive disorder, where a triple-blind, sham- and placebo-controlled RCT targeting the medial prefrontal cortex found a similarly large effect ($d = 1.34$ vs. sham; $n = 24$), suggesting that NMDA receptor-dependent plasticity enhancement may represent a transdiagnostic, circuit-general principle

rather than a depression-specific phenomenon (McGirr *et al.*, 2025). Secondary analyses of the depression RCT demonstrated rapid reduction of suicidal ideation with concurrent modification of implicit suicide-related cognitive bias, an effect independent of overall depressive symptom improvement (Sohn *et al.*, 2025).

The evidence base for ONE-D is at an early developmental stage. To date, no randomized, sham-controlled trial has been completed. The available data come from a single open-label case series, one retrospective propensity-matched comparison (currently a preprint), a peer-reviewed 5-patient case series, and a single independent case report. The findings reviewed below should therefore be considered hypothesis-generating rather than confirmatory.

The ONE-D protocol (Vaughn, Marino, Engelbertson, Dojnov, Johnson, *et al.*, 2025) represents the most comprehensive implementation of this concept, combining DCS (125 mg) and LDX (20 mg) with single-day accelerated delivery (20 iTBS sessions over 9.5 h, 30-min inter-session intervals, scalp-heuristic targeting of the L-DLPFC). The mechanistic rationale for adding LDX to the ONE-D regimen is biologically plausible but currently entirely speculative. As a prodrug converted to d-amphetamine, LDX elevates synaptic dopamine and norepinephrine, and animal data suggest that catecholaminergic tone may modulate the threshold for NMDA-dependent LTP and prolong post-stimulation plasticity (Brown and Philip, 2025). However, no randomized, controlled, placebo-blinded study has tested LDX as an adjunct to TMS in any indication, and no human study has demonstrated that LDX modifies TMS-induced cortical plasticity, behavioral response, or neurophysiological biomarkers. Therefore, the available data do not permit any inference about whether LDX contributes to ONE-D outcomes; the protocol should be regarded as an empirically untested combination intervention until factorial designs (DCS alone vs. DCS + LDX vs. placebo) are completed. In an open-label series ($n = 32$; TRD), ONE-D reported 87.5% response and 71.9% remission at 6 weeks (HDRS-17, intention-to-treat). A subsequent propensity-matched retrospective comparison ($n = 106$ (single-day) vs. $n = 191$ (once-daily TMS)) found Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) remission rates of 49.1% vs. 25.1% ($p < 0.0001$), thereby maintaining the approx. 2-fold advantage over conventional TMS (Berlow *et al.*, 2026). A peer-reviewed case series involving 5 patients confirmed sustained remission at 3–6 months across several protocol variants and revealed a distinctive temporal dissociation between the single-day intervention and full therapeutic response, which in some cases required up to 6 weeks, consistent with a delayed neuroplastic cascade (Vaughn, Marino, Engelbertson, Dojnov, Stine, *et al.*, 2025). A case report from a separate clinical center reported the use of the core ONE-D approach, with a reduction in HDRS-17 from 20 to 2 within 1 week (Middleton *et al.*, 2025). Randomized controlled trials are essential to confirm efficacy of the treatment.

Several methodological limitations should be emphasized. First, the absence of a sham-controlled randomized design precludes any conclusion about specific efficacy vs. placebo or expectancy effects, which can be substantial in TRD trials. Second, the retrospective propensity-matched comparison study (Berlow *et al.*, 2026) is currently a preprint. Third, the relative contributions of single-day delivery, DCS, LDX, and concurrent care cannot be disentangled from the existing data. Fourth, the reports include overlapping authorship and do not yet constitute fully independent replication. A randomized, sham-controlled trial isolating each component is essential before ONE-D can be recommended for clinical adoption.

Precision and personalization: from the 5-cm rule to individualized protocols

Traditional coil positioning relied on the 5-cm rule (5 cm anterior to the motor hand area), which frequently missed the DLPFC entirely (Herwig *et al.*, 2001). Contemporary precision operates at multiple levels, forming a practical good–better–best ladder for clinical implementation. At the entry tier, pragmatic scalp-based rules such as the Beam F3 method (or the original 5-cm rule) allow for rapid targeting without imaging resources; at the next tier, anatomical MRI-guided neuronavigation refines coil placement to each patient's cortical anatomy; and at the top tier, fcMRI identifies the precise DLPFC point maximally anticorrelated with the sgACC, while electric-field modeling (e.g., SimNIBS), network-based targeting approaches such as Targeted Functional Network Stimulation (TANS), and diffusion tractography further optimize coil orientation (Cash and Zalesky, 2024). This stepped model allows busy community clinics to select an approach matched to available resources and expertise, facilitating broader access to precision TMS without requiring all sites to adopt the most resource-intensive protocols immediately.

Clinical evidence for individualized targeting is growing, but large head-to-head trials remain limited. Connectivity-based targeting is grounded in the observation that antidepressant response is associated with stimulating L-DLPFC sites intrinsically anticorrelated with the sgACC (Fox *et al.*, 2012). Promising clinical outcomes have been reported with individualized fcMRI-guided protocols, including robotically delivered approaches (Hearne *et al.*, 2025). At the same time, consensus guidelines continue to endorse pragmatic scalp-based rules (e.g., Beam F3 or 5.5 cm) when neuronavigation or fcMRI-guided targeting is unavailable, given the cost and workflow complexity of precision pipelines (Trapp *et al.*, 2025).

Beyond spatial precision, personalization extends to the temporal domain and to patient selection – determining when to stimulate and who is most likely to respond. Closed-loop TMS–EEG systems can synchronize pulses with real-time oscillatory activity, aiming to deliver stimulation at temporally optimal phases of cortical excitability.

Resting-state EEG is also emerging as a cost-accessible complement to fMRI for patient stratification: reductions in L-ACC beta power following Stanford Neuromodulation Therapy (SNT) correlate with clinical improvement ($\rho \approx 0.5$), and elevated pre-treatment L-ACC beta power predicts greater antidepressant benefit (Kratter *et al.*, 2026), raising the prospect of EEG-guided patient selection and adaptive, beta-informed stimulation timing. Emerging work suggests that TMS-derived cortical excitability metrics may extend beyond treatment monitoring toward diagnostic classification of MDD itself, with machine learning models combining novel motor evoked potential (MEP)-derived indices (δ and ρ) achieving >82% accuracy in preliminary studies. However, replication in larger samples is required (López Pereyra *et al.*, 2026). The envisioned multimodal pipeline (diagnostic fMRI, stimulation guided by diffusion tensor imaging/finite element method (DTI/FEM) modelling, and real-time optimization via closed-loop EEG/magnetoencephalography (MEG) with artificial intelligence (AI)) is technologically feasible at each step; the challenge lies in integrating it into a clinically practical workflow (Cash and Zalesky, 2024; Fitzsimmons *et al.*, 2024).

Positioning TMS in treatment algorithms: Efficacy, safety, and cost-effectiveness

Recent comparative trials are repositioning TMS from a last-resort option to a parallel step in TRD algorithms. In the ASCERTAIN-TRD study ($n = 278$), rTMS augmentation and aripiprazole augmentation both improved depressive symptoms more than antidepressant switching on the primary Symptoms of Depression Questionnaire (SDQ) (Papakostas *et al.*, 2024). Mean SDQ change was -33.25 (rTMS) and -33.32 (aripiprazole) vs. -28.73 with switching; rTMS also produced greater MADRS improvement than switching (-17.39 vs. -13.22). In a separate randomized trial of antidepressant non-responders, rTMS as the next step yielded substantially higher remission rates than continued pharmacotherapy (27.1% vs. 4.9%) (Dalhuisen *et al.*, 2024). Comparative data against intranasal esketamine remain indirect. An individual participant data analysis using propensity score matching suggested that both rTMS and esketamine outperformed antidepressant medication, with no statistically significant differences between the 2 active treatments (estimated marginal mean difference = -2.46 , 95% confidence interval (95% CI): -5.82 – 0.89) (Kaster *et al.*, 2025).

Beyond efficacy, TMS offers a favorable safety and tolerability profile relative to systemic pharmacotherapy. O'Sullivan *et al.* (2024) systematically compared rTMS, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), psychotherapy, and electroconvulsive therapy (ECT) across multiple

domains and argued that conventional rTMS already meets the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) criteria for first-line status in major depressive episodes. Key advantages include a substantially lower risk of serious adverse events (seizure incidence approx. 1 per 60,000 sessions; manic conversion rate comparable to sham) and higher treatment completion rates (dropout: 7.5–12% vs. 15–19% for SSRIs; compliance: 80–90% vs. 62–66%), the latter being a clinically significant advantage given that antidepressant non-adherence is a major contributor to treatment failure and relapse. These data suggest that rTMS could be positioned earlier in treatment algorithms, not solely after pharmacotherapy failure, particularly for patients with contraindications to systemic medication, a history of intolerance, or a preference for non-pharmacological approaches.

Recent health-economic analyses in Canada and the United Kingdom suggest that rTMS/iTBS is cost-effective relative to pharmacotherapy alone, particularly when services achieve sufficient throughput, further supporting consideration of TMS as an earlier-line treatment option (Cox *et al.*, 2026; O'Sullivan *et al.*, 2024). Downar (2025) introduced the metric of treatment time per remission (TTPR): conventional protocols require over 100 h, accelerated protocols under 20 h, and single-day regimens under 5 h, approaching cost parity with pharmacotherapy.

Maintenance TMS: Sustaining the accelerated response

The long-term durability of accelerated TMS response remains underinvestigated. Two systematic reviews (d'Andrea *et al.*, 2023, $n = 847$; Wilson *et al.*, 2022, $n = 1,494$) converge on several conclusions: maintenance TMS significantly reduces relapse rates; at least 3 monthly sessions are needed to sustain response; cluster and continuous protocols outperform single-session monthly schedules; and the risk of relapse peaks approx. 5 months after acute treatment, delineating a critical vulnerability window. Notably, some patients who did not meet remission criteria at the end of the acute course subsequently converted during maintenance sessions, suggesting a “delayed conversion” phenomenon that parallels the delayed neuroplastic cascade described for the ONE-D protocol (see: “Augmentation: Pharmacological optimization of the neuroplastic window”).

A recently published Dutch-Flemish consensus statement provides the most comprehensive framework to date for structuring maintenance practice (Dalhuisen *et al.*, 2026). Based on a systematic PubMed® review of 22 studies (through June 2025) and 2 expert consensus meetings, the panel categorized maintenance approaches into 3 types: tapering (symptom-guided gradual reduction immediately after acute treatment); maintenance rTMS (fixed-interval

single or clustered sessions); and retreatment (reinitiating a full treatment course upon relapse). Among maintenance protocols, clustered sessions (specifically 5 sessions per month delivered over 2.5–5 days) showed the most consistent evidence for sustaining remission across open-label studies, while single-session monthly schedules produced inconsistent results. A 2025 RCT comparing weekly maintenance rTMS to lithium over 24 weeks found no significant differences in relapse rates (7 events/group), while the rTMS arm demonstrated substantially better tolerability (Noda *et al.*, 2025). Retreatment upon relapse, repeating the acute protocol, was effective in over 85% of previously responding patients surveyed across Dutch institutions, frequently requiring fewer sessions than the original acute series. The consensus recommendations emphasize individualized, symptom-guided decision-making and structured monitoring (e.g., periodic symptom questionnaires) to identify the optimal time to initiate maintenance or retreatment.

The accelerated delivery model enables a qualitatively distinct, reactive maintenance paradigm. Stimpson *et al.* (2026) tested personalized continuation therapy (PCT) with SAINT. Twenty-one TRD participants, remotely monitored via wearable biometrics, received symptom-triggered retreatment over 12 months. Participants spent 85.9% of follow-up in remission, requiring a mean of only 2.3 treatment days per retreatment course, with no evidence of tachyphylaxis across repeated administrations. The absence of tachyphylaxis is clinically significant, as it addresses a key concern that intensive stimulation protocols might progressively saturate the capacity for synaptic plasticity. These preliminary findings suggest that accelerated TMS may be amenable to an “as-needed” treatment model analogous to episodic pharmacotherapy. However, confirmation is required in controlled trials with longer follow-up.

Parkinson’s disease and the somato-cognitive action network

Consider a 67-year-old former civil servant with idiopathic PD who, despite optimized levodopa therapy, experiences increasing axial symptoms, namely gait freezing, postural instability, and dysarthria, that respond poorly to dopaminergic adjustment. Such a phenotype, where the limiting symptoms reflect non-dopaminergic circuit dysfunction beyond the cardinal striatal pathology, exemplifies the unmet need that has motivated the reframing of rTMS targets in PD discussed in this section.

Parkinson’s disease offers an instructive case study for integrating acceleration and precision targeting and for motivating future augmentation studies. Transcranial magnetic stimulation has been investigated in PD for decades, with meta-analyses reporting modest motor improvements but high heterogeneity (Yang *et al.*, 2018;

Zhang *et al.*, 2022). The fundamental problem has been the absence of a pathophysiology-grounded cortical target. Most trials stimulated the M1 hand area or supplementary motor area based on anatomical landmarks, treating the motor cortex as a homogeneous structure.

Recent work has reframed this problem. Gordon *et al.* (2023) discovered that the primary motor cortex contains interleaved SCAN regions responsible for whole-body action coordination, arousal regulation, and autonomic control, alternating with effector-specific (foot, hand, mouth) motor representations along the central sulcus. Jensen *et al.* (2023) independently confirmed a motor association area in the depths of the central sulcus, and Dosenbach *et al.* (2025) further characterized the SCAN as the brain’s action-mode network. Ren *et al.* (2026), using a large multimodal dataset ($n = 863$), demonstrated that 6 subcortical structures central to PD are preferentially connected to the SCAN. The authors noted that PD is characterized by disease-specific SCAN-to-subcortex hyperconnectivity, and, most critically for clinical practice, that all effective PD treatments (deep brain stimulation (DBS), levodopa, TMS, focused ultrasound) converge on normalizing this hyperconnectivity. This parallels the role of the sgACC as a connectivity hub in depression-focused TMS, suggesting that circuit-level targeting may be a generalizable principle across neuromodulation indications.

The same study included an RCT comparing SCAN-targeted vs. effector-targeted iTBS in 36 PD patients (accelerated schedule: 7,200 pulses/day, 14 days). The SCAN group demonstrated approx. twice the motor improvement (Movement Disorder Society-Unified Parkinson’s Disease Rating Scale Part III (MDS-UPDRS-III) reduction: 13.48 points vs. 6.49 points), with gains across all subdomains. Critically, SCAN-targeted stimulation reduced pathological hyperconnectivity, whereas effector-targeted stimulation did not, providing both a mechanistic explanation and a candidate treatment biomarker. The result is noteworthy because all stimulation parameters were identical, except for the cortical target. However, the trial lacked a sham arm, limiting conclusions about the overall effect of TMS compared to placebo. The implications of this absence merit closer examination. Placebo responses in PD trials are typically large — meta-analyses report mean MDS-UPDRS-III reductions of approx. 4–6 points in sham-stimulation arms, occasionally exceeding 8 points in surgical-blind designs. The 6.49-point reduction observed in the effector-targeted arm is therefore within the range plausibly attributable to expectancy alone, while the 13.48-point reduction in the SCAN arm clearly exceeds typical placebo magnitudes. The differential motor improvement and the differential normalization of SCAN-to-subcortex hyperconnectivity together support a target-specific effect. However, the overall efficacy of SCAN-targeted TMS in PD beyond placebo cannot be quantified from this design. A multicenter, sham-controlled trial is the necessary next step.

The SCAN–PD findings invite further integration of the framework. The established glutamatergic dysfunction of basal ganglia circuits in PD (McGregor and Nelson, 2019) provides a rationale for pharmacological augmentation of NMDA-dependent plasticity, though no study has yet tested this combination. The protocol already employed an accelerated schedule; whether further compression is feasible remains to be explored. SCAN-to-subcortex hyperconnectivity as a biomarker could enable adaptive treatment protocols, and EEG-based proxies, potentially derived from beta-band coherence patterns (Mantini *et al.*, 2007), could reduce dependence on fMRI for SCAN localization. More broadly, the PD trial illustrates a generalizable three-step logic: discover the circuit architecture; characterize its disease-specific dysregulation; and target it individually, a template that may serve for psychiatric applications. However, a critical difference must be acknowledged. Parkinson's disease has a relatively well-understood neurodegenerative cause that may make it behave as a single pathophysiological entity with a mappable network-level correlate. Depression and other psychiatric disorders likely encompass multiple distinct entities, each potentially involving different network-level dysfunctions (Drysdale *et al.*, 2017). They may therefore require identification of multiple disorder-specific circuit signatures before comparable precision can be achieved.

Beyond depression and Parkinson's disease

While depression and PD provide the most developed test beds for the 3 principles reviewed here, accelerated, multi-site, augmented, and connectivity-based rTMS protocols are increasingly being explored across the neuropsychiatric spectrum. The most directly analogous example to the depression and PD paradigms reviewed above comes from Alzheimer's disease. Koch *et al.* (2022) targeted the precuneus – a key node of the default mode network (DMN) – in a 24-week phase 2 randomized, double-blind, sham-controlled trial, demonstrating slowed cognitive and functional decline in mild-to-moderate AD. A 52-week extension using personalized neuronavigated TMS–EEG to refine the precuneus target confirmed durable benefit across cognition, activities of daily living and behavioral symptoms (Koch *et al.*, 2025). A recent narrative synthesis from the same group situates this program within a broader framework for non-invasive brain stimulation in dementia (Koch *et al.*, 2024). The Koch protocol is notable because it combines acceleration with connectivity-based precision targeting, further refined by EEG-guided personalization. An earlier randomized double-blind sham-controlled trial established proof of concept for combining multi-site rTMS with cognitive training in mild-to-moderate AD (Lee *et al.*, 2016), a complementary augmentation strategy that has continued to inform contemporary

multi-target dementia protocols. Beyond AD, sequential, neurocircuit-informed rTMS targeting both the DLPFC and DMPFC has shown promise for bipolar II disorder in adolescents (Luo *et al.*, 2024), extending the dual-site logic developed in adult depression. Accelerated rTMS targeting the primary motor cortex is also under randomized investigation for chronic neuropathic pain (e.g., NCT05295498). For obsessive–compulsive disorder, DCS augmentation of TMS produced large-effect results in a triple-blind RCT (McGirr *et al.*, 2025), as discussed in “Augmentation: Pharmacological optimization of the neuroplastic window”. This finding suggests that the augmentation principle may transfer beyond depression. Comparable efforts are underway in addiction (DLPFC accelerated protocols), tinnitus (auditory-cortex multisite designs), and post-stroke motor rehabilitation. These applications are mentioned for completeness; a comprehensive cross-indication synthesis would warrant a separate review.

Limitations and translational challenges

Enthusiasm must be tempered by critical appraisal. Many key findings are based on small samples ($n = 29–36$ in the key RCTs for SAINT and SCAN-targeted PD–TMS). The NNDC/CTMS/IFCN consensus (Trapp *et al.*, 2025) explicitly notes that SAINT is not yet a clinical standard. Durability data for accelerated protocols are limited to 4–6 weeks in most studies. Moreover, approx. half of SAINT responders relapsed within 12 weeks in 1 follow-up study, highlighting the need for maintenance strategies (Geoly *et al.*, 2025; Fitzgerald *et al.*, 2026). The SCAN-targeted TMS trial lacked a sham control. While comparing 2 active targets demonstrates the superiority of SCAN targeting, it does not isolate the overall TMS effect from placebo. Multicenter replication is essential.

Precision targeting introduces logistical and economic barriers: fMRI-guided personalization requires specialized imaging, computational infrastructure, and expertise not yet available in most clinical settings; conventional methods such as Beam F3 have yielded lower response rates in indirect cross-study comparisons. However, dedicated head-to-head trials are still needed (Cash and Zalesky, 2024), as no prospective clinical trial has yet demonstrated superior outcomes for imaging-based targeting over practical scalp-based methods that account for head size, such as Beam F3 (Fitzgerald *et al.*, 2026). Evidence of pharmacological augmentation comes from a single trial ($n = 50$). The plasticity ceiling concept, which posits that intensive protocols may saturate synaptic LTP capacity, limiting the additional benefit of NMDA agonism, requires empirical testing (Ganesh *et al.*, 2025). However, preliminary data from PCT suggest no tachyphylaxis across repeated accelerated courses (see: “Maintenance TMS: Sustaining the accelerated response”).

Several additional methodological concerns warrant consideration. Protocol heterogeneity across accelerated TMS studies limits direct comparison and impedes identification of optimal parameters. Many key findings originate from a small number of research groups (notably Cole for SAINT/SNT, Downar/Vaughn for ONE-D, and Ren/Zhang for SCAN-PD), raising concerns about independence from replication and investigator allegiance. Available data come overwhelmingly from North American and East Asian cohorts; generalizability to European populations remains untested. Finally, publication bias is a concern, and several cited studies (Berlow *et al.*, 2026; Ganesh *et al.*, 2025) are preprints that were not peer-reviewed.

The present review is narrative in scope, without formal risk-of-bias assessment or meta-analytic pooling. Systematic reviews with pre-registered protocols are needed for each domain discussed here.

Implications for the Polish healthcare context

Translation of the protocols reviewed here into routine clinical practice in Poland will face several practical barriers. Functional connectivity MRI-guided targeting requires resting-state MRI acquisition with individualized post-processing pipelines, expertise that is currently concentrated in academic centers. Reimbursement pathways for accelerated TMS, including SAINT-type protocols, are not yet defined within the Polish public health system, and the National Health Fund (NFZ) reimburses only standard rTMS for TRD in selected centers. Pharmacological augmentation with DCS is feasible (DCS may be sourced via direct import authorization in some European Union (EU) jurisdictions), whereas LDX has been available in Poland since 2023 but remains restricted to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) indications, requiring off-label use under appropriate institutional governance for any TMS-augmentation application. We therefore anticipate that the most immediately translatable advances for Polish settings are: 1) accelerated iTBS schedules using scalp-based targeting (Beam F3), which require no additional imaging infrastructure; 2) DCS augmentation, contingent on protocol approval and drug sourcing; and 3) the conceptual framework of circuit-based targeting, which may inform research collaborations with centers possessing fcMRI capability.

Conclusions

Transcranial magnetic stimulation is entering a phase of active development defined by the convergence of acceleration, augmentation, and precision targeting. Together, these principles share a simple aim: to maximize the biological impact of each stimulation session by delivering

treatment efficiently, within a neuroplasticity-optimized milieu, and to the right cortical target for each patient.

Parkinson's disease illustrates the integration of acceleration and precision targeting particularly clearly; pharmacological augmentation remains a testable extension. The demonstration that SCAN-targeted stimulation approx. doubled motor improvement over effector-targeted stimulation (using identical parameters) provides initial evidence for circuit-informed target selection. However, the absence of a sham arm and the small sample ($n = 36$) require confirmatory trials before clinical adoption.

Across indications – from TRD, where TMS is increasingly positioned alongside pharmacotherapy and esketamine, to PD, where circuit-level targeting has shown early promise – these 3 principles provide a framework for ongoing clinical innovation. The TTPR metric (Downar, 2025) suggests that accelerated and augmented protocols may eventually bring TMS toward cost parity with pharmacotherapy, though this depends on achieving sufficient clinical throughput. Current priorities include adequately powered multicenter RCTs, scalable precision-targeting workflows, systematic pharmacological augmentation trials, and biomarker integration to enable adaptive, individualized treatment. For the patient described in our introduction, the 42-year-old teacher who has exhausted standard pharmacological options, these developments suggest that a single day of pharmacologically augmented TMS, even with scalp-based targeting, may warrant evaluation as an alternative to prolonged medication adjustment, pending confirmation in controlled trials.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Data availability

Not applicable. No datasets were generated or analyzed for this narrative review.

Consent for publication

Not applicable.

Use of AI and AI-assisted technologies

During the preparation and proof revision of this manuscript, the authors used ChatGPT (OpenAI, San Francisco, USA) and Claude (Anthropic, San Francisco, USA) to assist with language and structural editing, reference checking, and the preparation and revision of Figure 1. All AI-assisted material was critically reviewed by the authors and, where relevant, checked against the cited sources. The authors take full responsibility for the final content. These tools were not used to generate or analyze study data.

ORCID iDs

Dawid Wiener  <https://orcid.org/0000-0002-2234-0044>

Mikołaj Pawlak  <https://orcid.org/0000-0002-8607-0194>

Filip Rybakowski  <https://orcid.org/0000-0001-5503-3019>

References

- Berlow YA, Marino B, Johnson L, Stine M, Dojnov A, Matthews H, *et al.* Single-day versus once-daily transcranial magnetic stimulation in depression: A propensity-matched comparison of treatment outcomes [Preprint]. Research Square 2026. doi:10.21203/rs.3.rs-8476115/v1
- Brown JC, Higgins ES, George MS. Synaptic plasticity 101: The story of the AMPA receptor for brain stimulation practitioner. *Neuromodulation* 2022; 25(8): 1289–1298. doi:10.1016/j.neurom.2021.09.003
- Brown JC, Philip NS. Pharmaco-transcranial magnetic stimulation: Letting mechanism guide the way. *Am J Psychiatry* 2025; 182(3): 240–242. doi:10.1176/appi.ajp.20241151
- Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, Boyadjis T, Brock DG, Cook IA, *et al.* Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: A multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depress Anxiety* 2012; 29(7): 587–596. doi:10.1002/da.21969
- Cash RFH, Zalesky A. Personalized and circuit-based transcranial magnetic stimulation: Evidence, controversies, and opportunities. *Biol Psychiatry* 2024; 95(6): 510–522. doi:10.1016/j.biopsych.2023.11.013
- Cole EJ, Phillips AL, Brandon SB, Stimpson KH, Nejad R, Barmak F, *et al.* Stanford neuromodulation therapy (SNT): A double-blind randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2022; 179(2): 132–141. doi:10.1176/appi.ajp.2021.20101429
- Cole J, Sohn MN, Harris AD, Bray SL, Patten SB, McGirr A. Efficacy of adjunctive D-cycloserine to intermittent theta-burst stimulation for major depressive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2022; 79(12): 1153–1161. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.3255
- Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, *et al.* Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2020; 177(8): 716–726. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19070720
- Cox E, Ma J, Roadevin C, Morris R, James M. Is it time for mental health services to invest in neurostimulation? An economic evaluation of transcranial magnetic stimulation therapies for the treatment of moderate to severe treatment-resistant depression in the UK. *BMJ Ment Health* 2026; 29(1): e302237. doi:10.1136/bmjment-2025-302237
- Dalhuisen I, Steenkamp S, Arns M, van Belkum SM, Dijkstra ESA, Egberink L, *et al.* Consensus statement on the maintenance treatment of depression with rTMS in the Netherlands and Belgium. *Transcranial Magn Stimul* 2026; 6: 100210. doi:10.1016/j.transm.2026.100210
- Dalhuisen I, van Oostrom I, Spijker J, Wijnen B, van Exel E, van Mierlo H, *et al.* rTMS as a next step in antidepressant nonresponders: A randomized comparison with current antidepressant treatment approaches. *Am J Psychiatry* 2024; 181(9): 806–814. doi:10.1176/appi.ajp.20230556
- d'Andrea G, Mancusi G, Santovito MC, Marrangone C, Martino F, Santorelli M, *et al.* Investigating the role of maintenance TMS protocols for major depression: Systematic review and future perspectives for personalized interventions. *J Pers Med* 2023; 13(4): 697. doi:10.3390/jpm13040697
- DeMayo MM, Watson M, Harris AD, McGirr A. Serum levels of D-cycloserine predict antidepressant effects in pharmacologically enhanced intermittent theta-burst stimulation. *J Affect Disord.* 2025; 377: 60–67. doi:10.1016/j.jad.2025.02.062
- Dosenbach NUF, Raichle ME, Gordon EM. The brain's action-mode network. *Nat Rev Neurosci* 2025; 26(3): 158–168. doi:10.1038/s41583-024-00895-x
- Downar J. Scaling up a success story: How do we achieve universal access to transcranial magnetic stimulation? *Curr Opin Psychiatry* 2025; 38(6): 458–464. doi:10.1097/YCO.0000000000001029
- Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, *et al.* Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 2017; 23(1): 28–38. doi:10.1038/nm.4246
- Fitzgerald PB, Lagopoulos J, Che X. Accelerated rTMS: Complexities and clinical translation. *Brain Stimul* 2026; 19(2): 103057. doi:10.1016/j.brs.2026.103057
- Fitzsimmons SMDD, Oostra E, Postma TS, van der Werf YD, van den Heuvel OA. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced neuroplasticity and the treatment of psychiatric disorders: State of the evidence and future opportunities. *Biol Psychiatry* 2024; 95(6): 592–600. doi:10.1016/j.biopsych.2023.11.016
- Fox MD, Buckner RL, Liu H, Chakravarty MM, Lozano AM, Pascual-Leone A. Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(41): E4367–E4375. doi:10.1073/pnas.1405003111
- Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry* 2012; 72(7): 595–603. doi:10.1016/j.biopsych.2012.04.028
- Ganesh P, Kweon J, Tom J, Kim H, Varone G, McGirr A, *et al.* Single-day accelerated TMS with D-cycloserine augmentation for depression: A placebo-controlled trial [preprint]. Research Square 2025. doi:10.21203/rs.3.rs-7980692/v1
- Geoly AD, Stimpson KH, Espil FM, Bentzley BS, Williams NR. Durability of clinical benefit with Stanford Neuromodulation Therapy (SNT) in treatment-resistant depression. *Brain Stimul* 2025; 18(3): 875–881. doi:10.1016/j.brs.2025.04.006
- Gordon EM, Chauvin RJ, Van AN, Rajesh A, Nielsen A, Newbold DJ, *et al.* A somato-cognitive action network alternates with effector regions in motor cortex. *Nature* 2023; 617(7960): 351–359. doi:10.1038/s41586-023-05964-2
- Halassa MM, Frank MJ, Garety P, Ongur D, Airan RD, Sanacora G, *et al.* Developing algorithmic psychiatry via multi-level spanning computational models. *Cell Rep Med* 2025; 6(5): 102094. doi:10.1016/j.xcrm.2025.102094
- Hearne LJ, Webb L, Cash R, Robinson C, Mosley PE, Ng J, *et al.* Clinical and neurophysiological effects of robotically delivered fMRI-guided personalized transcranial magnetic stimulation therapy for depression. *Psychother Psychosom* 2025; 94(4): 225–231. doi:10.1159/000545692
- Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: Examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001; 50(1): 58–61. doi:10.1016/S0006-3223(01)01153-2
- Huang YZ, Edwards MJ, Rouin E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45(2): 201–206. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033
- Jensen MA, Huang H, Valencia GO, Klassen BT, van den Boom MA, Kaufmann TJ, *et al.* A motor association area in the depths of the central sulcus. *Nat Neurosci* 2023; 26(7): 1165–1169. doi:10.1038/s41593-023-01346-z
- Kaster TS, Dai Y, Vila-Rodriguez F, Downar J, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, *et al.* Efficacy of intranasal esketamine versus rTMS for treatment-resistant depression: Analysis of individual participant data from two clinical trials. *EClinicalMedicine* 2025; 90: 103609. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103609
- Koch G, Altomare D, Benussi A, Bréchet L, Casula EP, Dodich A, *et al.* The emerging field of non-invasive brain stimulation in Alzheimer's disease. *Brain* 2024; 147(12): 4003–4016. doi:10.1093/brain/awae292
- Koch G, Casula EP, Bonni S, Borghi I, Assogna M, Di Lorenzo F, *et al.* Effects of 52 weeks of precuneus rTMS in Alzheimer's disease patients: A randomized trial. *Alzheimers Res Ther* 2025; 17(1): 69. doi:10.1186/s13195-025-01709-7
- Koch G, Casula EP, Bonni S, Borghi I, Assogna M, Minei M, *et al.* Precuneus magnetic stimulation for Alzheimer's disease: A randomized, sham-controlled trial. *Brain* 2022; 145(11): 3776–3786. doi:10.1093/brain/awac285
- Kratter IH, Austelle CW, Lissemore JI, Wada M, Geoly A, Chaiken A, *et al.* Stanford neuromodulation therapy for treatment-resistant depression: A randomized controlled trial confirming efficacy, and an EEG study providing insight into mechanism of action and a potentially predictive biomarker of efficacy. *World Psychiatry* 2026; 25(1): 105–116. doi:10.1002/wps.70032
- Lee J, Choi BH, Oh E, Sohn EH, Lee AY. Treatment of Alzheimer's disease with repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Neurol* 2016; 12(1): 57–64. doi:10.3988/jcn.2016.12.1.57

35. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020; 131(2): 474–528. doi:10.1016/j.clinph.2019.11.002
36. López Pereyra S, Mazzotti DR, Oathes D, Goldschmied JR. Novel TMS-derived metrics enable machine learning classification of major depressive disorder. *NPP Digit Psychiatry Neurosci* 2026; 4(1): 1. doi:10.1038/s44277-025-00053-w
37. Luo Y, Bai Y, Wei K, Bi B. Toward a neurocircuit-based sequential transcranial magnetic stimulation treatment of pediatric bipolar II disorder. *J Affect Disord* 2024; 363: 99–105. doi:10.1016/j.jad.2024.07.022
38. Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta C, Romani GL, Corbetta M. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(32): 13170–13175. doi:10.1073/pnas.0700668104
39. McGirr A, Cole J, Patten SB, Adams B. Intermittent theta burst stimulation with adjunctive D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder: A randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2025; 182(3): 307–311. doi:10.1176/appi.ajp.20240181
40. McGregor MM, Nelson AB. Circuit mechanisms of Parkinson's disease. *Neuron* 2019; 101(6): 1042–1056. doi:10.1016/j.neuron.2019.03.004
41. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, *et al.* Treatment-resistant depression: Definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry* 2023; 22(3): 394–412. doi:10.1002/wps.21120
42. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends Cogn Sci* 2011; 15(10): 483–506. doi:10.1016/j.tics.2011.08.003
43. Middleton V, Bowman J, Marino B, Steinfink D, Rodriguez J, Ceballos M, *et al.* Accelerated 1-day rTMS paired with D-cycloserine and lisdexamfetamine: A case study. *Transcranial Magn Stimul* 2025; 3: 100119. doi:10.1016/j.transm.2025.100119
44. Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, Hurlemann R, Fu CHY, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019; 364: l1079. doi:10.1136/bmj.l1079
45. National Library of Medicine (U.S.). Analgesic effect of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in pain related to peripheral neuropathy. Identifier NCT05295498. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05295498> (last accessed on 06.04.2026).
46. Noda Y, Wada M, Mimura Y, Taniguchi K, Tarumi R, Moriyama S, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation as maintenance treatment of depression: The MAINT-R randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2025; 8(6): e2515881. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.15881
47. O'Sullivan SJ, Buchanan DM, Batail JMV, Williams NR. Should rTMS be considered a first-line treatment for major depressive episodes in adults? *Clin Neurophysiol* 2024; 165: 76–87. doi:10.1016/j.clinph.2024.06.004
48. Papakostas GI, Trivedi MH, Shelton RC, Iosifescu DV, Thase ME, Jha MK, *et al.* Comparative effectiveness research trial for antidepressant incomplete and non-responders with treatment-resistant depression (ASCERTAIN-TRD) a randomized clinical trial. *Mol Psychiatry* 2024; 29(8): 2287–2295. doi:10.1038/s41380-024-02468-x
49. Ren J, Zhang W, Dahmani L, Gordon EM, Li S, Zhou Y, *et al.* Parkinson's disease as a somato-cognitive action network disorder. *Nature* 2026; 651(8107): 1030–1038. doi:10.1038/s41586-025-10059-1
50. Sohn MN, Cole J, Bray SL, McGirr A. Intermittent theta-burst stimulation with adjunctive D-cycloserine rapidly resolves suicidal ideation and decreases implicit association with death/suicide. *Psychol Med* 2025; 55: e13. doi:10.1017/S0033291724003313
51. Stimpson KH, Feyder MT, Maron-Katz A, Kiris E, Ford TJ, Carreon DM, *et al.* Personalized continuation therapy with SAINT for maintaining remission in treatment-resistant depression. *Transcranial Magn Stimul* 2026; 6: 100203. doi:10.1016/j.transm.2025.100203
52. Trapp NT, Purgianto A, Taylor JJ, Singh MK, Oberman LM, Mickey BJ, *et al.* Consensus review and considerations on TMS to treat depression: A comprehensive update endorsed by the National Network of Depression Centers, the Clinical TMS Society, and the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Clin Neurophysiol* 2025; 170: 206–233. doi:10.1016/j.clinph.2024.12.015
53. Vaughn DA, Marino B, Engelbertson A, Dojnov A, Johnson L, Stine M, *et al.* Real-world effectiveness of a single-day regimen for transcranial magnetic stimulation using Optimized, Neuroplasticity-Enhanced techniques in Depression (ONE-D): An open-label case series. *Transcranial Magn Stimul* 2025; 5: 100200. doi:10.1016/j.transm.2025.100200
54. Vaughn D, Marino B, Engelbertson A, Dojnov A, Stine M, Weiss N, *et al.* Single-day TMS regimens with pharmacological augmentation of plasticity: Five cases. *Transcranial Magn Stimul* 2025; 4: 100176. doi:10.1016/j.transm.2025.100176
55. Vestring S, Dörner A, Scholliers J, Ehrenberger K, Kiss A, Arenz L, *et al.* D-Cycloserine enhances the bidirectional range of NMDAR-dependent hippocampal synaptic plasticity. *Transl Psychiatry* 2024; 14: 18. doi:10.1038/s41398-023-02725-7
56. Virto-Farfan H, Virto C, Tafet GE. Accelerated theta burst stimulation transcranial magnetic stimulation (iTBS-TMS) Pururauka program for severe depressive episode and suicide ideation. *Brain Behav Immun Health* 2025; 51: 101154. doi:10.1016/j.bbih.2025.101154
57. Wilson S, Croarkin PE, Aaronson ST, Carpenter LL, Cochran M, Stultz DJ, *et al.* Systematic review of preservation TMS that includes continuation, maintenance, relapse-prevention, and rescue TMS. *J Affect Disord* 2022; 296: 79–88. doi:10.1016/j.jad.2021.09.040
58. Yang C, Guo Z, Peng H, Xing G, Chen H, McClure MA, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Brain Behav* 2018; 8(11): e01132. doi:10.1002/brb3.1132
59. Zhang W, Deng B, Xie F, Zhou H, Guo JF, Jiang H, *et al.* Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine* 2022; 52: 101589. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101589
60. Zhao YJ, Xiang S, Chen R, Ding Q, Geng R, Wang Y, *et al.* A sequential dual-site repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Cell Rep Med* 2025; 6(10): 102402. doi:10.1016/j.xcrm.2025.102402

Pharmacotherapy
in Psychiatry and Neurology

Farmakoterapia
w Psychiatrii i Neurologii

