



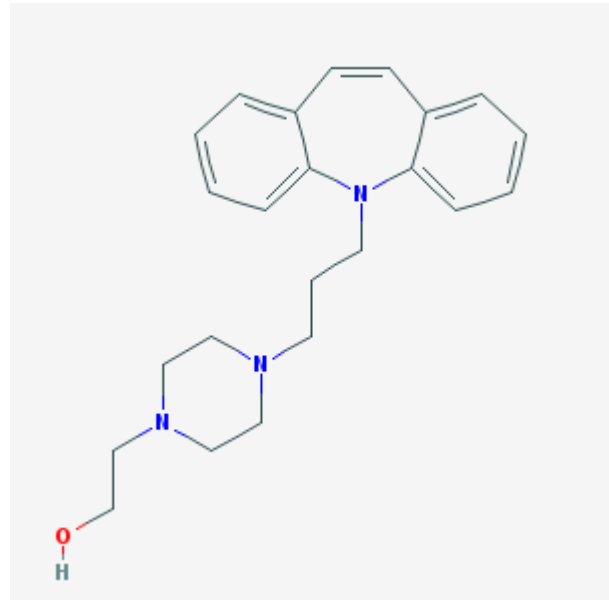
Knochenbrüche durch Opipramol?

Uns erreichte aus dem stationären Bereich die folgende Frage:

„Kürzlich hat mich eine Patientin auf das erhöhte Risiko von Knochenbrüchen unter der Therapie mit Opipramol ab einem Alter von 50 Jahren hingewiesen. Das war mir bisher nicht bekannt, steht aber in dem Beipackzettel. Könnten Sie mir mitteilen, womit das Risiko zu erklären ist und wie hoch es prozentual ist!?“

Der Wirkstoff

Opipramol ist ein im ambulanten Bereich sehr häufig verordnetes Medikament. Es ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva (TZA) und zählt chemisch zur Klasse der Dibenzazepine. Opipramol ist strukturell mit Imipramin verwandt und weist eine starke struk-



turelle Ähnlichkeit mit dem Antiepileptikum Carbamazepin auf, ohne jedoch antiepileptische Wirkungen zu haben [1]. Das Originalpräparat wurde unter den Handelsnamen Insidon® vertrieben. Opipramol wird in der Therapie von Depressionen eingesetzt, die von Angststörungen, Nervosität und Schlafstörungen begleitet sind. Auch gegen psychische Beschwerden in den Wechseljahren wird es verschrieben [2]. Opipramol wird in Deutschland und einigen anderen europäischen Ländern mit steigender Tendenz als Ersatz für Benzodiazepine verwendet, weil sich keine Gewöhnungseffekte ausbilden [3].

„Beipackzettel“ und „Fachinformation“

Der sog. „Beipackzettel“ ist die Gebrauchsinformation für Patienten und liegt jeder Arzneimittelpackung bei („Packungsbeilage“). Die sog. „Fachinformation“ dient der Information der medizinischen Fachkreise und kann nach Eingabe eines Passwortes von Angehörigen der Heilberufe über das Inter-

net abgerufen werden (www.fachinfo.de). Beide Informationsmaterialien müssen laut Arzneimittelgesetz [4] vom Hersteller zur Verfügung gestellt und von der Arzneimittelzulassungsbehörde (dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) genehmigt werden.

Die erste Fachinformation, die im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) nach Eingabe der Wirkstoffbezeichnung „Opipramol“ angezeigt wird, enthält keinerlei Hinweise auf die Gefahr von Knochenbrüchen unter Opipramol [5]. Zu finden ist nach Eingabe von "Opipramol Knochenbrüche" in Google gleich an dritter Stelle der Hinweis auf die Gebrauchsinformation von Opipramol - 1 A Pharma 50 mg Filmtabletten mit dem folgenden Hinweis:

„Opipramol - 1 A Pharma 50mg Filmtabletten - Beipackzettel ...

www.apotheken-umschau.de/.../Opipramol---1-A-Pharma-50mg-Filmtabletten-69642...

Ausführliche Informationen zum Medikament *Opipramol* - 1 A Pharma 50 mg ... aus dieser Gruppe einnehmen, haben ein höheres Risiko für *Knochenbrüche*“

In diesem Google Hinweis steht die Warnung vor Knochenbrüchen, der Link führt aber nicht zu der Original Gebrauchsinformation, sondern zu einem Auszug aus der Datenbank der Apotheken-Umschau, die möglicherweise die Gebrauchsinformation abgeschrieben hat. Im Abschnitt „Nebenwirkungen“ findet sich unter der Überschrift „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-system“ der Satz: „Patienten, die 50 Jahre und älter sind und ein Medikament aus dieser Gruppe einnehmen, haben ein höheres Risiko für Knochenbrüche“. Die Fachinformation zu Opipramol - 1 A Pharma 50mg Filmtabletten war am 04.08.2016 im FachInfo-Service nicht zugänglich. In der Fachinformation zu Opipramol Heumann 50 und 100 mg Filmtabletten ist zwar unter Punkt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ ebenfalls keine Warnung vor Knochenbrüchen aufgenommen, jedoch findet sich zum Thema „Knochenbrüche“ unter Punkt „4.8 Nebenwirkungen“ ein ganzer Absatz mit eigener Überschrift. Hier wird jedoch nicht auf einen Zusammenhang zwischen Opipramol und Knochenbrüchen hingewiesen, sondern auf ein sich „aus epidemiologischen Studien ergebendes erhöhtes Risiko zwischen Antidepressiva und Knochenbrüchen“; dabei werden generell SSRI und trizyklische Antidepressiva genannt, die Studien seien „hauptsächlich“ an Personen über 50 Jahren durchgeführt worden [6]. Andere Fachinformationen zu Opipramol Präparaten sind entsprechend aufgebaut [z.B. 7, 8].

Mit Ausnahme der Fachinformation zu Opipramol AbZ Filmtabletten [5] entsprechen die hier dargestellten Informationen in den Fachinformationen und Gebrauchsinformationen den Vorgaben des BfArM, das nach einer entsprechenden Neubewertung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die pharmazeutischen Hersteller im Dezember 2010 aufgefordert hatte, die Informationen für Fachkreise und Patienten entsprechend zu ändern [9].

Wirkmechanismus

Opipramol hat sowohl in vitro als auch ex vivo hohe Affinität zu den Sigma-Bindungsstellen Typ 1 und Typ 2 mit mäßiger Unterklassen Selektivität. Die Sigmarezeptoren wurden früher als Opioidrezeptoren angesehen, da die antitussiven Wirkungen der Opioide über diese Rezeptoren vermittelt werden

[10]. Heute gelten sie als eine eigenständige Klasse pharmakologischer Rezeptoren, da weder die endogenen Opioide an diese Rezeptoren binden, noch die Opioidantagonisten Naloxon und Naltrexon Sigma-Agonisten von diesen Bindungsstellen verdrängen. Opipramol wirkt antagonistisch an den Histamin-Rezeptoren vom Typ 1 [1, 3], was seine sedierenden Wirkungen erklärt. Die Affinitäten zu den Serotonin-Rezeptoren vom Typ 2A, Dopamin-Rezeptoren vom Typ 2 und den α -adrenergen Rezeptoren sind geringer. Im Unterschied zu den strukturverwandten trizyklischen Antidepressiva hemmt Opipramol die Rückaufnahme von Serotonin oder Noradrenalin nicht [2]. In den Fachinformationen und einigen Literaturstellen wird die anticholinerge Aktivität von Opipramol als „gering“ angegeben [2, 7, 8, 11, 12], obwohl sein anticholinerges Risiko in der wissenschaftlichen Literatur als hoch potent eingestuft wird [13] und es in der AGATE-Delir-Liste mit der höchsten Stufe 4 geführt wird [14, 15].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Als wesentlichste UAW von Opipramol werden Müdigkeit, Xerostomie, Schwindel, Hypotonie, Tachykardien, Herzrhythmusstörungen, Akkommodationsstörungen, Mydriasis, gastrointestinale Störungen und Obstipation genannt [3].

Studienlage

In der Literatur wird über Opipramol als Auslöser von Knochenbrüchen nicht berichtet. Es wird aber viel über die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), trizyklischen Antidepressiva (TZA) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) als mögliche Auslöser dieser UAW publiziert.

Im Jahr 2003 stellte eine Analyse einer Gruppe von postmenopausalen Frauen fest, dass die Verwendung von trizyklischen Antidepressiva (TZA) mit einem erhöhten Risiko von Hüftfrakturen verbunden war [16]. Allerdings enthielt diese Studie nur wenige Probanden, die SSRIs einnahmen, ein Zusammenhang zwischen SSRI Nutzung und Fraktur konnte auch in einer anderen Studie nicht belegt werden [17].

Takkouche et al. veröffentlichten jedoch im Jahr 2005 eine Meta-Analyse, die zeigte, dass im Vergleich zu einer Nicht-SSRI-Antidepressivum Gruppe das gepoolte relative Risiko für Knochenbrüche bei SSRI behandelten Patienten um 33% höher lag [18]. Diese Meta-Analyse konzentrierte sich nicht nur auf Hüftfrakturen, sondern erfaßte Frakturen an jedem Ort.

Richards et al. untersuchten 2007 in einer großen zufällig ausgewählten Population das Vorkommen von Frakturen hinsichtlich eines Zusammenhanges mit der Verwendung von SSRI, um mittels multivariater Cox-Proportional-Hazards-Regressionsanalyse die Folgen der täglichen SSRI Verwendung auf das Risiko einer Fraktur abzuschätzen. Dabei wurde auch die Beziehungen zwischen SSRI-Medikation und Knochendichte (BMD) bzw. Stürzen mit Hilfe einer linearen logistischen Regression korreliert. Alle berichteten Frakturen wurden radiologisch bestätigt [19]. Diese große prospektive Studie an Personen im Alter von 50 Jahren und älter ist die Grundlage für die Neubewertung durch die EMA ,

da der tägliche Gebrauch von SSRI mit einem 2-fach erhöhten Risiko für Knochenbrüche verbunden war. Es gab jedoch 60% weniger TZA -Anwender, weshalb die TZA-Schätzung in dieser Studie weniger Power hatte [19].

Im gleichen Jahr 2007 führte Haney et al. eine Querschnittsanalyse der Daten der MROS-Studie durch. Die MROS Studie umfasst 5.995 Männer von 65 Jahren oder älter, die aus sechs Regionen der Vereinigten Staaten rekrutiert worden waren. Haney verglich Männer unter Therapie mit SSRIs mit Männern, die kein Antidepressivum einnahmen, für die Analyse wurde ein alterskorrigiertes lineares Regressionsmodell verwendet. Das Ergebnis war eine niedrigere BMD (engl.: bone mineral density, dt.: Knochendichte) an der Hüfte (3,9% niedriger) und Wirbelsäule (5,6% niedriger) unter SSRI Verwendung [20].

Diem et al. beurteilte 2007 den Einsatz von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme -Hemmern (SSRI) und trizyklischen Antidepressiva (TZA) durch serielle Messungen der Knochendichte (BMD) in einer Kohorte von 2.722 älteren Frauen (Durchschnittsalter 78,5 Jahre). Die BMD der Hüften verringerte sich bei Nicht-Benutzern durchschnittliche um 0,47% pro Jahr im Vergleich zu 0,82% bei den SSRI-Benutzern ($P < 0.001$) und um 0,47% bei TZA-Benutzern ($P = 0.99$) [21].

2009 identifizierten und analysierten Ginzburg und Rosero in einer Literaturrecherche dreizehn klinische Studien (7 Fall-Kontroll-Studien, 5 prospektiven Kohorten, 1 Querschnittsuntersuchung) [22]. Die meisten Studien stellten fest, dass SSRI ein ähnliches oder höheres Knochenbruchrisiko im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva (TZA) haben.

Eine große Meta-Analyse 2013 zeigte, dass SSRI und TZA mit einem moderaten und klinisch signifikanten Anstieg des Risikos von Frakturen jeglicher Art verbunden sind [23]. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass das Risiko der Erhöhung der Knochenbrüche mit jedem Antidepressivum, ob SSRI oder TZA, verbunden ist, wenn die Analyse auf die Diagnose Depression beschränkt wurde, obwohl es in der Gesamtanalyse weniger ausgeprägt war. Dieses Ergebnis legt nahe, dass Antidepressiva vor allem bei depressiven Patienten ein erhöhtes Frakturrisiko haben. Der Anstieg der Bruchgefahr war in den Studien weniger ausgeprägt, die für BMD kontrolliert worden waren [23]. Die sedierenden und orthostatischen Wirkungen erhöhen das Risiko des Fallens und anschließender Frakturen bei älteren Patienten.

Gebara et al. 2014 haben in einem systematischen Review viele Studien ausgewertet [24]. Die zahlreichen Beobachtungsstudien, die die Beziehung zwischen Antidepressiva und BMD beurteilten, legen nahe, dass Antidepressiva mit niedriger BMD verbunden sind. Auch in dieser Auswertung fallen vor allem SSRI, aber nicht TZA auf. Das deutet darauf hin, dass das serotonerge System bei der Reduktion der BMD eine Rolle spielt. Jedoch waren diese beiden Klassen von Antidepressiva aus verschiedenen Gründen verschrieben worden: SSRIs zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen, TZA dagegen nur in niedrigen, nicht antidepressiv wirksamen Dosen gegen chronische Schmerzen und andere körperliche Beschwerden.

Lantaigne et al untersuchten 2015 die Unterschiede beim Frakturrisiko assoziiert mit SNRI im Vergleich zu SSRI bei Probanden im Alter von 50 Jahren oder älter [25]. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Frakturrisiko zwischen SNRI und SSRI.

Knochenstoffwechsel..... die Osteoblasten oder die Osteoklasten?

Knochen besteht aus Knochenmatrix, Mineralien und verschiedenen anderen Zellen. Man unterscheidet dabei drei Arten von Knochenzellen: Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten. Der Knochenaufbau ist Aufgabe der Osteoblasten, durch Osteoklasten werden Knochen abgebaut [26,27]. Die Osteoblasten sind multifunktionale Zellen, die auch die Differenzierung von Osteoklasten steuern [28]. Eine Reihe von humoralen Faktoren regulieren die Funktion dieser Zellen, einschließlich Neurohormonen, die ein Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und Knochenresorption gewährleisten [29]. Dieser Regulierungsprozess ist leider sehr kompliziert, die Angaben in der Literatur hierüber sind verwirrend und viele Teile der Mechanismen sind noch unter Forschung und unklar. Zahlreiche Studien zeigten aber, dass das sympathische Nervensystem (SNS) am Knochenstoffwechsel beteiligt ist [30,31,32]. Die Aktivierung von β_2 -adrenergen Rezeptoren (β_2 -AR) auf den Osteoblasten scheint die Osteoblasten-Proliferation zu hemmen. Gleichzeitig wird aber über verschiedene Zwischenstufen die RANKL Produktion in den Osteoblasten aktiviert, wodurch schließlich die Osteoklasten Proliferation gefördert wird. In der Summe überwiegt also durch Erhöhung der Aktivität von RANKL die Knochenresorption [33, 34].

Die Daten über die Rolle des Serotonins (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) in der Knochenbildung sind auch sehr widersprüchlich. Serotonin ist ein Monoamin, das als Neurotransmitter im zentralen Nervensystem wirkt. 5-HT wirkt aber auch als Hormon, wenn es von den enterochromaffinen Zellen in Duodenum synthetisiert wird [35]. Yadav et al. berichteten, dass Serotonin aus dem Darm über den 5-HT_{1B}-Rezeptor durch eine Verringerung der Osteoblasten-Proliferation die Knochenbildung hemmt [36]. Viele andere Wissenschaftler veröffentlichten entgegengesetzte Wirkungen [37, 38]. Dai et al. fanden, dass 5-HT bei niedrigen Konzentrationen zu einer Abnahme der Proliferationsrate von Ratten-Osteoblasten in einer dosisabhängigen Weise führte, bei hohen Konzentrationen war dieser Effekt deutlich abgeschwächt und zeigte eine Tendenz, die Proliferation und Funktion von Osteoblasten zu fördern. Die Autoren spekulieren, dass die duale Wirkung von 5-HT auf den Knochenstoffwechsel über verschiedene Signalwege (5-HT_{2A}- und 5-HT_{1B}- Rezeptoren) vermittelt wird [39]. Die Aktivierung von 5-HT_{1B}-Rezeptoren führt zur Differenzierung von Osteoklasten, während die Aktivierung der 5-HT_{2A}-Rezeptoren die Proliferation von Osteoblasten und somit die Knochenbildung fördert [39]. Nam et al. berichteten, dass Serotonin direkt die Differenzierung, Mineralisierung und Proliferation der Osteoblasten in vitro hemmt [40].

Wie können Antidepressiva das Frakturrisiko erhöhen?

Antidepressiva können das Frakturrisiko bei älteren Erwachsenen durch drei mögliche Mechanismen erhöhen[25]:

- 1) Schwindel und Müdigkeit bei Behandlungsbeginn kann das Risiko von Stürzen erhöhen und so zu Knochenbrüchen führen [41, 42]
- 2) Serotonin beeinflussende Medikamente wie SSRIs, können die Aktivität der Osteoblasten herunterregulieren und dadurch mit der Zeit die Knochendichte verringern, wodurch das Risiko einer Fraktur nach einem Sturz steigt [19, 20] und

3) Medikamente, die den noradrenergen Tonus erhöhen, wie SNRI, hemmen ebenfalls die Aktivität der Osteoblasten, führen aber auch über eine Erhöhung der RANKL Aktivität zu einer Aktivierung der Osteoklasten und damit zu einer verminderten Knochendichte durch Verstärken der Knochenresorption [25,43,44].

Beim Krankheitsbild der Depression wird schließlich auch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden -Achse [45] verändert gefunden, es finden sich vermehrt inflammatorische Zytokine wie Interleukin (IL) -1-beta, IL-2, IL-6 und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha [46]. Viel diskutiert wird auch, ob bei Depressionen die Konzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D (Calcidiol) abfällt (vgl. [47]), was wiederum zu einer niedrigeren Knochendichte führen müßte.

Fazit

- In epidemiologischen Studien an Patienten, die mit Antidepressiva behandelt wurden, wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Die Patienten waren überwiegend 50 Jahre oder älter.
- Eine positive Korrelation zeigte sich insbesondere zu der Verschreibung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI), die Korrelation zu trizyklischen Antidepressiva (TZA) war deutlich schwächer.
- Eine Häufigkeit für das auf Antidepressiva zurückzuführende Risiko von Knochenbrüchen kann auf der Basis des heutigen Datenstandes nicht angegeben werden.
- Opipramol wurde in diesem Zusammenhang nicht ausdrücklich untersucht, es gehört zu der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva (TZA)
- Die Informationen, die Patienten über das Internet zugänglich sind, sind im höchsten Maße un- bzw. desinformativ. Sie müssen zur Verunsicherung der Betroffenen führen.
- Nicht nur Antidepressiva können das Frakturrisiko bei älteren Erwachsenen erhöhen. Vor allem bei Frauen nach der Menopause (älter als 50 Jahre) ist die Abnahme der Knochendichte seit Jahren bekannt, auch wenn sie nicht mit Antidepressiva behandelt werden.
- Sofern die Verordnung von Antidepressiva klinisch indiziert ist, sprechen die vorliegenden Daten zur möglichen Erhöhung des Frakturrisikos bislang nicht gegen die Verordnung.

Copyright© Nagia Ben Omar, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

mit Diskussionsbeiträgen von Susanne Franke (Büdingen), Stefan Roeder (Bischofsgrün), Claus-Peter Ostermeier (Werneck), Monika Singer (Agatharied)

Institut AGATE gGmbH, Nelkenweg 10, 93080 Pentling und Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg

Tel.: 0941 – 941 2058, Fax.: 0941 – 941 2057

E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de

Literatur

- ¹ Opipramol. Online verfügbar unter <http://www.chemie.de/lexikon/Opipramol.html>, zuletzt geprüft am 28.07.2016.
- ² Muller, W. E.; Siebert, B.; Holoubek, G.; Gentsch, C. (2004): Neuropharmacology of the anxiolytic drug opipramol, a sigma site ligand. In: *Pharmacopsychiatry* 37 Suppl 3, S189-97. DOI: 10.1055/s-2004-832677.
- ³ DocCheck Medical Services GmbH: Opipramol - DocCheck Flexikon. DocCheck Medical Services GmbH. Online verfügbar unter <http://flexikon.doccheck.com/de/Opipramol>, zuletzt geprüft am 28.07.2016.
- ⁴ Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 4 Absatz 11 des Gesetzes vom 18. Juli 2016 (BGBl. I S. 1666).
- ⁵ AbZ-Pharma GmbH, Ulm: Fachinformation zu Opipramol AbZ Filmtabletten, Stand Februar 2015, zuletzt geprüft am 04.10.2016
- ⁶ Heumann Pharma GmbH & Co Generika KG, Nürnberg: Fachinformation zu Opipramol Heumann 50 mg und 100 mg Filmtabletten, Stand Oktober 2013, zuletzt geprüft am 04.08.2016
- ⁷ Opipramol HEXAL® 50 mg Filmtabletten - Fachinformation | Gelbe Liste. Online verfügbar unter https://www.gelbe-liste.de/medikamente/opipramol-hexal-50-mg-filmtabletten_481153/fachinformation, zuletzt geprüft am 28.07.2016.
- ⁸ Opipramol STADA® 50mg Filmtabletten - Fachinformation | Gelbe Liste. Online verfügbar unter https://www.gelbe-liste.de/medikamente/opipramol-stada-50mg-filmtabletten_483200/fachinformation, zuletzt geprüft am 28.07.2016.
- ⁹ Schwertfeger: Bekanntmachung über die Registrierung und Zulassung von Arzneimitteln vom 6. Dezember 2010, Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II. Online verfügbar unter https://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Pharmakovigilanz/bm-phvig-20101206-ssri.pdf?__blob=publicationFile&v=4, zuletzt geprüft am 28.07.2016.
- ¹⁰ Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE (1976): The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 197, 517–532
- ¹¹ Tricyclic Antidepressants List (TCAs) (2016). Online verfügbar unter <http://mentalhealthdaily.com/2014/08/18/tricyclic-antidepressants-list-tcas/>, zuletzt aktualisiert am 28.07.2016, zuletzt geprüft am 28.07.2016.
- ¹² ATKINSON, J.; LADINSKY, H. (1972): A quantitative study of the anticholinergic action of several tricyclic antidepressants on the rat isolated fundal strip. In: *British Journal of Pharmacology* 45 (3), S. 519–524. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1972.tb08109.x.
- ¹³ Salahudeen, Mohammed Saji; Duffull, Stephen B.; Nishtala, Prasad S. (2015): Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. In: *BMC Geriatrics* 15 (1), S. 1. DOI: 10.1186/s12877-015-0029-9
- ¹⁴ **Fehler! Nur Hauptdokument** Back C, Wittmann M, Haen E (2011): Verwirrtheitszustände als wichtige Arzneimittelwirkung. *Therapeutische Umschau* 68(1), 27-33.
- ¹⁵ Modified anticholinergic risk scale. Online verfügbar unter https://www.researchgate.net/publication/305724095_Modified_anticholinergic_risk_scale, zuletzt geprüft am 30.07.2016
- ¹⁶ Ensrud KE, Blackwell T, Mangione CM, et al. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch Intern Med.* 2003;163: 949-957.
- ¹⁷ Richards, J. Brent; Papaioannou, Alexandra; Adachi, Jonathan D.; Joseph, Lawrence; Whitson, Heather E.; Prior, Jerilynn C.; Goltzman, David (2007): Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on the Risk of Fracture. In: *Arch Intern Med* 167 (2), S. 188–194. DOI: 10.1001/archinte.167.2.188.

-
- ¹⁸ Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etminan M (2007) Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 30:171–184
- ¹⁹ Richards, J. Brent; Papaioannou, Alexandra; Adachi, Jonathan D.; Joseph, Lawrence; Whitson, Heather E.; Prior, Jerilynn C.; Goltzman, David (2007): Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on the Risk of Fracture. In: *Arch Intern Med* 167 (2), S. 188–194. DOI: 10.1001/archinte.167.2.188.
- ²⁰ Haney, Elizabeth M.; Chan, Benjamin K. S.; Diem, Susan J.; Ensrud, Kristine E.; Cauley, Jane A.; Barrett-Connor, Elizabeth et al. (2007): Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. In: *Archives of internal medicine* 167 (12), S. 1246–1251. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1246.
- ²¹ Diem, Susan J.; Blackwell, Terri L.; Stone, Katie L.; Yaffe, Kristine; Haney, Elizabeth M.; Blizotes, Michael M.; Ensrud, Kristine E. (2007): Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. In: *Archives of internal medicine* 167 (12), S. 1240–1245. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1240.
- ²² Ginzburg, Regina; Rosero, Enma (2009): Risk of fractures with selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants. In: *The Annals of pharmacotherapy* 43 (1), S. 98–103. DOI: 10.1345/aph.1L264.
- ²³ Rabenda, V.; Nicolet, D.; Beaudart, C.; Bruyere, O.; Reginster, J-Y (2013): Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 24 (1), S. 121–137. DOI: 10.1007/s00198-012-2015-9.
- ²⁴ Gebara, Marie Anne; Shea, Marcie L. O.; Lipsey, Kim L.; Teitelbaum, Steven L.; Civitelli, Roberto; Muller, Daniel J. et al. (2014): Depression, antidepressants, and bone health in older adults: a systematic review. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 62 (8), S. 1434–1441. DOI: 10.1111/jgs.12945.
- ²⁵ Lanteigne, Amy; Sheu, Yi-Han; Sturmer, Til; Pate, Virginia; Azrael, Deb; Swanson, Sonja A.; Miller, Matthew (2015): Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor and selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of fractures: a new-user cohort study among US adults aged 50 years and older. In: *CNS drugs* 29 (3), S. 245–252. DOI: 10.1007/s40263-015-0231-5.
- ²⁶ Moll, Karl Josef; Möller, Michaela (2006): Anatomie. Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog. 18., überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer (2). 94-95
- ²⁷ Schmidh, Robert F.; Lang, Florian; Heckmann, Manfred (2011): Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie. 31. Aufl. Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (31). 688-689
- ²⁸ Eleftheriou F et al (2005) Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 434(7032):514–520
- ²⁹ ŽOFKOVÁ, P. MATUCHA (2014): New Insights Into the Physiology of Bone Regulation: the Role of Neurohormones. In: *Physiological Research* 63 (4), S. 421–427. Online verfügbar unter http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/63/63_421.pdf, zuletzt geprüft am 11.08.2016.
- ³⁰ Cherruau M, Facchinetti P, Baroukh B, Saffar JL (1999). Chemical sympathectomy impairs bone resorption in rats: a role for the sympathetic system on bone metabolism. *Bone* 25: 545–551.
- ³¹ Arai M, Nagasawa T, Koshihara Y, Yamamoto S, Togari A (2003). Effects of beta-adrenergic agonists on bone-resorbing activity in human osteoclast-like cells. *Biochim Biophys Acta* 1640: 137–142.
- ³² He JY, Jiang LS, Dai LY (2011). The roles of the sympathetic nervous system in osteoporotic diseases: a review of experimental and clinical studies. *Ageing Res Rev* 10: 253–263.
- ³³ Kondo H, Togari A (2011) Continuous treatment with a low dose beta-agonist reduces bone mass by increasing bone resorption without suppressing bone formation. *Calcif Tissue Int* 88(1):23–32

-
- ³⁴ Dimitri, Paul; Rosen, Cliff: The Central Nervous System and Bone Metabolism: An Evolving Story. In: *Calcif Tissue Int*, S. 1–10. DOI: 10.1007/s00223-016-0179-6.
- ³⁵ Gershon, M.D., and Tack, J. (2007). The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 132, 397-414.
- ³⁶ Yadav VK, Ryu JH, Suda N, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 2008;135:825-837.
- ³⁷ Bliziotis MM, Eshleman AJ, Zhang XW, Wiren KM. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone*. 2001;29:477–486.
- ³⁸ Baudry A, Bitard J, Mouillet-Richard S, Locker M, Poliard A, Launay JM, et al. Serotonergic 5-HT(2B) receptor controls tissue-nonspecific alkaline phosphatase activity in osteoblasts via eicosanoids and phosphatidylinositol-specific phospholipase C. *J Biol Chem*. 2010;285:26066–26073
- ³⁹ Dai SQ, Yu LP, Shi X, Wu H, Shao P, Yin GY, Wei YZ. Serotonin regulates osteoblast proliferation and function in vitro. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47:759–765.
- ⁴⁰ Nam, Soon-Shin; Lee, Jeong Cheol; Kim, Hyo Jeong; Park, Jin-Woo; Lee, Jae-Mok; Suh, Jo-Young et al. (2016): Serotonin Inhibits Osteoblast Differentiation and Bone Regeneration in Rats. In: *Journal of periodontology* 87 (4), S. 461–469. DOI: 10.1902/jop.2015.150302.
- ⁴¹ Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporosis International*. 2006; 17(6):807–16.10.1007/s00198-005-0065-y [PubMed: 16520889]
- ⁴² Eom CS, Lee HK, Ye S, Park SM, Cho KH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(5):1186– 95.10.1002/jbmr.1554 [PubMed: 22258738]
- ⁴³ Hanyu, Ryo; Wehbi, Vanessa L.; Hayata, Tadayoshi; Moriya, Shuichi; Feinstein, Timothy N.; Ezura, Yoichi et al. (2012): Anabolic action of parathyroid hormone regulated by the beta2-adrenergic receptor. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (19), S. 7433–7438. DOI: 10.1073/pnas.1109036109.
- ⁴⁴ Ma Y, Krueger JJ, Redmon SN, Uppuganti S, Nyman JS, Hahn MK, et al. Extracellular Norepinephrine Clearance by the Norepinephrine Transporter Is Required for Skeletal Homeostasis. *The Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(42):30105–13. doi: 10.1074/jbc.M113.481309
- ⁴⁵ O'Hara R. Stress, aging, and mental health. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:295–29
- ⁴⁶ Simon, N. M.; McNamara, K.; Chow, C. W.; Maser, R. S.; Papakostas, G. I.; Pollack, M. H. et al. (2008): A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 18 (3), S. 230–233. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2007.06.004
- ⁴⁷ AID der AGATE „Alleskönner Vitamin D“ (2016), zugänglich für Mitglieder über <http://www.agate-klinikverbund.de/cms/index.php/pharminfo/aid-neu/aids-neu>